



Д.Г. Рекалов, И.А. Бринер

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СОПРЯЖЕННОСТЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ БЕЛКОВ С ДИНАМИКОЙ ИНФЛАМАТОРНЫХ БИОМАРКЕРОВ В ДЕБЮТЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Запорожский государственный медицинский университет,
КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС

Ключові слова: ранній ревматоїдний артрит, антитіла до циклічного цитрульованого пептиду, фактор некрозу пухлин- α .

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, антитела к циклическому цитруллированному пептиду, фактор некроза опухоли- α .

Key words: early rheumatoid arthritis, tumor necrosis factor- α , ACPA.

Мета роботи полягала у визначенні інтенсивності карбонільного стресу при ревматоїдному артриті з оцінкою його патогенетичного взаємозв'язку з запально-ерозивним процесом. Альдегідні й кетонні форми дигідрофенілгідрозонів оцінено в якості маркерів активації вільних радикалів. Антитіла до цитрульованого пептиду, ФНП- α визначали імуноферментним аналізом. Пацієнтів з клінічно значущими супутніми захворюваннями або станами виключено з дослідження. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що при ревматоїдному артриті при розвитку запального процесу відбувається активація процесів пероксидації в рамках карбонільного стресу, що викликає розвиток дистрофічних і деструктивних змін у хрящовій тканині з порушенням обміну протеогліканів і формуванням ерозій.

Целью исследования было определение интенсивности карбонильного стресса при ревматоидном артрите с оценкой его патогенетической взаимосвязи с воспалительно-эрозивным процессом. Альдегидные и кетонные формы дигидрофенилгидразонов оценены в качестве маркеров активации свободных радикалов. Антитела к цитруллированному пептиду, ФНО- α определяли иммуноферментным анализом. Пациенты с клинически значимыми сопутствующими заболеваниями или состояниями исключены из исследования. Полученные данные позволяют заключить, что при ревматоидном артрите при развитии воспалительного процесса происходит активация процессов пероксидации в рамках карбонильного стресса, что вызывает развитие дистрофических и деструктивных изменений в хрящевой ткани с нарушением обмена протеогликанов и формированием эрозий.

The aim of the present study was to determine the intensity of carbonyl stress in rheumatoid arthritis (RA) with an evaluation of its relationship with the pathogenesis of inflammatory and erosive processes. Aldehyde- and ketonephenylhydrazones were estimated as markers of free radicals activation. The antibodies to citrullined peptide, TNF- α were determined by immune-enzyme assay. Subjects with clinically significant concurrent diseases or conditions were carefully excluded during the patient's selection. Thus, our findings suggest that in RA under condition of inflammation development the intensification of the processes of oxidative transformation of protein molecules at the carbonyl stress takes pace that causes development of dystrophic and destructive changes in chondral tissues with derangement of proteoglycan metabolism and erosions formation.

В последние годы выдвинута концепция о существенной патогенетической роли оксидантного стресса в повреждении клеток, обусловленном иммунным воспалением [1]. Наряду с этим, особое внимание уделяется вопросам патогенетической роли активных форм кислорода и инициированных ими процессов перекисного окисления липидов в развитии и прогрессировании воспалительно-деструктивных процессов у больных ревматоидным артритом (РА) [2–4].

Окислительный стресс рассматривают как один из важных факторов при этом заболевании: постоянная генерация активных форм кислорода в суставах больных активированными нейтрофилами и макрофагами, а также за счет циклически повторяющихся процессов гипоксии-реперфузии при работе суставов приводит к повреждению синовиальных клеток, разрушению хряща и эрозии костной ткани [5–7]. Более того, показано, что низкий антиоксидантный статус клеток и тканей организма является возможным фактором риска для данного заболевания [8–11].

