

О.В. Синяченко  
Е.А. Гомозова  
А.М. Герасименко

Донецкий национальный  
медицинский университет

#### Ключевые слова:

ревматоидный артрит,  
пуриновый обмен,  
микроэлементы.

# ИЗМЕНЕНИЯ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА В ОРГАНИЗМЕ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Резюме.** При ревматоидном артрите повышаются показатели в крови и моче мочевой кислоты, активности в крови ксантиноксидазы, аденозиндезаминазы и 5-нуклеотидазы, молибдена и меди в волосах на фоне низкого содержания марганца, причем состояние пуринового обмена зависит от активности патологического процесса, серопозитивности заболевания, степени иммунного дисбаланса, определяя поражение кардиореспираторной системы, количество иммунцитов в крови, уровень иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов, а микроэлементный состав влияет на состояние пуринового обмена с появлением гиперурикемии, развитие нарушений электрической проводимости сердца, изменения его клапанного аппарата и камер, зависит от поражения легких, но не от характера суставной патологии.

## ВВЕДЕНИЕ

В начале XXI в. ревматология развивается в рамках провозглашенного Международного десятилетия костно-мышечных нарушений. Эта глобальная акция призвана объединить идеи помощи людям с болезнями суставов, в том числе с ревматоидным артритом (РА), приводящим к раннему нарушению функциональной способности пациентов и быстрой утрате трудоспособности (Шуба Н.М. и соавт., 2006; Амирджанова В.Н., 2007). РА считают наиболее частым воспалительным заболеванием суставов, распространенность которого в популяции составляет около 1% (Насонов Е.Л., 2007), а в некоторых регионах Украины (Винницкая, Киевская, Хмельницкая области) им болеют более 1,2% населения (Коваленко В.М. та співавт., 2005; Гайдаев Ю.О. та співавт., 2007).

В последние годы обсуждается возможная роль нарушений пуринового обмена в патогенезе РА (Namazi M.R., 2004; Emery P., Suarez-Almazor M., 2005; Kobayashi S., Kida I., 2005; Ranganathan P., 2005). У этих больных весь каскад метаболических реакций пуринового цикла обеспечивает множество энзимов, непосредственно влияющих на иммунологическую реактивность (Зборовский А.Б. и соавт., 2001). Необходимо отметить, что нагрузка людей пуриновой диетой является фактором риска РА, а развитие гиперурикемии и признаков кристаллиндуцированного воспаления, вызванного мононатриевым уратом, являются частым проявлением заболевания (Choi H.K., 2005; Panoulas V.F. et al., 2007). В синовиальной среде суставов больных РА регистрируют высокое содержание метаболита пуринового обмена мочевой кислоты (МК) (Ishiguro N., 2005), причем откладываемые соли уратов способ-

ны стимулировать активацию индуцибельной оксидантной синтетазы и ядерного фактора κB (Chen L. et al., 2004), продукцию синовиальными макрофагами провоспалительной матриксной металлопротеиназы-9 (Hsieh M.S. et al., 2003). Вместе с тем МК, трансформируясь в аллантаин, способна заменять в артикулярных тканях предсуществующие прооксидантные эффекты на антирадикальные (Yardim-Akaydin S. et al., 2004). Подчеркнем, что вследствие развития стойкой гиперурикемии на фоне РА иногда возникает сопутствующая классическая подагра (Paik S.S., Park M.H., 2002).

Кроме того, вызывает интерес изучение в организме больных РА ряда микроэлементов, определяющих состояние метаболизма пуринов, хотя их патогенетическая значимость остается невыясненной (Krachler V., Domej W., 2001; Heraud F. et al., 2002; Yazar V. et al., 2005; Ram M. et al., 2006). Уровень некоторых микроэлементов в волосах (основной объект исследования) и в крови изменяется под влиянием патогенетической терапии РА (Aleshko-Ozhevskii Iu.P. et al., 2006; Sugiura T. et al., 2006). Поэтому можно предположить, что выяснение взаимосвязей пуринового дисметаболизма и микроэлементного статуса при РА будет способствовать определению новых звеньев патогенеза заболевания, улучшению качества ранней диагностики патологического процесса, разработке критериев, позволяющих прогнозировать течение болезни. Сказанное стало целью и задачами данного исследования.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 58 больных РА в возрасте от 22 до 67 лет (в среднем —

