

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kozlov R. K. Improvement of diagnostics and optimization of surgical tactics in patients with postoperative intraabdominal complications (experimentally-clinical investigation): Autoref. diss... of cand. of med. science. — Kazan, 2007.
2. Guldvog I. Stress ulceration: possible pathogenic mechanisms. Scand. J. Gastroenterol, 1984.
3. Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient. Rationale for therapeutic benefits of acid suppression // Care. Med. — 2002.

УДК 616.155.34:616.72-002.72

### КИСЛОРОД- И НИТРОКСИДПРОДУЦИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

*Железко В. В.*

Научный руководитель: д.м.н., профессор *И. А. Новикова*

Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
г. Гомель, Республика Беларусь

#### **Введение**

Образование активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА) является ключевым фактором в развитии и поддержании воспалительных процессов [1; 2]. Избыток АФК генерируется различными клетками организма при ревматоидном артрите (РА) и является одной из причин деструкции хряща, костной ткани и развития воспалительного процесса. Активные формы кислорода и азота способствуют образованию хемотаксических факторов и повышают способность фагоцитирующих клеток (нейтрофилы и макрофаги) к синтезу провоспалительных цитокинов [2–4].

#### **Цель**

Оценить кислород- и нитроксидпродуцирующую активность нейтрофилов крови у пациентов с ревматоидным артритом.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследовали лейкоциты 34 пациентов (22 серопозитивных и 12 серонегативных по ревматоидному фактору) с достоверным диагнозом ревматоидный артрит (по критериям ACR/EULAR 2010 г.) в возрасте от 20 до 50 лет. У 28 пациентов отмечалась низкая и умеренная активность заболевания, у 6 высокая степень активности. Рентгенологическая стадия I по Штейнброкеру установлена у 8 (23 %) пациентов, II — у 16 (47 %) пациентов, III — у 5 (15 %) пациентов, IV — у 5 (15 %) пациентов. По функциональному классу (ФК) пациенты распределились следующим образом: 7 пациентов с 1 ФК, 20 пациентов со 2 ФК, 7 пациентов с 3 ФК. Контрольную группу составили 42 практически здоровых человека, сопоставимых по полу и возрасту. Продукцию нейтрофилами активных форм кислорода определяли в реакции восстановления нитросинего тетразолия в спонтанном (НСТ<sub>сп</sub>) и стимулированном *S. aureus* (штамм ATCC 25923, количество микробных тел 10<sup>8</sup> КОЕ/мл) (НСТ<sub>ст</sub>) вариантах с микроскопической оценкой результата. Нитроксидпродуцирующую способность нейтрофилов оценивали по концентрации в плазме нитрированной аминокислоты тирозина (3-нитротирозина) по методике Crow J. P. в нашей модификации, при инкубировании 150 мин в среде без стимулятора (спонтанный уровень, 3-НТ<sub>сп</sub>) и в присутствии *S. aureus* (стимулированный уровень, 3-НТ<sub>ст</sub>). Результат выражали в процентах.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Результаты оценки кислородпродуцирующей и нитроксидпродуцирующей активности нейтрофилов представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Параметры кислородпродуцирующей и нитрокидпродуцирующей активности нейтрофилов у пациентов с ревматоидным артритом

Параметр	Доноры (n=42)	Пациенты с РА (n=34)
HCT <sub>сп</sub> , %	11,0 (9,0; 13,0)	10,0 (7,0; 16,0)
HCT <sub>ст</sub> , %	49,5 (46,0; 54,0)	42,0 (37,0; 52,0)*
NO <sub>сп</sub> (мМ/л) <sup>-1</sup>	19,7 (12,5; 25,0)	21,3 (13,8; 25,9)
NO <sub>ст</sub> (мМ/л) <sup>-1</sup>	21,3 (15,3; 35,9)**	12,4 (7,4; 15,8)*/**

Примечания. \* различия значимы ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой доноров; \*\* различия значимы ( $p < 0,05$ ) в сравнении с продукцией NO без стимуляции.

