УДК 612.135; 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-60-66

Л. А. АЛЕКСАНДРОВА, Т. Ф. СУББОТИНА,
Н. А. ФИЛИППОВА, А. А. ЖЛОБА, В. И. ТРОФИМОВ

Взаимосвязь эндотелиальных факторов вазорегуляции и состояния антиоксидантной системы с клиническими проявлениями ревматоидного артрита

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
e-mail: laa2004@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.10.19; принята к печати 07.02.20

Резюме

Цель работы состояла в выявлении взаимосвязи вазомоторных и ангиогенных факторов эндотелия, а также состояния антиоксидантной системы при ревматоидном артрите (РА). **Материалы и методы.** 50 пациентов с РА и 42 здоровых человека соответствующего возраста и пола, у которых анализировали основные клинические показатели. В эритроцитах исследовали активность супероксиддисмутазы (SOD), глутатионпероксидазы (GPO), глутатионредуктазы (GR) и концентрацию глутатиона восстановленного (GSH). В плазме крови определяли концентрацию высших окислов азота (NOx), эндотелина-1 (ET-1) и фактора роста сосудов эндотелия VEGF-A. **Результаты.** В общей группе больных РА наблюдали признаки оксидативного стресса (ОС), выражающиеся в снижении активности GPO, GR и SOD при сравнении с контролем, и выявлена положительная корреляция ET-1 с VEGF-A ($R=0,547$; $p=0,028$) и ET-1 с РФ ($R=0,578$; $p=0,024$). С наличием эрозии суставов коррелировали ET-1 ($R=0,622$; $p=0,031$) и VEGF-A ($R=0,627$; $p=0,016$). Среди больных с эрозией суставов уровень VEGF-A коррелировал с активностью процесса ($R=0,756$; $p=0,030$), уровнем плазменных NOx ($R=0,545$; $p=0,036$) и активностью GR ($R=0,579$; $p=0,03$). Уровень ET-1 в плазме крови больных РА с эрозией суставов составлял 10,0 (4,4–10,0) нг/л и был выше, чем у больных без эрозии (4,2 (2,3–17) нг/л). Уровень плазменного VEGF-A у больных РА с эрозией суставов (62,8 (31,0–100,0) нг/л) был выше, чем у больных без эрозии (20,4 (10,0–25,3) нг/л). **Выводы.** Снижение концентрации GSH и активности GPO, GR и SOD свидетельствует о наличии ОС у больных РА независимо от длительности и активности заболевания. Показатели ET-1 и VEGF-A могут быть прогностическими критериями эрозивного РА.

Ключевые слова: супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатион восстановленный (GSH), эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, фактор роста сосудов эндотелия (VEGF-A)

Для цитирования: Александрова Л. А., Субботина Т. Ф., Филиппова Н. А., Жлоба А. А., Трофимов В. И. Взаимосвязь эндотелиальных факторов вазорегуляции и состояния антиоксидантной системы с клиническими проявлениями ревматоидного артрита. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 19(1): 60–66. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-60-66.

UDC 612.135; 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-60-66

L. A. ALEXANDROVA, N. A. FILIPPOVA, T. F. SUBBOTINA,
A. A. ZHLOBA, V. I. TROFIMOV

The relationship of endothelial vasoregulation factors and the state of the antioxidant system with manifestations of rheumatoid arthritis

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
e-mail: laa2004@mail.ru

Received 23.10.19; accepted 07.02.20

Summary

The aim of the work was to identify the relationship of vasomotor and angiogenic factors of the endothelium, as well as the state of the antioxidant system in rheumatoid arthritis (RA). **Materials and methods** included 50 patients with RA and 42 healthy people of appropriate age and gender, who analyzed the main clinical indicators. In erythrocytes, the activity of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPO), glutathione reductase (GR) and the concentration of reduced glutathione (GSH) were investigated. The concentration of higher nitrogen oxides (NOx), endothelin-1 (ET-1) and vascular endothelial growth factor VEGF-A was determined in plasma. **Results.** In the general group of patients with RA, signs of oxidative stress (OS)