44,0±1,24 года), среди которых было 20,7% мужчин и 79,3% женщин. Длительность заболевания составляла 10,5±1,38 года. I степень активности воспалительного процесса констатирована в 22,4% случаев, II степени — в 43,1%, III степени — в 34,5%, I рентгенологическая стадия РА выявлена в 15,5% наблюдений, II — в 29,3%, III — в 39,7%, IV — в 15,5%. Серопозитивный вариант болезни отмечен у 87,9% больных. У 34,5% обследованных выявлены изменения со стороны легких (интерстициальный пневмонит, ревматоидные узелки), у 6,9% — плевры, у 60,4% — сердца (миокардит, миокардиодистрофия, поражение клапанов и перикарда), у 31,0% — почек (интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, амилоидоз).

Больным выполняли рентгенологическое (аппарат «Multix-Compact-Siemens», Германия) и ультразвуковое (аппарат «Envisor-Philips», Голландия) исследование суставов, проводили электрокардиографию (аппарат «Fukuda Denshi Cardimax-FX326», Япония), эхокардиографию (аппарат «Hewlett Packard», США) и спирографию (аппарат «MasterScope-Jaeger», Германия). Уровень в сыворотке крови МК (МКк), иммуноглобулинов (Ig) классов G, A, M и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также МК в моче (МКм) и легочных экспиратах (МКэ) изучали с помощью анализатора «Vitalab Flexog» (Голландия). Иммуноферментным методом исследовали содержание в сыворотке крови С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-4 и фактора некроза опухоли (ФНО)-α (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франция, наборы «ProCon», Россия, «Bio Systems», Испания). Активность ферментов пуринового обмена ксантиноксидазы (КО), аденозиндезаминазы (АДА) и 5-нуклеотидазы (5НТ) определяли спектрофотометрическим методом. Исследование состава популяций и субпопуляций мононуклеаров проводили методом непрямой иммунофлюоресценции. Были использованы панели моноклональных антител CD4, CD8, CD16, CD22, и CD95 производства Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины. В качестве вторичных антител применяли F(ab')-фрагменты кроличих антител против Ig мыши, конъюгированных с флуоресцеином изотиоцианатом. В волосах изучали содержание меди (Cu), марганца (Mn), молибдена (Mo) и цинка (Zn). Использовали атомно-эмиссионный спектрометр с индуктивно связанной аргонной плазмой «IRIS Intrepid II XDL» и атомно-абсорбционный спектрометр «SolAAr Mk2 MOZe» с электрографитовым атомизатором (Великобритания).

Контрольную группу для оценки параметров пуринового обмена составил 31 практически здоровый человек (45,2% мужчин и 54,8% женщин). В качестве контроля при изучении микроэлементов обследованы 44 практически здоровых человека, среди которых были 29,6% мужчин и 70,5% женщин. Во всех случаях не отмечено каких бы то ни было профессиональных вредностей, способных оказывать влияние на состав микроэлементов

в волосах (обследованы студенты и служащие — медицинские, педагогические, финансовые, торговые и технические работники).

Статистическую обработку полученных результатов исследований провели с помощью компьютерного вариационного, одно- и многофакторного дисперсионного (ANOVA/MANOVA), корреляционного и регрессионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica»). Оценивали средние значения (M), их ошибки (m), среднеквадратические отклонения (σ), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, регрессии, Стьюдента (S), Уилкоксона — Рао, χ<sup>2</sup> и достоверность (p) статистических показателей.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели пуринового обмена и микроэлементного состава у больных и здоровых представлены в таблице. По сравнению со здоровыми людьми отмечено достоверное повышение содержания МКк на 53%, МКм на 18%, активности КО на 16%, АДА на 50%, 5НТ на 7%. Изменения указанных параметров пуринового обмена (>M+σ здоровых) констатируются соответственно у 76; 54; 48; 59% и 35% больных. Гиперурикемия (МКк >420 мкмоль/л у мужчин и МКк >360 мкмоль/л у женщин) выявлена у 45% пациентов, а гиперурикурия (МКм >800 мг/сут) — у 16%. Уровень урикемии при РА прямо коррелирует с показателями МКэ, с активностью КО и АДА, а почечный клиренс МК (Кмк) — с активностью 5НТ. Кроме того, отмечается повышение в волосах концентраций Mo в 25 раз и Cu почти в 2 раза, а содержание Mn в 2 раза снижается, что констатируют соответственно у 97; 93 и 91% обследованных пациентов. Существуют прямые корреляционные связи Mn с Mo, Cu и Zn.

