

## КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗА КРОВИ: ПРОФИЛЬ АКТИВНОСТЕЙ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

### Е.Э. Мозговая

к.м.н., Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского (г. Волгоград, Россия)  
E-mail: nauka@pebma.org

### С.А. Бедина

к.м.н., Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского (г. Волгоград, Россия)

### А.С. Трофименко

к.м.н., Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского (г. Волгоград, Россия)

### С.С. Спицина

мл. науч. сотрудник, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского (г. Волгоград, Россия)

### М.А. Мамус

мл. науч. сотрудник, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского (г. Волгоград, Россия)

### И.А. Зборовская

д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского (г. Волгоград, Россия)

**Актуальность.** Окислительный стресс является неотъемлемой частью патогенеза системной красной волчанки (СКВ). При этом гиперпродукция активных форм кислорода и азота преобладает над возможностями системы антиоксидантной защиты. Важным источником активных форм кислорода, активных форм азота и оксида азота является ксантиноксидоредуктаза (КсОР). Фермент проявляет свою активность в виде взаимопревращающихся форм, таких как ксантиноксидаза (КсО; ЕС 1.17.3.2) и ксантиндегидрогеназа (КсДГ; ЕС 1.17.1.4).

**Цель исследования** – анализ профилей активностей КсДГ и КсО крови в зависимости от активности СКВ.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 56 испытуемых с СКВ (диагноз установлен с использованием критериев EULAR/ACR (2019)) и 35 практически здоровых лиц. Больные СКВ были разделены на 3 группы соответственно степеням активности процесса (использовали классификацию, основанную на клинических проявлениях и индекс SLEDAI 2K). Уровни активности ферментов изучались в плазме (КсО<sub>пл</sub>, КсДГ<sub>пл</sub>), лизатах лимфоцитов (КсО<sub>л</sub>, КсДГ<sub>л</sub>) и лизатах эритроцитов (КсО<sub>эр</sub>, КсДГ<sub>эр</sub>).

**Результаты.** Энзимные показатели больных СКВ значимо отличались от контрольных значений как в плазме крови, так и в лизатах клеток. Выявлены взаимосвязи уровней активности Д-формы, а также О-формы КсОР и индекса SLEDAI 2K. На фоне роста активности болезни определялись повышение уровней КсО<sub>пл</sub>, КсДГ<sub>эр</sub> и снижение уровней КсДГ<sub>пл</sub>, КсО<sub>л</sub>, КсДГ<sub>л</sub>, КсО<sub>эр</sub>. Уровни КсО и КсДГ в плазме и клеточных лизатах значимо различались между группами больных с разной активностью СКВ.

**Выводы.** При СКВ наблюдаются существенные изменения в ферментной системе КсОР, зависящие от активности иммунного воспаления. Сдвиги баланса уровней О- и Д-форм энзима в плазме, лизатах лимфоцитов и эритроцитов определяют собственные разным степеням активности СКВ профили крови.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, ксантиноксидоредуктаза, ксантиноксидаза, ксантиндегидрогеназа, кровь.

**Для цитирования:** Мозговая Е.Э., Бедина С.А., Трофименко А.С., Спицина С.С., Мамус М.А., Зборовская И.А. Ксантиноксидоредуктаза крови: профиль активностей при системной красной волчанке. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(11):36–41. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-11-06>

Системная красная волчанка (СКВ) является одним из наиболее тяжелых аутоиммунных ревматических заболеваний с высоким риском коморбидной патологии, во многом определяющей его неблагоприятный прогноз [1]. Несмотря на целый ряд успехов, достигнутых современной медицинской наукой в вопросах разработки перспективных лабораторных и инструментальных методов диа-

гностики, биомаркеров активности воспаления, создания инновационных генно-инженерных биологических препаратов, вопрос о возможности полного излечения пациентов, страдающих данным недугом, остается открытым.

Будучи характерным примером системной аутоиммунной патологии человека, СКВ рассматривается в настоящее время в качестве прототипа

для изучения фундаментальных механизмов патогенеза и подходов к фармакотерапии других заболеваний, связанных с развитием аутоиммунитета и/или аутовоспаления [1, 2].