were observed, expressed in a decrease in the activity of GPO, GR and SOD when compared with the control, and a positive correlation of ET-1 with VEGF-A ($R=0.547$; $p=0.028$) and ET-1 with RF ($R=0.578$; $p=0.024$). ET-1 ($R=0.622$; $p=0.031$) and VEGF-A ($R=0.627$; $p=0.016$) correlated with the presence of joint erosion. Among patients with joint erosion, the level of VEGF-A correlated with the activity of the process ($R=0.756$; $p=0.030$), the level of plasma NOx ($R=0.545$; $p=0.036$) and the activity of GR ($R=0.579$; $p=0.03$). The ET-1 level in the blood plasma of patients with RA with joint erosion was 10.0 (4.4–10.0) ng / l and was higher than in patients without erosion (4.2 (2.3–17) ng/l). The level of plasma VEGF-A in patients with RA with joint erosion (62.8 (31.0–100.0) ng / l) was higher than in patients without erosion (20.4 (10.0–25.3) ng/l). *Conclusions.* A decrease in the concentration of GSH and the activity of GPO, GR and SOD indicate the presence of OS in patients with RA, regardless of the duration and activity of the disease. ET-1 and VEGF-A may be prognostic criteria for erosive RA.

Keywords: *superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPO), glutathione reductase (GR), reduced glutathione (GSH), endothelial dysfunction, endothelin-1, vascular growth factor endothelium (VEGF-A)*

For citation: Alexandrova L. A., Filippova N. A., Subbotina T. F., Zhloba A. A., Trofimov V. I. The relationship of endothelial vasoregulation factors and the state of the antioxidant system with manifestations of rheumatoid arthritis. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2020;19(1):60–66. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-60-66.

Введение

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) рассматривается как патологическое состояние эндотелия, в основе которого лежит нарушение синтеза эндотелиальных факторов. Вследствие этого эндотелий не обеспечивает гемореологический баланс крови, приводя к нарушению функций органов и систем, лежащих в основе патогенеза многих заболеваний и их осложнений, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет [1, 2].

ЭД характеризуется функциональным сдвигом в эндотелии в сторону уменьшения вазодилатации, провоспалительным и протромботическим состояниями [3].

Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное заболевание, с усиленной пролиферацией синовиальной оболочки и прогрессированием эрозивно-деструктивного процесса в костно-хрящевом остоле суставов. Одним из значимых патогенетических звеньев прогрессирования аутоиммунных заболеваний является развитие системной эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции, способствующих не только более раннему дебюту кардиоваскулярной патологии у данной группы больных, но и развитию системного васкулита, обуславливающего широкое вовлечение в патологический процесс различных органов и тканей [4].

Повреждение эндотелия приводит к нарушению вазодилатации сосудов, которая обеспечивается эндотелиальным фактором релаксации оксидом азота (NO) с преобладанием вазоконстрикции. Наряду с NO, сосудистый тонус регулирует эндотелин (ЕТ) – сигнальный пептид, продуцируемый в эндотелиальных клетках. ЕТ является одним из самых мощных вазоконстрикторов, вырабатываемых сосудистым эндотелием. Однако образование ЕТ не ограничивается только эндотелием, а синтезируется также в гладких мышцах сосудов, нейронах, в тканях почек, печени и других органов. Из 3 выявленных изоформ ЕТ-1 – наиболее изученная, вовлечена в патогенетические механизмы сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Важной причиной развития ЭД является окислительный стресс (ОС) [6, 7]. При этом патогенетической роли активных форм кислорода (АФК) в развитии воспалительно-деструктивных процессов у больных РА отводится особое место [8].

Адгезия активированных нейтрофилов на поверхности эндотелиальных клеток, где происходит

дегрануляция, может запускать процесс ЭД при посредничестве АФК [9]. При этом генерация АФК полиморфноядерными нейтрофилами и синовиальными макрофагами, в условиях недостаточности эндогенной антиоксидантной системы (АОС), вызывает нарушения в соединительной ткани [9, 10].

Систему глутатиона рассматривают как критический фактор развития воспаления и иммунных ответов при РА и других аутоиммунных системных заболеваниях [11–13]. Восстановленный глутатион (GSH) является важнейшим внутриклеточным регуляторным пептидом, а как звено в АОС – участвует в предупреждении и ограничении ОС. Гомеостаз GSH в клетке поддерживается согласованным действием глутатионпероксидазы (GPO) и глутатионредуктазы (GR). При этом GPO использует GSH в качестве кофактора для восстановления гидроперекиси и липидопероксидов. Основная функция GR состоит в восстановлении окисленного глутатиона. Наряду с супероксиддисмутазой (SOD), инактивирующей избыточные супероксидные анионрадикалы, GPO и GR входят в состав ферментативной АОС клетки.