Таблица

Показатели пуринового обмена и уровень микроэлементов в волосах больных РА и здоровых людей (M±m)

Показатель	Группа		Статистические отличия	
	больные	здоровые	S	P
МКк, мкмоль/л	411,0±21,54	269,0±4,05	4,79	<0,001
МКм, мг/сут	635,5±18,61	537,4±11,40	3,69	<0,001
Кмк, мл/мин	9,4±0,50	8,9±0,18	0,63	0,532
МКэ, мкмоль/л	3,5±0,19	3,2±0,67	0,56	0,576
КО, мкмоль/л/мин	4,3±0,16	3,7±0,07	2,74	0,007
АДА, нмоль/мг/мин	2,4±0,11	1,6±0,07	4,89	<0,001
5НТ, нмоль/мг/мин	6,0±0,14	5,6±0,10	2,18	0,032
Mn, мкг/г	1,1±0,21	2,3±0,08	4,99	<0,001
Mo, нг/г	56,9±3,22	1,9±0,03	14,89	<0,001
Cu, мкг/г	10,3±0,42	6,2±0,10	8,25	<0,001
Zn, мкг/г	180,8±9,97	173,8±7,23	0,54	0,593

По данным многофакторного дисперсионного анализа на интегральное состояние пуринового обмена при РА оказывает влияние пол больных, но не их возраст, длительность заболевания, степень активности патологического процесса, рентгенологическая стадия и серологический вариант по ревматоидному фактору (РФ). Однофакторный дисперсионный анализ показывает воздействие пола пациентов на параметры МКк и активность в кро-

ви 5НТ, тогда как в отношении МКм, Кмк, МКэ, КО и АДА такая зависимость отсутствует. Если уровень урикемии у мужчин достоверно больший (на 41%), чем у женщин, то средние значения активности 5НТ у представителей разного пола примерно равны.

От стадии РА показатели пуринового обмена не зависят. В свою очередь степень активности заболевания влияет на активность 5НТ. Более того, существует прямая корреляционная связь с данным ферментом (как, впрочем, и с уровнем МКк). Считаем, что параметры 5НТ  $>6,4$  нмоль/мг/мин ( $>M+3m$  больных) указывают на высокую активность патологического процесса. Регрессионный анализ демонстрирует прямую зависимость показателей МКк и АДА от титров РФ в крови, а дисперсионный анализ свидетельствует о взаимовлиянии РФ и МКк, РФ и АДА.

Изменения со стороны легких и плевры оказывают воздействие на содержание МКк, МКэ и активность КО. С легочной патологией связаны и активность АДА. По нашему мнению, показатели МКэ  $>4$  мкмоль/л, КО  $>4,8$  мкмоль/л/мин, АДА  $>2,7$  нмоль/мг/мин ( $>M+3m$  больных) указывают на возможность при РА поражения респираторной системы. С учетом полученных данных необходимо отметить следующее. В настоящее время широко обсуждается роль КО в развитии легочной патологии (Nielsen V.G. et al., 2006), поскольку при заболеваниях органов дыхания отмечают накопление КО в легких (Kinnula V.L. et al., 1997). Данный энзим является мощным оксидантом (Tokube K. et al., 2006), а вырабатываемые под его влиянием гидроксильные радикалы нарушают целостность эндотелия легочных сосудов (Houston M. et al., 1999; Kviety P.R. et al., 1999) и усиливают в тканях экспрессию провоспалительных цитокинов (Schwartz M.D. et al., 2005). В первую очередь, именно токсические метаболиты кислорода, индуцированные эндотелиальной КО, посредством активации нейтрофильной эластазы приводят к поражению легких (Rodell T.C. et al., 1998). По нашим данным уровни МКк и МКэ влияют на развитие ревматоидного пневмонита и плеврита. Кроме того, поражение легких определяет также высокая активность в крови АДА, а изменения со стороны плевры — КО. Следовательно, в патогенетических построениях повреждений респираторной системы у больных РА принимают участие, помимо прочего, нарушения пуринового обмена.

Не установлено корреляционных связей распространенности артрита и функциональной его тяжести, оцененной по индексу Лансбури, с отдельными показателями метаболизма пуринов. Наличие у больных гиперурикемии и гиперурикурии не влияет на интегральные клинические проявления РА, а также на отдельные его признаки. Вместе с тем, высокий уровень МКк оказывает воздействие на степень активности патологического процесса, но не на серологический вариант заболевания.