Для СКВ свойственна гиперпродукция аутоантител к компонентам ядер и цитоплазмы клеток с последующим иммуновоспалительным повреждением тканей [3]. В основе этих процессов лежат нарушение антиген-специфической регуляции синтеза аутоантител, спонтанная В-клеточная реактивность, патологическая активация классического пути системы комплемента, нарушения клиренса циркулирующих иммунных комплексов, процессов программируемой гибели клеток (апоптоза, аутофагии, нетоза), окислительный стресс [4].

Окислительный стресс является неотъемлемой частью патогенеза аутоиммунных ревматических заболеваний. При этом гиперпродукция активных форм кислорода и азота преобладает над возможностями системы антиоксидантной защиты. Свободные радикалы запускают метаболические каскады, что приводит к повреждению клеток, их преждевременной гибели, способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, образованию внеклеточных ловушек нейтрофилов и мононуклеарных клеток. Окислительные посттрансляционные модификации белков вызывают появление неозепитопов, что приводит к образованию аутоантител [5, 6]. Наряду с НАДФН-оксидазами, митохондриальной цепью переноса электронов, синтазами оксида азота, нитритредуктазами, ферментами, продуцирующими сероводород (цистатинин-β-синтаза и цистатинин-γ-лиаза), важным источником активных форм кислорода, активных форм азота и оксида азота является ксантиноксидоредуктаза (КсОР).

Обладая целым спектром каталитических активностей, КсОР участвует во многих физиологических и патофизиологических процессах. Энзим транскрибируется в Д-форме (ксантиндегидрогеназа (КсДГ; ЕС 1.17.1.4)). В условиях патологии происходит его конвертация в оксидазу, О-форму (ксантиноксидаза (КсО; ЕС 1.17.3.2)).

Цель исследования – анализ профилей активностей КсДГ и КсО крови в зависимости от активности СКВ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена при соблюдении принципов исследовательской этики, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. В исследовании участвовали 56 испы-

туемых с СКВ, находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «ГКБСМП № 25» г. Волгограда, подписавших информированное согласие о своем включении. Системную красную волчанку диагностировали с использованием критериев EULAR/ACR (2019) [7]. Разделение пациентов на три группы соответственно степеням активности процесса проводили с использованием классификации, основанной на клинических проявлениях [8]. Для оценки активности болезни использовали индекс SLEDAI 2K [3], который составил: в группе больных с низкой клинической активностью СКВ – 4 (2; 5) балла, в группе с умеренной активностью – 9 (7; 9) баллов, в группе с высокой активностью – 12 (11; 14) баллов. Средний возраст в группах: 38 (33; 45) лет, 35 (31; 39) лет, 34 (30; 42) лет соответственно. Длительность болезни была сходной во всех группах и составила 8 (5; 11) лет. Контрольная группа представлена 35 практически здоровыми лицами.

Уровни активности ферментов изучали в трех средах: плазме (КсО<sub>пл</sub>, КсДГ<sub>пл</sub>), лизатах лимфоцитов (КсО<sub>л</sub>, КсДГ<sub>л</sub>) и лизатах эритроцитов (КсО<sub>эр</sub>, КсДГ<sub>эр</sub>), полученных из образцов периферической венозной крови в день ее забора. Клетки крови выделяли по методу А. Вёрум [9]. Техника приготовления их лизатов описана ранее [10]. Активность КсО определяли при помощи метода Н.М. Калкара в модификации Е.Г. Дягиной (1973), активность КсДГ – методом по Z.J. Devenyi с соавт. (1987) [11]. Активность ферментов выражали в нмоль/мин/мл, нормируя в лизатах лимфоцитов на содержание до лизиса  $1 \times 10^7$  клеток/мл, в лизатах эритроцитов –  $1 \times 10^9$  клеток/мл.