Свободные кислородные радикалы, генерируемые моноцитами, полиморфноядерными нейтрофилами, синови-

альными макрофагами, накапливаются в биологических средах организма как высокотоксичные продукты липопероксидации и в условиях недостаточности эндогенной антиоксидантной системы вызывают деполимеризацию матрикса соединительной ткани как непосредственно, так и путем активации протеолитических ферментов, матриксных металлопротеиназ; нарушают синтетические процессы в фибробластах и хондроцитах, вызывают развитие субхондральной эрозии; активируют лейкоцитарную коллагеназу, способствуют развитию апоптоза и некроза миоцитов, эндотелиальных клеток, хондроцитов, что, в свою очередь, способствует дальнейшему усложнению иммунных нарушений и интенсификации воспалительно-деструктивных процессов при РА [5, 12–16].

В работах, посвященных проблеме изменения активности оксидативного стресса при РА, обычно оценивают уровень накапливающихся в биологических средах организма продуктов липопероксидации: малонового диальдегида, диеновых конъюгатов [4]. Упомянутые нарушения могут серьезно или полностью дезорганизовать функционирование клеток и организма в целом, ухудшить состояние больного.



Помимо липидов в рамках липопероксидации в процесс свободнорадикального окисления интенсивно вовлекаются и другие классы органических веществ, в частности, белки. Окислительная модификация белковых молекул вносит существенный вклад в механизм свободнорадикального повреждения клеток. Более того, в специализированной литературе встречаются указания о большей чувствительности именно белков к окисдации, чем липидов [17,18]. Учитывая это, актуальным представляется расширение существующих представлений о патогенетической роли прооксидантных процессов в механизмах повреждения хрящевой ткани при РА по данным именно оценки окислительной модификации протеинов и особенностям накопления карбонилированных белков в условиях воспаления суставов и иммунной деструкции хряща, тем более, что роль указанного механизма у больных РА не уточнена, а результаты оценки ассоциации свободнорадикального повреждения биомолекул и тяжести деструктивно-эрозивного поражения хряща при РА в медицинской литературе практически не описаны и порой неоднозначны и противоречивы.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение интенсивности карбонильного стресса при ревматоидном артрите с оценкой патогенетической взаимосвязи с воспалительно-эрозивным процессом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 168 пациентов (109 женщин и 59 мужчин, средний возраст которых составил $49,8 \pm 2,07$ лет; диагноз – РА (критерии American College of Rheumatology [1]). Преимущественно суставная форма заболевания выявлена у подавляющего большинства больных (126 человек). У 52 больных отмечено быстро прогрессирующее, у остальных – медленно прогрессирующее течение заболевания. Минимальная степень активности ВП диагностирована у 37, умеренная – у 85, максимальная – у 46 пациентов. Преобладали больные со II–III рентгенологических стадиями заболевания согласно классификации Штейнброекера. Исходные демографические и клинические показатели пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Исходные демографические и клинические показатели больных с РА (n=168)

| Показатель, единицы измерения | | Больные РА (n=168) |
|-------------------------------|----------------|--------------------|
| Возраст, годы | | 47,52±13,05 |
| Пол | мужчины, n (%) | 59 (35) |
| | женщины, n (%) | 109 (65) |
| Длительность симптомов, мес. | | 13,74±6,2 |
| Позитивный РФ, n (%) | | 83 (49) |
| АСРА+, n (%) | | 102 (61) |
| Прием ГК, n (%) | | 18 (11) |
| Прием НПВС, n (%) | | 122 (73) |
| HAQ, баллы | | 1,3 (0,7–1,9) |
| DAS28 | | 5,9 (4,6–6,3) |

В исследование включали больных без тяжелой висцеральной патологии и сопутствующих заболеваний, способных вызвать дополнительные метаболические нарушения и, таким образом, повлиять на исследуемые показатели. Контрольную группу составили 67 практически здоровых лиц. Все обследованные выразили информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки РФ использовали иммунотурбодиметрический метод. Диологическое исследование суставов проводили с целью оценки уровня повреждения суставов, использовали метод Larsen [1]: оценивали 8 проксимальных межфаланговых суставов, 2 сустава большого пальца, 10 метакарпофаланговых и суставы запястья.

Всем пациентам также проводили исследование лабораторных показателей крови, матриксной металлопротеиназы 3 (ММП-3) фактора некроза опухоли α (ФНО- α), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (антиЦЦП) методом иммуоферментного анализа согласно прилагаемых к диагностическим наборам инструкций.