У больных РА нарушения ангиогенеза [14] также играют одну из ключевых ролей и в прогрессировании пролиферативного синовита, и в развитии поражений внутренних органов. Фактор роста сосудов эндотелия VEGF – основной медиатор ангиогенеза. Из многочисленного семейства этих сигнальных белков наиболее важную роль в организме человека играет цитокин VEGF-A [15].

В физиологических условиях, взаимодействуя друг с другом, NO, VEGF-A, ЕТ-1 в эндотелии обеспечивают тонус и рост сосудов, необходимых для нормальной микроциркуляции. Нарушение взаимодействия биологически активных веществ эндотелия приводит к нарушению его функции и развитию патологических процессов, не ограничивающихся кровеносными сосудами. Нарушение микроциркуляции приводит к системным поражениям органов и тканей.

Поиск маркеров ЭД при РА важен для прогноза течения заболевания и до сих пор не потерял своей актуальности.

Цель исследования заключалась в выявлении взаимосвязи вазомоторных и ангиогенных факторов эндотелия, а также состояния антиоксидантной системы в сопоставлении с элементами клинической характеристики РА.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных лиц

Table 1

Clinical characteristics of the examined individuals

Параметр	РА	Доноры
N	50	42
Возраст, лет	54,0 (48,3–69,2)	52
Мужчин/женщин	15/35	12/30
Длительность заболевания, лет	8,0 (3,5–24)	
СРБ, мг/л	6,6 (3,2–23,8)	<2,6
СОЭ, мм/ч	25 (14–38)	<10

Таблица 2

Активность глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы, концентрации глутатиона восстановленного в эритроцитах и концентрации VEGF-A, ET-1 и NOx в плазме крови больных РА и здоровых людей

Table 2

Erythrocyte glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase activity, glutathione concentration and plasma VEGF-A, ET-1 and NOx concentrations in patients with RA and healthy individuals

Показатель	Контроль	РА	P
GPO, Ед/г Нб	15,6 (11,0–18,6)	9,3 (5,8–11,9)	0,001
GR, Ед/г Нб	1,57 (1,24–2,0)	0,90 (0,59–1,28)	0,001
SOD, Ед/г Нб	20,5 (17,9–29,4)	12,3 (7,2–17,3)	0,001
GSH, мкмоль/г Нб	2,95 (2,32–3,70)	1,98 (1,47–2,58)	0,001
VEGF-A, нг/л	32,35 (22,20–44,55)	52,7 (26,96–90,4)	0,029
ET-1, нмоль/л	1,53 (1,26–2,22)	6,1 (1,7–10,0)	0,003
NOx, мкмоль/л	10,5 (7,4–13,1)	14,05 (9,3–21,6)	0,014

Материалы и методы исследования

Были обследованы 50 пациентов с РА, а группы сравнения составили 42 здоровых лица соответствующего возраста и пола (табл. 1). Анализировали основные клинические показатели. Ревматоидный фактор (РФ) был определен у 40 пациентов нефелометрическим методом на приборе Immage и выявлен в 70 % случаев. Для определения активности процесса рассчитывали индексы DAS28. Низкий индекс DAS28 (<3,2) был у 6 больных, умеренный (3,2–5,1) – у 24 человек, и у остальных – высокий (>5,1).

Во всех случаях имелось информированное согласие обследуемых на анонимное использование полученных данных, протокол исследования был одобрен этическим комитетом.

Эритроциты образцов крови, стабилизированной цитратом натрия, отмывали дважды холодным физиологическим раствором, замораживали и хранили в морозильной камере при –82 °C до проведения анализа. В 10 % гемолизатах проводили определение активности ферментов GPO, GR, SOD и концентрации GSH [12]. Для расчетов активности эритроцитарных ферментов концентрацию гемоглобина измеряли гемоглобинцианидным методом, используя наборы реагентов фирмы «Синтакон» (Россия). Уровень VEGF-A и концентрацию ET-1 в плазме крови

определяли методом твердофазного неконкурентного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе EVOLIS (Bio-Rad, США) с использованием коммерческого набора фирмы Bender MedSystems (Австрия) и набора фирмы Biomedica (Германия) соответственно. Концентрацию высших окислов азота (NOx) в плазме крови измеряли спектрофотометрическим методом, основанном на реакции Грисса, с использованием рекомбинантной нитратредуктазы в качестве восстановителя нитратов [16].