Для статистического анализа данных использовали программные пакеты SPSS 20.0.0 и STATISTICA 10. Результаты выражали в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)), либо в виде медианы и 95%-ного доверительного интервала (Me [95%ДИ]). Взаимосвязь признаков оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена (ρ), различия количественных данных – при помощи критерия Манна–Уитни. В качестве критического уровня значимости принято  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ферментных показателей в группе контроля выявил отсутствие их зависимости от таких демографических показателей, как пол и возраст, что позволило в дальнейшем не учитывать

эти параметры. Границы нормальных значений, рассчитанные в виде 95-перцентильных интервалов, приведены в работе [10]. Значимой характеристикой генерализованного иммунокомплексного воспаления, лежащего в основе полиорганности клинических проявлений СКВ, считается его активность. Индекс активности является неотъемлемой частью диагноза СКВ, его величина определяет тактику ведения пациентов, а динамика интерпретируется в аспекте эффективности терапии, мониторинга обострений. Выявлены взаимосвязи уровней активности Д-формы, а также О-формы

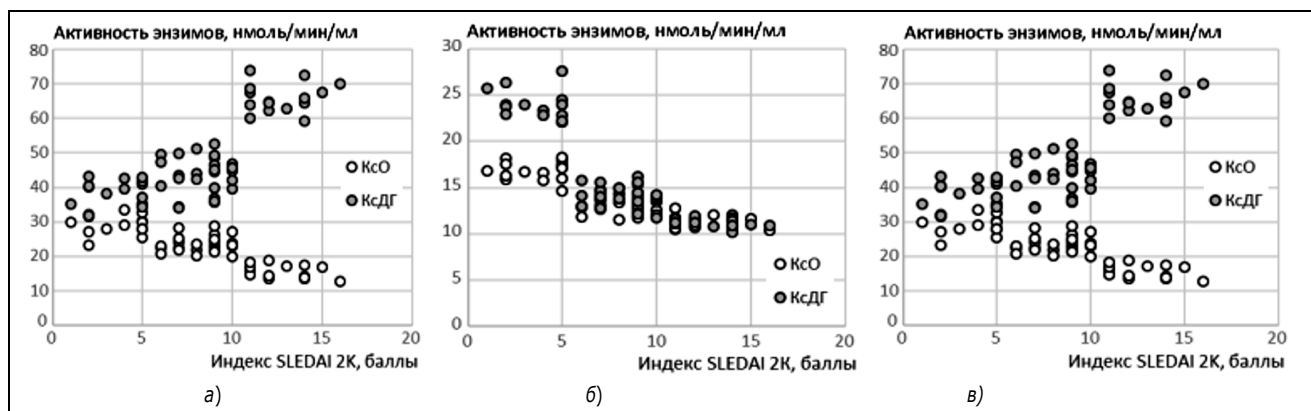
КсОР и индекса SLEDAI 2К (табл. 1). На фоне роста активности болезни отмечались повышение уровней КсО<sub>пл</sub>, КсДГ<sub>эр</sub> и снижение уровней КсДГ<sub>пл</sub>, КсО<sub>л</sub>, КсДГ<sub>л</sub>, КсО<sub>эр</sub>.

Распределение индивидуальных энзимных значений в зависимости от индекса SLEDAI 2К представлено на рис. 1.

При низкой активности СКВ, по сравнению с контрольной группой, оказались выше активности КсО<sub>пл</sub> ( $p < 0,001$ ), КсДГ<sub>пл</sub> ( $p < 0,001$ ), КсО<sub>эр</sub> ( $p < 0,001$ ), ниже активности КсО<sub>л</sub> ( $p < 0,001$ ), КсДГ<sub>л</sub> ( $p < 0,001$ ), КсДГ<sub>эр</sub>. ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

**Таблица 1. Взаимосвязи между уровнем КсОР и активностью системной красной волчанки**

Индекс SLEDAI 2К					
КсО <sub>пл</sub>	КсДГ <sub>пл</sub>	КсО <sub>л</sub>	КсДГ <sub>л</sub>	КсО <sub>эр</sub>	КсДГ <sub>эр</sub>
0,88 $p < 0,001$	-0,88 $p < 0,001$	-0,83 $p < 0,001$	-0,90 $p < 0,001$	-0,81 $p < 0,001$	0,75 $p < 0,001$



**Рис. 1.** Распределение значений активностей КсО и КсДГ крови в соответствии с индексом SLEDAI 2К: а – плазма; б – лизаты лимфоцитов; в – лизаты эритроцитов