Уровень продуктов окислительной модификации белка – альдегидфенилгидразонов (АФГ) и кетонфенилгидразонов (КФГ) – определяли как исходно (спонтанная активность), так и после стимулирования двухвалентным железом, металл-индуцированная модификационная деструкция протеиновых молекул в условиях интенсификации генерации свободных радикалов. Степень ОМБ в плазме крови определяли по методу В. Halliwell. Метод основан на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием 2,4-динитрофенилгидрозонов. Для инициации окислительной модификации белка использовали среду Фентона (0,1 М фосфатный буфер pH 7,4, 1 мМ Fe²⁺, 0,3 мМ H₂O₂). Для определения окислительной модификации белка проводили предварительное их осаждение с помощью 20% раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Для работы брали 2 образца биопробы: для спонтанной и для металл-индуцированной регистрации окислительной модификации белка.

Исследуемые величины представлены в виде выборочное среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения. Нормальность распределения оценивали по критериям Kolmogorov-Smirnov (D), Lilliefors и Shapiro-Wilk (W). В случае распределения, отличающегося от нормального, или анализа порядковых переменных использовали Mann-Whitney U для 2 несвязанных выборок, для большего числа выборок – критерий Kruskal-Wallis H с дальнейшим сравнением по Games-Howell.

Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводили при помощи критерия χ^2 с анализом таблиц сопряженности. Наличие и выраженность статистически значимых различий между показателями оценивали путем проведения дисперсионного анализа по однофакторной схеме с последующим сравнением групп по Sheffe. Нулевую гипотезу о равенстве математических ожиданий по слоям выборки отвергали в случае, если отношение организованной дисперсии к остаточной превышало критическое зна-



чение критерия Фишера (Fкр.) при соответствующем числе степеней свободы с уровнем значимости менее 0,05. Для оценки удельного значения влияния фактора, лежащего в основе группировки, среди совокупности других факторов, воздействующих на результивный признак, проводили расчет коэффициента детерминации (η^2).

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5) на кафедре медицинской информатики ЗГМУ, а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценена динамика показателей, характеризующих наличие и выраженность оксидативного стресса у больных с РА в зависимости от клинических особенностей заболевания, предварительно исследован характер распределения изучаемых переменных. Судя по распределению, данные характеризуются свойствами нормального, Гаусового, распределения. Аналогичные, не отличающиеся от нормального распределения, изменения частот встречаемости характерны и для других параметров, отражающих процесс окислительной конформационной изменчивости белков крови у больных с РА, как и в целом у пациентов. Эти данные подтверждены Шапиро-Уилка W-тестом и оценкой критерия Колмогорова-Смирнова, что позволяет в дальнейшем применять параметрические критерии для статистического анализа различий между выборками.

Полученные при исследовании уровня продукции свободных радикалов и активности процессов их элиминации результаты продемонстрировали достоверное повышение в группе больных с РА по сравнению с группой контроля величин как спонтанной, так и металл-индуцированной, окис-

лительной модификации белков плазмы крови по уровню фенилгидразонов (увеличение АФГ на 104,35% и 158,95%, и КФГ практически в 3 и 2,6 раза, соответственно, достигнутый уровень значимости меньше 0,05 во всех случаях).

Указанные изменения (повышение уровня как ранних (АФГ), так и поздних (КФГ) биомаркеров оксидативного стресса при параллельном увеличении стимулированной концентрации этих параметров окислительной деструкции белковых молекул) сопровождалось достоверным уменьшением антиокислительного потенциала, о чем свидетельствует снижение СОД на 63,44% при сравнении с контролем. Далее проанализируем изменение параметров окислительной модификации протеинов крови в зависимости от выраженности экспрессии ММП-3 (выше или ниже медианы всех больных – 50 нг/мл). Важно подчеркнуть четкую взаимосвязь уровня накопления этих маркеров окислительной модификации белка с изменением выраженности системного воспалительного ответа у больных РА. Так, у пациентов с суммарным ММП-3 более 50 нг/мл (2 подгруппа) наблюдается статистически значимое превышение как альдегид-, так и кетоненилгидразонов (при оценке спонтанного окисления) на 36,04% и 33,84% при сопоставлении с аналогичным показателем подгруппы больных с РА со значениями ММП-3, не превышающими 50 нг/мл, соответственно. Индуцированная оксидация также оказалась достоверно выше во 2 подгруппе – на 58,90% и 46,90% соответственно (табл. 2).