По результатам многофакторного дисперсионного анализа можно сделать вывод, что гиперурикемия оказывает влияние на размеры камер серд-

ца, но мало воздействуя на нарушения возбудимости миокарда, электрической проводимости и состояния клапанного аппарата. Развитие экстрасистолической аритмии связано с активностью 5НТ, поражение аортального клапана, перикарда и размеры левого предсердия — с активностью КО, изменения митрального клапана и размеры правого желудочка сердца — с параметрами урикемии. В этой связи отметим, что по данным литературы высокое содержание МКк у больных РА является фактором риска развития кардиальной патологии (Panoulas V.F. et al., 2007), а экто-5НТ обладает защитными свойствами в отношении развития сопутствующей РА ишемической болезни сердца (Miki T. et al., 1998).

Наличие у больных РА гиперурикемии и гиперурикурии не оказывает влияния как на интегральное состояние иммунитета, так и на количество иммунных клеток, общий уровень иммунных белков и цитокиновую сеть. При этом содержание МКк определяет параметры CD8, CD95, и IgG, активность КО — CD4 и CD95, 5НТ — IgM, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . Следовательно, отдельные составляющие пуринового обмена воздействуют на хелперно-супрессорный уровень лимфоцитов, состояние апоптоза клеток и активность провоспалительных цитокинов.

Как известно, нарушения пуринового обмена при РА тесно связаны с появлением в крови антител к 5НТ (Mustila A. et al., 1997; Zborovsky A.B. et al., 2001), которая является маркером тяжести воспаления суставов (Marinello E. et al., 1998; Johnson S.M. et al., 1999). АДА играет уникальную роль в дифференциации и пролиферации иммунокомпетентных клеток, являясь одним из ключевых ферментов клеточного иммунитета. Снижение активности АДА в лимфоцитах ведет к интрацеллюлярному накоплению аденозина, что отрицательно влияет на биосинтез нуклеиновых кислот. Внутриклеточную активность АДА стимулируют глюкокортикоидные гормоны, а ингибируют — иммунодепрессанты цитотоксического действия (особенно 6-меркаптопурин) (Greger J., Fabianowska-Majewska K., 1992). Как свидетельствуют результаты наших исследований, активность АДА в сыворотке крови больных РА никак не соотносится с изученными показателями иммунитета.

Определенный интерес представляют данные по зависимости параметров пуринового обмена от факторов иммунитета. Выявлено, что уровень урикемии при РА начинает нарастать с повышением в крови содержания IgG, ЦИК и ФНО- $\alpha$ . При этом снижается респираторное выведение МК, что касается зависимости от IgG и ЦИК. С концентрацией ФНО- $\alpha$  обратно связана активность в сыворотке крови АДА.

Необходимо отметить, что на активность КО, катализирующей окисление ксантина в МК, влияет Mo (Barceloux D.G., 1999). Недостаточное содержание в организме Cu вызывает избыток Mo, а это в конечном счете ведет к активации КО с появлением гиперурикемии (Selden A.I. et al., 2005).

Для этих больных характерно повышение в крови концентрации Mo на фоне низкого содержания Cu и Zn (Johnson S., 1999). Отметим, что препарат Mo тетраптиомолибдат уже используют в качестве ингибитора высокого содержания Cu в волосах, крови и синовиальной жидкости при РА (Brewer G.J., 2005; Omoto A. et al., 2005), причем метаболизм Cu не зависит от серопозитивности заболевания (Zoli A. et al., 1998; Cheng X.Y., Li Z.H., 2000; Silverio Amancio O.M. et al., 2003; Yazar M. et al., 2005; Aleshko-Ozhevskii Iu.P. et al., 2006).

Mn также активирует КО, но участвует в поддержании нормальной структуры костей и хрящей (определяет синтез гликозаминогликанов), а прием препаратов кальция при РА может усугублять дефицит данного микроэлемента в организме, что часто наблюдается при избытке в организме Cu. Микромолярные концентрации Mn значительно усиливают ингибирующее влияние компонента пуринового обмена аденозина на аденилатциклазу (Кудрин А.В., Скальный А.В., 2001). У больных РА отмечают отчетливое воздействие интраартикулярной марганцевой супероксиддисмутазы на синовиальные фибробласты с подавлением вязкости суставной жидкости (De Leo M.E. et al., 2002; Lorenz P. et al., 2003; Scaife S. et al., 2004). Как считают J.R. Cerhan et al. (2003), лица, употребляющие богатую на Mn пищу, реже болевают РА, а течение болезни у них протекает более благоприятно.