**Таблица 2. Уровни КсО и КсДГ в крови при системной красной волчанке**

Показатель	Контроль	Больные СКВ			
		Группа в целом	Активность		
			Низкая	Умеренная	Высокая
Число испытуемых	35	56	15	26	15
КсО <sub>пл</sub> , Ме [95%ДИ]	3,28 [3,14 – 3,36]	5,35 [4,99 – 5,54]	3,98 [3,70 – 4,17]	5,47 [4,96 – 5,62]	6,65 [6,36 – 6,77]
КсДГ <sub>пл</sub> , Ме [95%ДИ]	5,30 [4,98 – 5,38]	4,51 [4,39 – 4,65]	5,55 [5,47 – 5,79]	4,51 [4,32 – 4,60]	3,46 [3,39 – 3,64]
КсО <sub>л</sub> , Ме [95%ДИ]	50,13 [47,96 – 50,98]	13,29 [12,67 – 13,68]	16,86 [15,97 – 17,42]	13,15 [12,65 – 13,65]	11,49 [10,73 – 11,72]
КсДГ <sub>л</sub> , Ме [95%ДИ]	29,76 [27,59 – 32,87]	13,81 [13,34 – 15,03]	23,80 [22,87 – 24,54]	14,15 [13,80 – 14,86]	11,21 [10,88 – 11,40]
КсО <sub>эр</sub> , Ме [95%ДИ]	23,51 [22,85 – 24,27]	23,85 [21,55 – 24,62]	29,85 [27,87 – 31,67]	23,16 [22,44 – 24,24]	15,89 [14,17 – 17,08]
КсДГ <sub>эр</sub> , Ме [95%ДИ]	50,13 [47,96 – 50,98]	44,54 [41,16 – 47,09]	39,71 [35,20 – 41,01]	44,22 [41,39 – 46,62]	64,80 [62,95 – 68,56]

Умеренная активность СКВ, в отличие от практически здоровых людей, характеризовалась более высоким уровнем активности  $KcO_{пл}$  ( $p < 0,001$ ) и более низкими значениями активностей  $KcДГ_{пл}$  ( $p < 0,001$ ),  $KcO_{л}$  ( $p < 0,001$ ),  $KcДГ_{л}$  ( $p < 0,001$ ),  $KcДГ_{эр}$  ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Энзимные показатели больных с высокой степенью активности СКВ отличались от контрольных значений как в плазме крови, так и в лизатах лимфоцитов аналогично группе испытуемых со средней активностью заболевания. Однако в их лизатах эритроцитов определялись более низкая активность  $KcO$  ( $p < 0,001$ ) и более высокая активность  $KcДГ$  ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Уровни  $KcO$  и  $KcДГ$  в плазме и клеточных лизатах значимо различались между группами больных с разной активностью СКВ (табл. 2). Каждая из степеней активности СКВ характеризовалась определенным профилем взаимопревращающихся форм  $KcOP$  крови.

Изменения баланса уровней оксидазной и дегидрогеназной форм  $KcOP$ , выявленные в плазме крови при СКВ, отражают напряженность процессов, происходящих в данной ферментной системе на уровне целостного организма. Так, низкой активности заболевания был свойственен рост плазматической активности обеих форм фермента. Это могло быть косвенно обусловлено усилением экспрессии  $KcOP$ , вызванной провоспалительными цитокинами, продукция которых сопровождает развитие системного воспаления [12]. Более активный иммуновоспалительный процесс характеризовался преобладанием активности  $KcO$ , предположительно, за счет увеличения трансформации Д-формы, уровень которой прогрессивно снижался при умеренной и высокой активности заболевания. Ранее была предложена гипотеза о влиянии антител к  $KcO$  на взаимные трансформации  $KcO$  и  $KcДГ$  в сторону увеличения образования прооксидантной формы фермента [13]. В целом баланс уровней  $KcO$  и  $KcДГ$  в плазме крови свидетельствует об интенсификации реакций свободно-радикального окисления, наиболее выраженной при высокой активности СКВ. Свой вклад в эти процессы также вносят НАДН-оксидазная и нитратредуктазная каталитические активности фермента [10, 14].