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы «SPSS 21.0 for Windows». Результаты представляли в виде медианы и межквартильного размаха M(Q1–Q3). Для проверки гипотезы о различии выборок использовали непараметрические критерии в случае двух независимых выборок – Манна – Уитни, а для трех независимых выборок – Краскела – Уоллеса. При $p < 0,05$ различия между выборками считали достоверными. Для оценки корреляционных связей использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных РА при сравнении с практически здоровыми людьми (табл. 2) наблюдали признаки ОС, выражающиеся в достоверном снижении активности

антиоксидантных ферментов (GPO, GR и SOD) примерно в 1,7 раза, а также в пониженном уровне GSH (в 1,5 раза). При этом в плазме крови у больных содержание VEGF-A превышало контроль в 1,6 раза; концентрация ET-1 – почти в 4 раза и NOx – в 1,4 раза.

В общей группе больных РА выявлена положительная корреляция средней силы параметров ET-1 и VEGF-A ($R=0,547$; $p=0,028$); ET-1 и РФ ($R=0,578$; $p=0,024$), а также ET-1 с наличием эрозии суставов. При этом уровень ET-1 в плазме крови больных РА с эрозией суставов был выше почти в 5 раз, чем у больных без эрозии. С наличием эрозии коррелировал и VEGF-A ($R=0,627$; $p=0,016$). Среди больных с эрозией суставов уровень VEGF-A коррелировал с активностью процесса ($R=0,756$; $p=0,030$), уровнем NOx ($R=0,545$; $p=0,036$) в плазме крови и активностью GR ($R=0,579$; $p=0,03$).

Наши данные согласуются с исследованием [17], в котором у пациентов с РА высокий уровень VEGF-A был выявлен не только в плазме крови, но и в синовиальной, суставной синовиальной жидкости. Показано, что формированию паннуса способствуют различные цитокины, среди которых VEGF-A является наиболее жизненно важным цитокином, связанным с эндотелием [18]. G. Clavel et al. [19] в своих исследованиях выявили положительные корреляции уровня VEGF-1 в сыворотке крови с наличием отека суставов, а также с активностью заболевания, концентрацией СОЭ и СРБ у пациентов РА уже на ранней стадии заболевания.

Гиперплазия синовиальной, а также ее воспалительная инфильтрация приводят к гипоксии синовиальной оболочки [14, 20] и стимуляции продукции индуцируемого гипоксией фактора (HIF-альфа), запускающего целый ряд процессов, направленных на компенсацию возникающей гипоксии, в том числе синтез VEGF-A [21]. VEGF-A, связываясь с рецепторами на эндотелиальных клетках, индуцирует ангиогенез и, воздействуя на клетки эндотелия, стимулируют митогенную активность, миграцию клеток и образование просвета [22]. Установлено, что при РА эндотелиальная пролиферация преобладает в синовиальной оболочке и обнаруживается только в тканях воспаленных суставов [23], а вновь образовавшиеся сосуды состоят практически из эндотелиальной выстилки.

Эндотелиальные клетки играют главную роль в инициации воспаления и оказывают стойкое влияние на этот процесс [24]. В регуляции воспаления большая роль принадлежит оксиду азота, который проявляет как провоспалительное, так и противовоспалительное действие. Развитие асептического воспаления, как известно, имеет двухфазный характер. На раннем этапе воспаления активизируются как конститутивные (nNOS и eNOS), так и индуцибельная (iNOS) изоформы NO-синтаз, определяя провоспалительный эффект NO. На поздней стадии воспаления, связанной с локальной активностью лейкоцитов, происходит увеличение генерации NO с помощью iNOS [25], что, в свою очередь, может приводить к иммуносупрессии [26]. Избыток NO, синтезируемый iNOS в макрофагах в ответ на действие эндотоксинов и провоспалительных цитокинов, провоцирует окислительный и нитрозильный стресс в организме,

Рис. 1. Различия концентрации ET-1 в плазме крови у пациентов с РА с наличием и отсутствием РФ-фактора

Fig. 1. Differences in plasma concentration of ET-1 in patients with RA with the presence and absence of RF factor

приводя к ЭД и различным патологиям, в том числе и РА [27], что мы и наблюдали в нашем исследовании (табл. 2). Снижение активности эритроцитарных SOD, GPO и GR, основных ферментов антиоксидантной защиты, а также низкий уровень внутриклеточного антиоксиданта GSH, наблюдавшиеся в нашем исследовании, служат этому подтверждением. Уровень GSH и активность GPO и GR в эритроцитах могут стать прогностическими критериями, поскольку снижение экспрессии глутатионовых ферментов или нарушение их регуляции приводит к аутоиммунным сдвигам и активации воспалительного процесса.