По данным многофакторного дисперсионного анализа нами установлено, что при РА характерно влияние микроэлементного состава на состояние пуринового обмена, но не наоборот. На уровень урикемии оказывают достоверное воздействие Mn, Mo, Cu и Zn. Кроме того, содержание Mo в организме определяет показатели МКэ, активности КО и 5НТ. Регрессионный анализ свидетельствует о прямой зависимости от концентрации Mo МКк и КО.

На интегральный микроэлементный состав при РА влияют пол пациента и длительность заболевания. Первый фактор оказывает воздействие на содержание Mo. У мужчин концентрация Mo в волосах составляет  $75,4 \pm 9,82$  нг/г, у женщин —  $52,1 \pm 2,80$  нг/г ( $p=0,003$ ). С возрастом пациентов в организме повышается уровень Zn, что подтверждают результаты однофакторного дисперсионного и регрессионного анализа. Поражение легких и плевры у больных РА тоже влияет на общий микроэлементный состав, но такое воздействие несвойственно показателям распространенности артрита, его функциональной тяжести, сердечной и почечной патологии. Следует отметить, что ревматоидный пневмонит изолированно определяют только по уровню Mo.

Выявлено отчетливое влияние на состояние клапанного аппарата сердца содержание Zn. Нарушения возбудимости миокарда, электрической проводимости и размеры камер сердца от уровня микроэлементов в организме больных РА не зависят. Вместе с тем, как показывает однофакторная дисперсия, концентрация Mo оказывает воздействие

на развитие синдрома укорочения интервала P–Q, изменения митрального и аортального клапанов, а также толщину правого желудочка сердца, Cu определяет размеры левого желудочка, Zn — появление блокады левой ножки пучка Гиса.

Mn способен вызывать спонтанную и митоген-индуцированную продукцию ИЛ-1 $\beta$  Т-лимфоцитами, блокаду синтеза ИЛ-2 и экспрессии его рецепторов на Т-клетках, стимуляцию синтеза  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферонов, естественных клеток-киллеров и молекул клеточной адгезии (Жаворонков А.А., Кудрин А.В., 1996). Параметры купремии и цинкемии при РА прямо соотносятся с содержанием в крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ) и острофазовых белков (Zoli A. et al., 1998). Cu у этих больных может воздействовать на активность киназ, участвующих в транскрипции ядерного фактора  $\kappa$ B (Jeon K.I. et al., 2000). На моделях адьювантного артрита у крыс и коллагениндуцированного артрита у мышей под влиянием ингибитора Cu тетраптиомолибдата констатируются уменьшение гиперплазии синовиоцитов, ее клеточной инфильтрации, темпов прогрессирования формирования паннуса, усиление фагоцитарной активности макрофагов, угнетение интраартикулярного синтеза ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$  (Omoto A. et al., 2005; McCubbin M.D. et al., 2006). С одной стороны, повышение содержания Zn в синовиоцитах пациентов с РА обусловлено изменениями активности иммунорегуляторных цитокинов (Yazar M. et al., 2005), а с другой — при РА Zn способен восстанавливать дисбаланс субпопуляций хелперных Т-лимфоцитов (Kidd P., 2003).

По нашим данным изученные микроэлементы мало влияют на количество иммунных клеток, иммунных белков и цитокинов в крови. Однако отдельные показатели иммунитета тесно связаны с микроэлементным составом в организме больных РА. Исключение составляет только Cu. Данные дисперсионного анализа демонстрируют влияние Mo на число CD4 и уровень ЦИК, Mn — на CD95, титры РФ и концентрацию IgG, Zn — на CD8 и CD95. Представленные результаты подтверждают связь иммунного дисбаланса с составом в организме микроэлементов при РА.

## ВЫВОДЫ

1. При РА повышаются показатели МКк и МКм, активности в крови КО, АДА и 5НТ, что соответственно регистрируют у 76; 54; 48; 59 и 35% больных (гиперурикемию выявляют в 45% наблюдений, а гиперурикемию — в 16%), причем состояние пуринового обмена зависит от активности патологического процесса, серопозитивности заболевания, степени иммунного дисбаланса, определяя поражение кардиореспираторной системы, количество в крови иммунных клеток, уровень Ig и провоспалительных цитокинов.