Как видно из таблицы 1, базальная кислородпродуцирующая активность (HCT<sub>сп</sub>) нейтрофилов крови пациентов с РА значимо не отличались от донорской группы. При этом исследование потенциальной способности нейтрофилов к выработке кислородных радикалов в стимулированном HCT-тесте выявило значительное снижение показателя (в 1,2 раза в сравнении с группой здоровых лиц,  $p = 0,005$ ).

Аналогичная динамика обнаруживалась при оценке NO-продуцирующих свойств нейтрофилов пациентов с РА. Показано, что значения NO<sub>сп</sub> не изменялось, а NO<sub>ст</sub> снижалось ( $p < 0,01$ ) относительно контрольной группы. В то же время нами обнаружена интересная особенность изменения нитроксид-продуцирующей активности нейтрофильных гранулоцитов на стимуляцию. Если у здоровых лиц инкубация нейтрофилов в присутствии стимулятора приводила к увеличению продукции NO (NO<sub>ст</sub> в сравнении с NO<sub>сп</sub>,  $p = 0,007$ ), то у пациентов с РА в ответ на активацию отмечалось снижение содержания 3-нитротирозина в реакционной среде (NO<sub>ст</sub> в сравнении с NO<sub>сп</sub> в 1,7 раз,  $p = 0,036$ ). Такой негативный нитроксидпродуцирующий ответ описан ранее у пациентов с хроническим фурункулезом [4] и возможно связан с предшествующей гиперстимуляцией нейтрофилов в условиях хронического воспалительного процесса либо с наличием каких-то ингибирующих факторов в плазме крови. Следует отметить, что нами обнаружена взаимосвязь между изученными проявлениями реактивности нейтрофилов (NO<sub>сп</sub> ↔ HCT<sub>ст</sub>,  $r = -0,54$ ;  $p = 0,03$ ). Обратный характер взаимосвязи может быть обусловлен сложным взаимоотношением NO и АФК. Показано, что в случае высокого содержания NO в плазме крови отмечено подавление кислородпродуцирующей активности нейтрофилов, в то время как низкое содержание — стимулирует генерацию АФК нейтрофилами [5].

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют, что у пациентов с РА снижается способность нейтрофилов крови к ответу на стимуляторные сигналы.

### Выводы

1. Выявлено угнетение индуцированной *S. aureus* кислородпродуцирующей и нитроксидапродуцирующей способности нейтрофилов крови у пациентов с РА.
2. Обнаружено наличие отрицательной взаимосвязи параметров нитроксид- и кислородпродуцирующей активности нейтрофилов крови у пациентов с РА.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Изменение метаболизма оксида азота при ревматических заболеваниях / Т. В. Звягина [и др.] // Украинський ревматологічний журнал. — 2002. — № 3 (9). — С. 10–15.
2. Measurement and meaning of markers of reactive species of oxygen, nitrogen and sulfur in healthy human subjects and patients with inflammatory joint disease / Paul G. Winyard [et al.] // Biochemical Society Transactions. — 2011. — Vol. 39, part 5. — P. 1226–1232.
3. Reactive oxygen species and serum antioxidant defense in juvenile idiopathic arthritis / Joanna Lipińska [et al.] // Clin Rheumatol. — 2014. — Vol. 33, № 3. — P. 134–142.
4. Новикова, И. А. Комплексная оценка функциональной активности нейтрофилов при хроническом рецидивирующей фурункулезе / И. А. Новикова, Н. В. Гусакова, А. В. Гомоляко // Медицинская иммунология. — 2014. — Т. 16, № 1. — С. 81–88.
5. Biphasic regulation of leukocyte superoxide generation by nitric oxide and peroxynitrite / Chang-il Lee [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. — 2000. — Vol. 275, № 50. — P. 38965–38972.