Изучение динамики СОД в зависимости от экспрессии ММП-3 также показало, что по мере увеличения активности протеиназного комплекса отмечается снижение СОД на 63%. Важно отметить, что это снижение ассоциировалось со значительным повышением уровня параметров стимулированной окислительной модификации белка, что свидетельствует об истощении резервно-адаптационных возможностей организма и снижении устойчивости при патологической активации свободно-радикальных процессов

Таблица 2

Состояние процессов оксидации и активность антиокислительных систем у больных РА различных групп в зависимости от выраженности экспрессии ММП-3

| Показатели, единицы измерения | Больные РА | | | Контроль | Величина различий между группами | | | | |
|-------------------------------|------------------|-------------------|------------------------------|-----------------|----------------------------------|---------|---------|---------|-------|
| | До 50 нг/мл | Более 50 нг/мл | В целом по группе больных РА | | 4 (n=52) | 1 и 2 | 1 и 4 | 2 и 4 | 3 и 4 |
| | 1 (n=32) | 2 (n=83) | 3 (n=115) | | | | | | |
| АФГ спонт., усл. ед./г белка | 0,111± 0,003* | 0,151± 0,002** | 0,14± 0,002* | 0,069± 0,002 | 36,04% | 60,87% | 118,84% | 102,90% | |
| АФГ стимул., усл. ед./г белка | 0,198± 0,007* | 0,265± 0,003** | 0,246± 0,004* | 0,095± 0,002 | 33,84% | 108,42% | 178,95% | 158,95% | |
| КФГ спонт., усл. ед./г белка | 0,073± 0,005* | 0,116± 0,003** | 0,104± 0,003* | 0,035± 0,004 | 58,90% | 108,57% | 231,43% | 197,14% | |
| КФГ стимул., усл. ед./г белка | 0,113± 0,004* | 0,166± 0,005** | 0,151± 0,003* | 0,057± 0,006 | 46,90% | 98,25% | 191,23% | 164,91% | |
| СОД, усл. ед./мг/мин | 61,49 ±0,86* | 37,72± 0,52** | 52,77± 0,47* | 88,27± 0,57 | -63,02% | -30,34 | -57,27% | -40,22% | |

Примечания: * – достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении с аналогичными показателями контроля; # – достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении с аналогичными показателями больных РА с показателем по ММП-3 более 50 пг/мл.



в условиях оксидативно-антиоксидантного дисбаланса.

На основе представленных данных анализа процессов оксидации и активности антиоксидантных систем у больных РА в зависимости от длительности основного заболевания показано, что по мере увеличения длительности первичного верифицирования РА увеличиваются параметры как спонтанной, так и стимулированной окислительной модификации белков плазмы крови по уровню фенилгидразонов (отмечено увеличение при анамнезе более 10 лет как альдегидных (только для базальной) на 12,7%, так и, в большей степени, для кетонных форм – на 15,22% и 18,64% соответственно). Более выраженная динамика именно кетонфенилгидразонов логична, так как приведенные показатели являются поздними маркерами активации генерации свободно-радикальных процессов в организме.

Уровень антиоксидантной активности сыворотки оказался минимальным во 2 подгруппе, что на 11,12% меньше рассматриваемого показателя 1 подгруппы и на 51,74% ниже уровня антиоксидантной защиты у контроля. Таким образом, в подгруппе с продолжительностью артериальной гипертензии более 10 лет регистрировали максимальные значения, отражающие интенсивность процессов оксидации при параллельном снижении антиоксидантного потенциала сыворотки ($p < 0,05$), что указывает на выраженный про-антиоксидантный дисбаланс у больных с более длительным анамнезом по суставной патологии при сопоставлении с противоположной подгруппой пациентов.