Уровень NOx в плазме крови может служить показателем нитрозильного стресса при развитии воспалительного процесса, а поскольку он маскирует процессы, происходящие с NO в эндотелии, то не вполне подходит для роли маркера ЭД при РА.

Окислительный стресс может приводить к образованию окисленных белков, в частности, модифицированных иммуноглобулинов IgM, к которым относится РФ, воспринимаемый организмом как антиген. У пациентов с РА дисбаланс перекисного окисления липидов и белков связан с усиленной генерацией АФК активированными нейтрофилами в условиях гипоксии в сочетании с низким антиоксидантным статусом, характеризующимся сниженной активностью GPO, SOD, пониженным уровнем GSH в Т-клетках [13]. Усиленная генерация АФК и истощение АОС может способствовать отложению компонента на эндотелии сосудов, клеточному повреждению при РА. Более ранними исследованиями [28] у больных РА показаны изменения функции эндотелия и нарушения реологических свойств крови даже при минимальной степени активности ревматоидного процесса и без манифестных признаков сосудистой патологии, коррелировавшие с титрами РФ в крови.

Рис. 2. Сравнение концентрации ET-1 (а) и VEGF-A (б) в плазме крови больных РА с наличием и отсутствием эрозии суставов
 Fig. 2. Comparison of the concentration of ET-1 (а) and VEGF-A (б) in the blood plasma of patients with RA with the presence and absence of erosion of the joints

Ревматоидный фактор играет роль индикатора как аутоиммунных нарушений, так и воспалительного процесса.

В нашем исследовании у серопозитивных больных РА концентрация ET-1 в плазме крови была существенно выше, чем у больных с низким титром РФ (рис. 1).

Повышенная экспрессия ET-1 у серопозитивных больных индуцирует в тканях провоспалительные процессы, способствуя усилению выработки супероксид анионов и секреции цитокинов [29]. Более того, ET-1 вовлекается в активацию таких транскрипционных факторов, как NF-κB, влияет на усиление синтеза фактора некроза опухоли-α, а также интерлейкинов ИЛ-1 и ИЛ-6, а внутривенное введение блокатора A-рецептора эндотелина сопровождается повышением антиоксидантных свойств плазмы крови, снижением процессов перекисного окисления липидов [29]. Основными стимулами образования ET-1 являются гипоксия, ишемия и окислительный стресс [30, 31]. Уровень ET-1 в крови больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями является одним из важнейших показателей дисфункции эндотелия, а также одним из независимых факторов прогноза течения заболевания [32], а усугубление клинической картины заболевания сопровождается многократным повышением уровня ET-1 [33]. Эндотелины причастны к иммуномодулирующим эффектам, активируя Т-лимфоциты в вилочковой железе и усиливая иммунный ответ. Следует отметить роль ET-1 в качестве ингибитора апоптоза. Так, в культуре клеток эндотелия из аорты крысы при экспериментальном апоптозе под воздействием ET-1 происходило высвобождение из эндотелия вазоактивных факторов (NO, простаглицина

и натрийуретического пептида предсердий), приводящих к релаксации сосудов, а также повышалась выживаемость эндотелиоцитов [34].

ET-1 индуцирует фиброз, клеточную пролиферацию, гипертрофию и ремоделирование миокарда, проявляет провоспалительную активность. Эти эффекты опосредуются рецепторами ET_A и ET_B, расположенными в эндотелии и клетках гладкой мускулатуры сосудов [35]. Избирательное блокирование ET_A-рецептора позволяет рецептору ET_B стимулировать синтез NO, приводя к вазодилаторному эффекту. Конечный эффект эндотелина зависит от его концентрации. При низкой концентрации в большей степени проявляется его сосудорасширяющий эффект благодаря связыванию с ET_B-рецепторами на эндотелии. Однако при более высокой концентрации он начинает связываться с ET_A-рецепторами на гладкомышечных клетках и проявляет свою основную вазоконстрикторную активность. Нарушение физиологического баланса между NO и ET обычно связывают с ЭД.