2. РА сопровождается повышенным в 25 раз содержанием в организме Mo и почти в 2 раза Cu на фоне снижения концентрации Mn (соответственно у 97; 93 и 91% больных), показатели которых прямо коррелируют между собой, а микроэлемент-

ний состав определяет состояние пуринового обмена с появлением гиперурикемии и иммунитета, развитие нарушений электрической проводимости сердца, изменения его клапанного аппарата и камер, зависит от поражения легких, но не от характера суставной патологии.

3. Изучение параметров пуринового обмена и микроэлементного статуса позволяет прогнозировать течение РА, а выявленные метаболические нарушения диктуют необходимость разработки соответствующей корригирующей терапии, которая, возможно, повысит общую эффективность лечебных мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА

**Амирджанова В.Н.** (2007) Ревматоидный артрит с позиций оценки качества жизни больных. Тер. арх., 79(5): 15–20.

**Гайдаєв Ю.О., Коваленко В.М., Корнацький В.М. та ін.** (2007) Стан здоров'я населення України та забезпечення надання медичної допомоги (аналітично-статистичний посібник). МОЗ України, Київ, 98 с.

**Жворонков А.А., Кудрин А.В.** (1999) Микроэлементы и естественная киллерная активность. Арх. патол., 6: 62–67.

**Зборовский А.Б., Мартемьянов В.Ф., Мозговая Е.Э. и др.** (2001) Клинико-патогенетическое значение исследования активности энзимов пуринового метаболизма при ревматоидном артрите. Укр. ревматол. журн., 5–6(3–4): 64–67.

**Коваленко В.М., Корнацький В.М., Манойленко Т.С. та ін.** (2005) Сучасний стан здоров'я народу та напрямки його покращення в Україні. АМН України, Київ, 141 с.

**Кудрин А.В., Скальный А.В.** (2001) Микроэлементы в онкологии. Ч. 2: Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет. Микроэлементы в медицине, 2(2): 31–39.

**Насонов Е.Л.** (2007) Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. Тер. арх., 79(5): 5–8.

**Шуба Н.М., Борткевич О.П., Белявская Ю.В.** (2006) Новые данные патогенеза и определения тактики при лечении ревматоидного артрита. Укр. ревматол. журн., 25(3): 17–26.

**Aleshko-Ozhevskii Iu.P., Sharafetdinov Kh.Kh., Pogozheva A.V. et al.** (2006) The homeostatic changes of mineral and trace elements during of year at rheumatoid arthritis. Vopr. Pitan., 75(3): 9–14.

**Barceloux D.G.** (1999) Molybdenum. J. Toxicol. Clin. Toxicol., 37(2): 231–237.

**Brewer G.J.** (2005) Anticopper therapy against cancer and diseases of inflammation and fibrosis. Drug Discov. Today, 10(16): 1103–1109.

**Cerhan J.R., Saag K.G., Merlino L.A. et al.** (2003) Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. Am. J. Epidemiol., 157(4): 345–354.

**Chen Y., Wang A., Zhou J. et al.** (2000) Apoptosis of chondrocytes in cartilage. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 22(4): 364–367.

**Cheng X.Y., Li Z.H.** (2000) Spectrophotometric determination of copper in the hair of the patients with rheumatoid arthritis. Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao, 25(2): 117–118.

**Choi H.K.** (2005) Dietary risk factors for rheumatic diseases. Curr. Opin. Rheumatol., 17(2): 141–146.

**De Leo M.E., Tringhese A., Passantino M. et al.** (2002) Manganese superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and total radical trapping antioxidant capacity in active rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 29(10): 2245–2246.

**Emery P., Suarez-Almazor M.** (2005) Rheumatoid arthritis. Clin. Evid., 9: 1349–1371.

**Greger J., Fabianowska-Majewska K.** (1992) Different effect of dGTP on 2'-deoxyadenosine metabolism in mitochondria and cytosol. Z. Naturforsch., 47(11–12): 893–897.

**Heraud F., Savineau C., Harmand M.F.** (2002) Copper modulation of extracellular matrix synthesis by human articular chondrocytes. Scand. J. Rheumatol., 31(5): 279–284.