Обращает на себя внимание, что при всех степенях активности заболевания в лизатах лимфоцитов были снижены уровни как  $KcO$ , так и  $KcДГ$ . В то же время соотношение активностей  $KcO/KcДГ$  было наибольшим при высокой актив-

ности иммуновоспалительного процесса. Можно предположить, что снижение активности заключительных этапов катаболизма пуринов в этих клетках крови сопровождается возрастающей по мере усугубления иммунного воспаления трансформацией Д-формы в О-форму. Образующиеся в результате катализируемой  $KcO$  реакции активные формы кислорода способны повреждать структуры клеток, влияя на срок жизни лимфоцитов. Наряду с другими факторами этот механизм может участвовать в развитии лимфопении [15], ассоциированной с активностью заболевания [8].

Представленные в литературе сведения относительно уровня  $KcOP$  в красных кровяных тельцах носят противоречивый характер. В нашей работе увеличение активности СКВ сопровождалось прогрессивным уменьшением соотношения уровней  $KcO/KcДГ$ . При этом оно было наименьшим в группе с высокой активностью иммуновоспалительного процесса. Возможно, выявленные изменения могли быть обусловлены повышением опосредованной цитокинами экспрессии  $KcДГ$ .

Среди клинических проявлений СКВ встречаются различные формы анемии [16]. По данным ряда авторов,  $KcOP$  может играть определенную роль в развитии данного синдрома. Гемолитическая анемия является одним из диагностических классификационных критериев СКВ [1]. В основе ее патогенеза лежит аутоиммунный гемолиз, который приводит к повышению в крови уровня циркулирующего свободного гема. Циркулирующий свободный гем может опосредованно активировать  $KcOP$ , в том числе связанную с эндотелиальными гликозаминогликанами, усиливая продукцию активных форм кислорода и эндотелиальную дисфункцию [17]. Кроме этого, обе формы фермента ( $KcO$  и  $KcДГ$ ) способны проявлять в эритроцитах свою нитритредуктазную активность [18]. Образующиеся при этом свободные радикалы, вероятно, могут участвовать в процессах, определяющих продолжительность их периода жизни.

## ВЫВОДЫ

Несмотря на многолетнее пристальное внимание к СКВ со стороны как клиницистов, так и исследователей, остается много дискуссионных вопросов относительно механизмов, составляющих основу ее развития и прогрессирования. Очевидно, что различные иммунопатологические реакции взаимосвязаны с изменениями, происходящими на метаболическом уровне. Согласно полученным