Эрозивные поражения суставов являются следствием развития РА и вызваны усилением воспалительно-иммунных процессов. Как показали данные нашего исследования (рис. 2), уровень как VEGF-A, так и ET-1 в плазме больных РА был существенно выше у больных с наличием эрозии суставов.

Статистически значимые корреляционные связи между развитием эрозивного процесса в суставах и уровнем VEGF-A и ET-1, обнаруженные в нашем исследовании, подтверждают возможность использования этих показателей в качестве маркера суставной деструкции у пациентов с РА, также обсуждаемую в работах [36, 37]. Дисфункция эндотелия тесно связана с воспалением, а противовоспалительная терапия

приводит к улучшению функции эндотелия [38, 39], поэтому дополнительные маркеры могут оказаться полезным инструментом для мониторинга течения РА.

На основании анализа собственных и литературных данных наиболее перспективным представляется включение в арсенал биохимической лабораторной диагностики РА маркеров ЭД для прогноза течения заболевания и его эффективного лечения. В группу таких маркеров можно рекомендовать показатели концентрации в плазме крови ET-1 и VEGF-A.

Выводы

1. Снижение уровня GSH, активности GSH-зависимых ферментов и SOD свидетельствует о наличии ОС у больных РА независимо от длительности и активности заболевания.

2. У больных РА выявлен сдвиг в уровне эндотелиальных факторов в плазме крови, включающий гиперпродукцию ET-1 и VEGF-A.

3. Выявлена связь эндотелиальных факторов ET-1 и VEGF-A с развитием эрозивного РА.

4. Показатели ET-1 и VEGF-A могут быть использованы в качестве прогностических критериев эрозивного РА.

5. Увеличение концентрации NOx в плазме крови больных РА, связанное с активированием индуцибельной макрофагальной NO-синтазы, не отражает вазодилататорной функции NO в эндотелии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

- Петрищев Н. Н., Васина Л. В., Власов Т. Д. и др. Типовые формы дисфункции эндотелия // Клинико-лабораторный консилуим. – 2007. – № 18. – С. 31–35. [Petrishhev NN, Vasina LV, Vlasov TD et al. Tipovye formy disfunktsii endotelija. Kliniko-laboratornyi consilium. 2007;(18):31–35. (In Russ.)].
- Васина Л. В., Власов Т. Д., Петрищев Н. Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) // Артер. гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88–102. [Vasina LV, Vlasov TD, Petrishhev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (the review). Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2017;23(2):88–102. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102.
- Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–15. [Vasina LV, Petrishhev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(1):4–15. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
- Lee Y, Kim J, Hong S et al. Synovial proliferation differentially affects hypoxia in the joint cavities of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. Clin. Rheumatol. 2007;26(12):2023–2029. Doi: 10.1007/s10067-007-0605.
- Sandoval YH, Atef ME, Levesque LO, Li Y et al. Endothelin-1 signaling in vascular physiology and pathophysiology. Curr Vasc Pharmacol. 2014;12(2):202–214.
- Muller G, Goettsch C, Morawietz H. Oxidative stress and endothelial dysfunction. Hamostaseologie. 2007;27(1):5–12. Doi: 10.1055/s-0037-1616894.
- Александрова Л. А., Филиппова Н. А., Субботина Т. Ф. и др. Оценка проявлений окислительно-нитрозильного стресса при системных заболеваниях соединительной ткани // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2016. – Т. 23, № 1. – С. 26–28. [Alexandrova LA, Filippova NA, Subbotina TF, Alekseevskaya ES, Zhloba AA, Trofimov VI. Evaluation of the oxidation – nitrosyl stress manifestations at systematic connective tissue diseases. The Scientific Notes of The Scientific Notes Of The Pavlov University. 2016;23(1):26–28. (In Russ.)].
- Garcia-Gonzalez A, Gaxiola-Robles R, Zenteno-Savin T. Oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. Rev. Invest. Clin. 2015;67(1):46–53.
- Falk RJ, Terrell R.S, Charles LA, Jennette JC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1990;87(11):4115–4119. Doi: 10.1073/pnas.87.11.4115.
- Martinon F. Signaling by ROS drives inflammasome activation. Eur. J. Immunol. 2010;40(3):616–619. Doi: 10.1002/eji.200940168.
- Perricone C, Carolis CD and Perricone R. Glutathione: A key player in autoimmunity. Autoimmunity Reviews. 2009;8(8):697–701. Doi: 10.1016/j.autrev.2009.02.020.
- Александрова Л. А., Миронова Ж. А., Агафонова Ю. И. и др. Состояние системы глутатиона в эритроцитах у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 60–65. [Alexandrova LA, Mironova JA, Agafonova UI et al. Glutathione metabolism of erythrocytes in the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Regional blood circulation and microcirculation. 2015;14(4):60–65. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2015-14-4-60-65.
- Yang Z, Shen Y, Oishi H et al. Restoring oxidant signaling suppresses pro-arthritis T-cell effector functions in rheumatoid arthritis. Sci Transl Med. 2016;8(331):331–338. Doi: 10.1126/scitranslmed.aad7151.
- Azizi G, Boghazian R, Mirshafiey A. The potential role of angiogenic factors in rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2014;17(4):369–383. Doi: 10.1111/1756-185X.12280.
- Veikkola T, Alitalo K. VEGFs, receptors and angiogenesis. Semin. Cancer Biol. 1999;9(3):211–220. Doi:10.1006/scbi.1998.0091.
- Zhloba AA, Subbotina TF, Alekseevskaya ES et al. Biochem. Moscow Suppl. Ser. B. 2015;9(2):143–150. Doi: 10.1134/S1990750815020158.
- Salvador G, Sanmarti R, Gil-Torregrosa B et al. Synovialvascular patterns and angiogenic factors expression in synovialtissue and serum ofpatients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2006;45(8):966–971. Doi: 10.1093/rheumatology/kei043.
- Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. Angiogenesis. 2015;18(4):433–448. Doi: 10.1007/s10456-015-9477-2.
- Clavel G, Bessis N, Lemeiter D. Clinical Immunology. Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their association with inflammation and joint destruction. Clinical Immunology. 2007;124(2):158–164. Doi: 10.1016/j.clim.2007.04.014.
- Jeon CH, Ahn JK, Chai JY et al. Hypoxia appears at pre-arthritis stage and shows co-localization with early synovial inflammation in collagen induced arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2008;26(4):646–648.
- Hua S, Dias T. Hypoxia-Inducible Factor (HIF) as a Target for Novel Therapies in Rheumatoid Arthritis. Front Pharmacol. 2016;27(7):184. Doi: 10.3389/fphar.2016.00184.
- Ballara S, Taylor PC, Reusch P et al. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with