Проанализирована также динамика параметров, характеризующих оксидативную модификацию белковых молекул в зависимости от степени активности заболевания. При этом важно отметить, что у пациентов с различной степенью активности РА параметры, характеризующие напряженность окислительно-восстановительных механизмов, существенно различались (рис. 1).

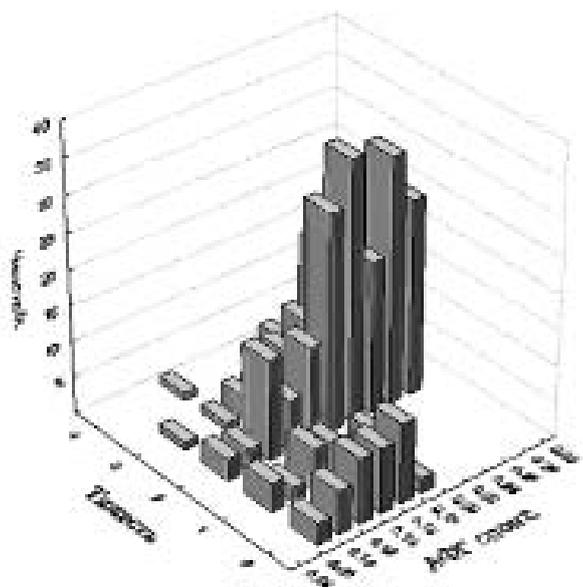


Рис. 1. Динамика АФГ спонтанной, в зависимости от активности заболевания.

Наблюдали прогрессивное увеличение показателей, в частности, количественных характеристик окислительной деструкции белков плазмы по уровню фенилгидразонов. Зарегистрирован также регресс активности ключевого внутриклеточного антиоксидантного фермента – СОД при РА по мере увеличения воспалительного процесса, однако статической значимости различий по указанному показателю удалось достичь при сопоставлении лиц с 1 и 3 степенью активности РА (-52,41%). Вследствие большого разброса статистическая разница между показателями КФГ в зависимости от степени интенсивности заболевания также не зафиксирована, хотя можно отметить, что если у больных РА с минимальной степенью активности РА величина указанного показателя была лишь на 107,31% меньше в сравнении с группой контроля, то у пациентов с выраженной активностью различия составили уже 216,83%, причем у пациентов этой группы, как минимум, у четверти больных (нижний квартиль составил 15 усл. ед.) значения антиоксидантной активности были существенно ниже нормальных величин, что указывает на практически отсутствие защитных антиоксидантных компенсаторных возможностей организма.

Эволюция параметров оксидативной модификации микро-биомолекул, в частности протеинов, в зависимости от рентгенологической стадии РА, носила неоднозначный характер: не претерпевая существенных изменений в сравниваемых группах при 1 и 2 стадии, отмечена достоверная негативная динамика в сравнении с пациентами с 3 и 4 стадией РА. Различия для КФГ без индукции двухвалентным железом оказались более выраженными и составили -20,37% и -19,63% ($p < 0,05$) также для 1 и 2 стадии при сравнении с аналогичными показателями лиц группы 3+4 стадия. Динамика антиоксидантного резерва сыворотки по рассматриваемому предиктору также оказалась достоверной.

Также отмечено, что у пациентов с РА по мере старения прогрессивно увеличивается выраженность нарушений окислительно-восстановительного гомеостаза, о чем красноречиво свидетельствуют как данные изменения структуры протеинов исходно и после индукции металлом, особенно КФГ, так и регресс противостоящей интенсификации генерации свободных радикалов в условиях оксидативного стресса, показателя ААС (на 16,8%).