**Houston M., Estevez A., Chumley P. et al.** (1999) Binding of xanthine oxidase to vascular endothelium. J. Biol. Chem., 274(8): 4985–4994.

**Hsieh M.S., Ho H.C., Chou D.T. et al.** (2003) Expression of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) in gouty arthritis and stimulation of MMP-9 by urate crystals in macrophages. J. Cell. Biochem., 89(4): 791–799.

**Ishiguro N.** (2005) Significance of synovial fluid analysis in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Nippon Rinsho, 63(suppl.1): 362–366.

**Jeon K.I., Jeong J.Y., Jue D.M.** (2000) Thiol-reactive metal compounds inhibit NF-kappa B activation by blocking I kappa B kinase. J. Immunol., 164(11): 5981–5989.

**Johnson S.M.** (1999) Effect of gradual accumulation of iron, molybdenum and sulfur, slow depletion of zinc and copper, ethanol or fructose ingestion and phlebotomy in gout. Med. Hypotheses, 53(5): 407–412.

**Kidd P.** (2003) Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. Altern. Med. Rev., 8(3): 223–246.

**Kinnula V.L., Sarnesto A., Heikkila L. et al.** (1997) Assessment of xanthine oxidase in human lung and lung transplantation. Eur. Respir. J., 10(3): 676–680.

**Kobayashi S., Kida I.** (2005) Malignant rheumatoid arthritis. Nippon Rinsho, 63(suppl. 5): 267–273.

**Krachler M., Domej W.** (2001) Clinical laboratory parameters in osteoarthritic knee-joint effusions correlated to trace element concentrations. Biol. Trace Elem. Res., 79(2): 139–148.

**Kvietys P.R., Inauen W., Bacon B.R., Grisham M.B.** (1999) Xanthine oxidase-induced injury to endothelium: role of intracellular iron and hydroxyl radical. Heart Circul. Physiol., 257(5): 1640–1646.

**Lorenz P., Ruschpler P., Koczan D. et al.** (2003) From transcriptome to proteome: differentially expressed proteins identified in synovial tissue of patients suffering from rheumatoid arthritis and osteoarthritis by an initial screen with a panel of 791 antibodies. Proteomics., 3(6): 991–1002.

**Marinello E., Tabucchi A., Carlucci F. et al.** (1998) Isoenzymes of 5'-nucleotidase in human lymphocytes. Adv. Exp. Med. Biol., 431: 555–558.

**McCubbin M.D., Hou G., Abrams G.D. et al.** (2006) Tetrathiomolybdate is effective in a mouse model of arthritis. J. Rheumatol., 33(12): 2501–2506.

**Miki T., Miura T., Bungler R. et al.** (1998) Ecto-5'-nucleotidase is not required for ischemic preconditioning in rabbit myocardium in situ. Am. J. Physiol., 275(4): 1329–1337.

**Mustila A., Korpela M., Mustonen J. et al.** (1997) Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in rheumatoid arthritis: a marker of severe disease with associated nephropathy. Arthr. Rheum., 40(4): 710–717.

**Namazi M.R.** (2004) Cetirizine and allopurinol as novel weapons against cellular autoimmune disorders. Int. Immunopharmacol., 4(3): 349–353.

**Nielsen V.G., Tan S., Weinbroum A. et al.** (2006) Lung injury after hepatoenteric ischemia-reperfusion: role of xanthine oxidase. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 154(5): 1364–1369.

**Omoto A., Kawahito Y., Prudovsky I. et al.** (2005) Copper chelation with tetrathiomolybdate suppresses adjuvant-induced arthritis and inflammation-associated cachexia in rats. Arthr. Res. Ther., 7(6): 1174–1182.

**Paik S.S., Park M.H.** (2002) Fine needle aspiration cytology of gouty tophus in a patient with rheumatoid arthritis. Acta Cytol., 46(5): 1024–1025.

**Panoulas V.F., Milionis H.J., Douglas K.M. et al.** (2007) Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Rheumatology, 46(9): 1466–1470.

**Ram M., Sherer Y., Shoenfeld Y.** (2006) Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases. J. Clin. Immunol., 26(4): 299–307.

**Ranganathan P.** (2005) Pharmacogenetics of therapies in rheumatoid arthritis. *Drugs Today*, 41(12): 799–814.

**Rodell T.C., Cheronis J.C., Repine J.E.** (1998) Endothelial cell xanthine oxidase-derived toxic oxygen metabolites contribute to acute lung injury from neutrophil elastase. *Chest.*, 93(3. Suppl.): 146S.