destructive change in inflammatory arthritis. *Arthr. Rheum.* 2001;44(9):2055–2064. Doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2055::AID-ART355>3.0.CO;2-2.

23. FitzGerald O, Soden M, Yanni G et al. Morphometric analysis of blood vessels in synovial membranes obtained from clinically affected and unaffected knee joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1991;50(11):792–796. Doi: 10.1136/ard.50.11.792.

24. Yang X, Chang Y, Wei W. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6813016. Doi: 10.1155/2016/6813016.

25. Zamora R, Vodovotz V, Billiar TR. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases. *Molec. Med.* 2000;6(5):347–373.

26. Al-Ramadi BK, Meissler JJ, Huang D, Eisenstein TK. Immunosuppression induced by nitric oxide and its inhibition by interleukin-4. *Eur. J. Immunol.* 1992;22(9):2249–2254. Doi: 10.1002/eji.183022091.

27. Nagy G, Koncz A, Telarico T et al. Central role of nitric oxide in pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):210–216. Doi: 10.1186/ar3045.

28. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2004; 63:31–35.

29. Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M et al. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2015;63:41–52.

30. Houde M, Desbiens L, D'Orléans-Juste P et al. Endothelin-1: Biosynthesis, Signaling and Vasoreactivity. *Adv Pharmacol.* 2016;77:143–175. Doi: 10.1016/bs.apha.2016.05.002.

31. Idris-Khodja N, Ouerd S, Trindade M et al. Vascular smooth muscle cell peroxisome proliferator-activated receptor γ protects against endothelin-1-induced oxidative stress and inflammation. *J Hypertens.* 2017;35(7):1390–1401. Doi: 10.1097/HJH.0000000000001324.

32. Петрищев Н. Н., Васина Л. В., Сапегин А. А. и др. Диагностическая значимость определения содержания факторов повреждения эндотелия для оценки выраженности эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме // *Клин. больница.* – 2015. – Т. 1, № 11. – С. 41–45. [Petrishchev NN, Vasina LV, Sapegin AA et al. The diagnostic significance of determining the content of endothelial damage factors for assessing the severity of endothelial dysfunction in acute coronary syndrome. *Klinicheskaya bol'nitsa [The Hospital]*. 2015;1(11):41–45. (In Russ.)].