С целью изучения влияния выраженности активации свободнорадикального окисления биомолекул на динамику иммуновоспалительных процессов и выраженность суставной деструкции при РА, проведен дисперсионный анализ по однофакторной схеме (табл. 3). Рассматриваемая в качестве независимой переменной АФГспонт., согласно рассчитанному коэффициенту детерминации статистически значимо определяла около 33% совокупной вариации величины АЦЦП ($p < 0,001$). Следует отметить также весьма высокое значение показателя F-отношения 30,193 и наличие тесной достоверной функциональной взаимосвязи между АФГ и антител к цитруллинированному пептиду, о чем свидетельствует достаточно высокий показатель рассчитанного эмпирического корреляционного отношения (0,58). Также



Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния выраженности свободнорадикальных механизмов (по данным АФГспонт.) на уровень иммуновоспалительных процессов и выраженность суставной деструкции при РА

| Фактор | Дисперсия | SS | Степени свободы | MS | F | p | η^2 | η |
|----------------|--------------|-----------|-----------------|----------|--------|--------|----------|--------|
| АнтиЦП | межгрупповая | 725,467 | 1 | 725,467 | 30,193 | <0,001 | 0,335 | 0,579 |
| | остаточная | 1441,638 | 60 | 24,027 | | | | |
| | общая | 2167,105 | 61 | | | | | |
| ФНО- α | межгрупповая | 0,011 | 1 | 0,011 | 15,317 | <0,001 | 0,282 | 0,531 |
| | остаточная | 0,028 | 38 | 0,001 | | | | |
| | общая | 0,039 | 39 | | | | | |
| Индекс Ларсона | межгрупповая | 4524,745 | 1 | 4524,745 | 10,072 | 0,003 | 0,201 | 0,449 |
| | остаточная | 17969,146 | 40 | 449,229 | | | | |
| | общая | 22493,891 | 41 | | | | | |

Примечание: «SS» – сумма квадратов; «MS» – средняя сумма квадратов; «df» – число степеней свободы; «F» – значение F-отношения Фишера; «p» – достигнутый уровень значимости различий; « η^2 » – удельное значение влияния фактора, лежащего в основе группировки, среди совокупности факторов, воздействующих на результивный признак; « η » – эмпирическое корреляционное соотношение.

статистически значимым оказалось влияние оксидативной модификации на такой результивный признак, как ФНО. В соответствующем дисперсионном комплексе, согласно полученным данным, АФГспонт. достоверно определяла около 53% вариации значений ФНО при $\eta_s=0,28$ и $F=15,32$, указывая на взаимосвязь между степенью интенсификации карбонильного стресса при РА и выраженностью иммунопатологических процессов. Также показательные, с этой точки зрения, результаты расчета дисперсионного отношения и доли общей дисперсии, которая определяется влиянием АФГ на индекс Ларсона (степень деструкции суставов): 10,07 и 20% при $p=0,003$. Более того, рассмотрение функциональной зависимости путем расчета показателя эмпирического корреляционного отношения (0,45) позволило установить наличие тесной взаимосвязи между изучаемыми признаками. Таким образом, оксидативный стресс выступает одним из ведущих факторов повреждения суставной ткани при РА, причем механизмы заключаются как в прямом хондротоксическом эффекте, так и косвенно, посредством активации провоспалительного цитокинового каскада. Полученные данные объясняются тем, что при РА на фоне дисбаланса оксидантно-антиоксидантной системы происходит активация процессов пероксидации, что в совокупности вызывает развитие дистрофических и деструктивных изменений в хрящевой ткани с нарушением обмена протеогликанов, изменений мембран клеток и формированием эрозий [12,14].