**Scaife S., Brown R., Kellie S. et al.** (2004) Detection of differentially expressed genes in synovial fibroblasts by restriction fragment differential display. *Rheumatology*, 43(11): 1346–1352.

**Schwartz M.D., Repine J.E., Abraham E.** (2005) Xanthine oxidase-derived oxygen radicals increase lung cytokine expression in mice subjected to hemorrhagic shock. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 12(4): 434–440.

**Selden A.I., Berg N.P., Soderbergh A., Bergstrom B.E.** (2005) Occupational molybdenum exposure and a gouty electrician. *Occup. Med.*, 55(2): 145–148.

**Silverio Amancio O.M., Alves Chaud D.M., Yanaguibashi G., Esteves Hilario M.O.** (2003) Copper and zinc intake and serum levels in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 57(5): 706–712.

**Sugiura T., Goto K., Ito K. et al.** (2006) Effects of cyclosporine A in hyperzincemia and hypercalprotectinaemia. *Acta Paediatr.*, 95(7): 857–860.

**Tokube K., Kiyosue T., Arita M.** (2006) Openings of cardiac KATP channel by oxygen free radicals produced by xanthine oxidase reaction. *Heart Circul. Physiol.*, 271(2): 478–489.

**Yardim-Akaydin S., Sepici A., Ozkan Y. et al.** (2004) Oxidation of uric acid in rheumatoid arthritis: is allantoin a marker of oxidative stress? *Free Radic. Res.*, 38(6): 623–628.

**Yazar M., Sarban S., Kocyigit A., Isikan U.E.** (2005) Synovial fluid and plasma selenium, copper, zinc, and iron concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Biol. Trace Elem. Res.*, 106(2): 123–132.

**Zborovsky A.B., Zavadovsky B.V., Bobicheva E.V., Sivordova L.E.** (2001) Role of antibodies to 5'-nucleotidase in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, ankylosing spondylarthritis and reactive arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 60(suppl.1): 99.

**Zoli A., Altomonte L., Caricchio R. et al.** (1998) Serum zinc and copper in active rheumatoid arthritis: correlation with interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha. *Clin. Rheumatol.*, 17(5): 378–382.

## ЗМІНИ ПУРИНОВОГО ОБМІНУ І МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ В ОРГАНІЗМІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

**О.В. Синяченко, О.А. Гомозова,  
А.М. Герасименко**

**Резюме.** При ревматоїдному артриті підвищуються показники в крові та сечі сечової кислоти, активності в крові ксантиноксидази, аденозиндезамінази й 5-нуклеотидази, молібдену та

міді у волоссі на фоні низького вмісту марганцю, причому стан пуринового обміну залежить від активності патологічного процесу, серопозитивності захворювання, ступеня імунного дисбалансу, визначаючи ураження кардіореспіраторної системи, кількість у крові імуніцитів, рівень імуноглобуліну та прозапальних цитокінів, а мікроелементний склад впливає на стан пуринового обміну з появою гіперурикемії, розвиток порушень електричної провідності серця, зміни його клапанного апарату і камер, залежить від ураження легень, але не від характеру суглобової патології.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, пуриновий обмін, мікроелементи.

## CHANGES IN PURINE METABOLISM AND MICROELEMENT COMPOSITION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**O.V. Sinyachenko, E.A. Gomozyova,  
A.M. Gerasimenko**

**Summary.** During rheumatoid arthritis indexes of uric acid in blood and urine, xanthine oxidase, adenosine deaminase and 5-nucleotidase activity in blood, Mo and Cu in hair increase at the background of low Mg content, and purine metabolism state depends on pathologic process activity, seropositivity of the disease, immune disbalance degree determining cardiorespiratory system involvement, number of immunocytis in blood, level of immunoglobulins and antiinflammatory cytokines, and microelement composition influences purine metabolism state with hyperuricemia, development of cardiac conduction impairment, changes in its valves and chambers, depends on lung lesions, but does not depend on articular pathology character.

**Key words:** rheumatoid arthritis, purine metabolism, microelementis.

### Адрес для переписки:

Синяченко Олег Владимирович  
83003, Донецк-3, просп. Ильича, 16  
Национальный медицинский университет,  
кафедра пропедевтики внутренних болезней