33. Idris-Khodja N, Ouerd S, Mian MOR et al. Endothelin-1 Overexpression Exaggerates Diabetes-Induced Endothelial Dysfunction by Altering Oxidative Stress. *Am J Hypertens.* 2016;29(11):1245–1251. Doi: 10.1093/ajh/hpw078.

34. Shichiri M. Endothelin-1 is a potent survival factor for c-Myc-dependent apoptosis. *Mol. Endocrin.* 1998;12(2):172–180. Doi: 10.1210/mend.13.8.0324.

35. Shihoya W, Nishizawa T, Okuta A. Activation mechanism of endothelin ETB receptor by endothelin-1. *Nature.* 2016;537(7620):363–368. Doi: 10.1038/nature19319.

36. Latour F, Zabraniecki L, Dromer C et al. Does vascular endothelial growth factor in the rheumatoid synovium predict joint destruction? A clinical, radiological, and pathological study in patients monitored for 10 years. *Joint Bone Spine.* 2001;68(6):493–498.

37. Александрова Л. А., Филиппова Н. А., Иман А. и др. Взаимосвязь медиатора ангиогенеза VEGF-A с па-

раметрами метаболизма глутатиона и клиническими характеристиками системных аутоиммунных заболеваний с поражением суставов // *Учен. записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* – 2018. – Т. 25, № 4. – С. 64–69. Doi: 10.24884/1607-4181-2018-25-4-64-69. [Alexandrova LA, Filippova NA, Iman A, Subbotina TF, Zhloba AA, Trofimov VI. Interrelationship of the mediator of angiogenesis of VEGF-A with glutathione metabolism parameters and the clinical characteristics of systemic autoimmune diseases with joint damage. *The Scientific Notes Of The Pavlov University.* 2018;25(4):64–69. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1607-4181-2018-25-4-64-69.

38. Black SM, Fineman JR. Oxidative and nitrosative stress in pediatric pulmonary hypertension: roles of endothelin-1 and nitric oxide. *Vascul Pharmacol.* 2006;45(5):308–316. Doi: 10.1016/j.vph.2006.08.005.

39. Saleh MA, De Miguel C, Stevens DI et al. Free radical scavenging decreases endothelin-1 excretion and glomerular albumin permeability during type 1 diabetes. *Physiological Reports.* 2016;4(24):[e13055]. Doi: 10.14814/phy.2.13055.

Информация об авторах

Александрова Людмила Александровна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела биохимии НОИ биомедицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург (Россия), e-mail: laa2004@mail.ru.

Субботина Татьяна Федоровна – д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории биохимического мониторинга отдела биохимии НОИ биомедицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург (Россия), e-mail: subbotina2002@mail.ru.

Филиппова Нина Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург (Россия), e-mail: nafil@mail.ru.

Жлоба Александр Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела биохимии НОИ биомедицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург (Россия), e-mail: zhloba@mail.spbnit.ru.

Трофимов Василий Иванович – профессор, зав. кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург (Россия), e-mail: trofvi@mail.ru.

Authors information

Alexandrova Ludmila A. – Cand. of Sci. (Biol.), senior researcher at the laboratory of biochemical monitoring of the Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, Saint Petersburg (Russia), e-mail: laa2004@mail.ru.

Subbotina Tatjana F. – Dr. of Sci. (Med.), Professor, head of the laboratory of biochemical monitoring at the Department of biochemistry of Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, Saint Petersburg (Russia), e-mail: subbotina2002@mail.ru.

Filippova Nina A. – Cand. of Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of hospital therapy with a course of allergology and immunology im. akad. M. V. Chernorutsky with the clinic, Pavlov University, Saint Petersburg (Russia), e-mail: nafil@mail.ru.

Zhloba Alexandr A. – Dr. of Sci. (Med.), Professor, head of the Department of biochemistry at Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, Saint Petersburg (Russia), e-mail: zhloba@mail.spbnit.ru.

Trofimov Vasilij I. – Dr. of Sci. (Med.), Professor, head of the Department of hospital therapy with a course of allergology and immunology im. akad. M. V. Chernorutsky with the clinic, Pavlov University, Saint Petersburg (Russia), e-mail: trofvi@mail.ru.