ВЫВОДЫ

Полученные данные позволяют заключить, что при РА наблюдается выраженный дисбаланс между активностью процессов генерации свободных радикалов и их элиминации под влиянием эндогенных антиоксидантных систем, характеризующийся значительным преобладанием активности образования свободных радикалов с интенсификацией процессов окислительной трансформации белковых молекул в рамках карбонильного стресса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клиническая ревматология (руководство для врачей) / Под ред. чл.-корр. РАМН проф. В.И. Мазурова. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2005. – 520 с.
2. Боброва Л.Н. Клинико-диагностическое значение определения антител к супероксиддисмутазе, глутатионредуктазе у больных ревматоидным артритом: дисс. ... канд. мед. наук / Боброва Л.Н. – Волгоград, 1995. – 130 с.
3. Hagfors L. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis / Hagfors L., Leanderson P., Skoldstam L., Andersson J., Johansson G. // Nutr J. – 2003. – №2. – P. 5.
4. Taysi S. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis / Taysi S., Polat F., Gul M., Sari R.A., Bakan E. // Rheumatol Int. – 2002. – №21. – P. 200–204.
5. Мульдьяров П.Я. Состояние свободнорадикального окисления у больных ревматоидным артритом с анемией / Мульдьяров П.Я., Талыбов Ф.Ю., Николаев В.И. // Тер. Арх. – 1993. – №5. – С. 19–22.
6. Одинаев Ф.И. Некоторые патогенетические аспекты ревматоидного артрита / Одинаев Ф.И., Сухонова З.И. Краснотутская З.Е. // Сборник трудов ТНИИПМ. – 2000. – С. 150–152.
7. Зборовская И.А. Патогенетическое и клинико-диагностическое значение показателей антиоксидантной системы и содержания продуктов перекисного окисления липидов у больных ревматическими болезнями / Зборовская И.А., Баникова М.В. // Клиническая ревматология. – 1994. – №4. – С. 13–16.
8. Микунис Р.И. Состояние антиоксидантов и антиоксидантной системы у больных ревматоидным артритом / Микунис Р.И. // Терапевтический архив. – 1989. – Т. 61, №6. – С. 121–123.
9. Носков С.М. Свободнорадикальные реакции при ревматоидном артрите (Обзор) / Носков С.М., Козлов Г.С., Широкова Л.Ю. // Ревматология. – 1998. – №4. – С. 72–76.
10. Babior B.M. Phagocytes and oxidative stress / Babior B.M. // Am J Med. – 2000. – №109. – P. 33–44.
11. Cemerski S. Oxidative-stress-induced T lymphocyte hyporesponsiveness is caused by structural modification rather than proteasomal degradation of crucial TCR signaling molecules / Cemerski S., van Meerwijk J.P., Romagnoli P. // Eur J Immunol. – 2003. – №33. – P. 2178–2185.



12. Rees M.D. Hypochlorite-mediated fragmentation of hyaluronan, chondroitin sulfates, and related N-acetyl glycosamines: evidence for chloramide intermediates, free radical transfer reactions, and site-specific fragmentation / *Rees M.D., Hawkins C.L., Davies M.J.* // *J Am Chem Soc.* – 2003. – №125. – P. 13719–13733
13. Heliövaara M. Serum antioxidants and risk of rheumatoid arthritis / *Heliövaara M., Knekt P., Aho K., Aaran R.K., Alftan G., Aromaa A.* // *Ann Rheum Dis.* – 1994. – №53. – P. 51–53.
14. Henrotin Y.E. The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage / *Henrotin Y.E., Bruckner P., Pujol J.P.* // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2003. – №11. – P. 747–755.
15. Paredes S. Antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis: association with inflammatory markers / *Paredes S., Girona J., Hurt-Camejo E., Vallve J.C., Olive S., Heras M., Benito P., Masana L.* // *J Rheumatol.* – 2002. – №29. – P. 2271–2277.
16. Rees M.D. Hypochlorite and superoxide radicals can act synergistically to induce fragmentation of hyaluronan and chondroitin sulfates / *Rees M.D., Hawkins C.L., Davies M.J.* // *Biochem J.* – 2004. – №381. – P. 175–184.
17. Dalle-Donne I. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress / *Dalle-Donne I., Rossi R., Giustarini D., Milzani A., Colombo R.* // *Clin Chim Acta.* 2003; 329 :23–38
18. Taysi S. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis / *Taysi S., Polat F., Gul M., Sari R.A., Bakan E.* // *Rheumatol Int.* – 2002. – №21. – P. 200–204.

Сведения об авторах:

Рекалов Д.Г., к. мед. н., ассистент каф. внутренних болезней-3 ЗГМУ.

Бринер И.А., врач-ординатор отделения ревматологии КУ «ЗОКБ» ЗОС.

Адрес для переписки:

Рекалов Дмитрий Геннадиевич. 69035, м. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. внутренних болезней-3 ЗГМУ.

Тел.: (061) 287 09 38.

E-mail: direc@bigmir.net

Поступила в редакцию 17.02.2012 г.