данным, при СКВ наблюдаются существенные изменения в ферментной системе КсОР, зависящие от активности иммунного воспаления. Сдвиги баланса уровней О- и Д-форм энзима в плазме, лизатах лимфоцитов и эритроцитов определяют свойственные разным степеням активности СКВ профили крови. Можно полагать, что в реализации патофизиологических эффектов КсОР при СКВ проявляются все присущие ей каталитические активности. Перспективным представляется продолжение дальнейших исследований в направлении изучения возможности использования КсОР в качестве дополнительного маркера активности СКВ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В. и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(1): 5–14. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14.
2. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Дубинина Т.В., Никитинская О.А. Достижения ревматологии в начале XXI века. Научно-практическая ревматология. 2022; 60(1): 5–20. doi: 10.47360/1995-4484-2022-5-20.
3. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 461 с.
4. Хакбердиева М.С. Современные взгляды на классификацию, патогенез и лечение системной красной волчанки. Российские биомедицинские исследования. 2019; 4(1): 20–30.
5. Smallwood M.J., Nissim A., Knight A.R. et al. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases. Free Radical Biology & Medicine. 2018; 125: 3–14. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.086.
6. Ильин М.В., Мальцева П.А., Волкова А.С. и др. Экспрессия факторов окислительного стресса и апоптоза нейтрофилов при развитии дисфункции миокарда у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией. Фундаментальные исследования. 2011; 9(часть 1): 73–5.
7. Aringer M., Costenbader K., Daikh D., et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019; 78(9): 1151–1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
8. Алексеева Е.И., Дворянская Т.М., Никишина И.П. и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17(1): 19–37. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1853.
9. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Под ред. А.И. Карпищенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 2: 274–314.
10. Мозговая Е.Э., Бедина С.А., Трофименко А.С. и др. Активность ксантиноксидоредуктазы: особенности профиля крови при системных заболеваниях соединительной ткани. Современные проблемы науки и образования. 2022; 1: URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31351> (дата обращения: 27.12.2021). doi: 10.17513/spno.31351.
11. Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С. и др. Ксантиноксидоредуктаза лимфоцитов: зависимость активности от внесуставных проявлений при ревматоидном артрите. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 67–71. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-67-71.
12. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Верижникова Ж.Г. и др. Взаимосвязь профилей антинуклеарных антител и цитокинов при системной красной волчанке. Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория». 2019; 3(22): 37–42. doi: 10.33667/2078-5631-2019-3-22(397)-37-42.
13. Александров А.В., Алехина И.Ю., Шилова Л.Н. и др. Новые возможности использования антител к ксантиноксидазе и гуаниндезаминазе для выделения клинико-иммунологических вариантов системной красной волчанки. Современные проблемы науки и образования. 2016; 3: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24616> (дата обращения: 27.04.2020). doi: 10.17513/spno.24616.
14. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Слово. 2006; 556 с.
15. Battelli M.G., Musiani S., Tazzari P.L., Stirpe F. Oxidative stress to human lymphocytes by xanthine oxidoreductase activity. Free Radic Res. 2001; 35(6): 665–679. doi: 10.1080/10715760100301191
16. Петров В.А., Белоглазов В.А., Захарова С.Н. Анемия и системная красная волчанка: история одного непростого диагноза. Український ревматологічний журнал. 2008; 3(33): 65–70.
17. Schmidta H.M., Kelleyc E.E., Strauba A.C. The impact of xanthine oxidase (XO) on hemolytic diseases. Redox Biol. 2019; 21: 101072. doi: 10.1016/j.redox.2018.101072.
18. Ghosh S.M., Kapil V., Fuentes-Calvo I., et al. Enhanced vasodilator activity of nitrite in hypertension: critical role for erythrocytic xanthine oxidoreductase and translational potential. Randomized Controlled Trial Hypertension. 2013; 61(5): 1091–1102. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA.111.00933.

Поступила после доработки 28 июня 2022 г.

## BLOOD XANTHINE OXIDOREDUCTASE: ACTIVITY PROFILE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

© Authors, 2022

**E.E. Mozgovaya**

Ph.D. (Med.), Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy (Volgograd, Russia)  
E-mail: nauka@pebma.org

**S.A. Bedina**

Ph.D. (Med.), Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy (Volgograd, Russia)

**A.S. Trofimenko**

Ph.D. (Med.), Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy (Volgograd, Russia)

**S.S. Spitsina**

Junior Researcher, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy (Volgograd, Russia)

**M.A. Mamus**

Junior Researcher, Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky (Volgograd, Russia)

**I.A. Zborovskaya**

Dr.Sc. (Med.), Professor,

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky (Volgograd, Russia)

**Relevance.** Oxidative stress is an integral part of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE). At the same time, hyperproduction of reactive oxygen and nitrogen species prevails over the capabilities of the antioxidant system. Xanthine oxidoreductase (XOR) is an important source of reactive oxygen species, reactive nitrogen species, and nitric oxide. The enzyme exhibits its activity in interconvertible forms: xanthine oxidase (XO; EC 1.17.3.2) and xanthine dehydrogenase (XDG; EC 1.17.1.4).

**Objective** – analysis of XDH and XO activities profiles in blood depending on the activity of SLE.

**Material and methods.** 56 SLE (diagnosis of SLE was verified using the EULAR/ACR criteria (2019)) patients and 35 healthy controls were enrolled in this study. Patients with SLE were divided into 3 subgroups, according to the degree of process activity (classification based on clinical manifestations and the SLEDAI 2K index were used). Enzymes activities levels were measured in plasma (KOpl, XDGpl), lysed WBC (KOI, XDGI), and lysed RBC (KOer, XDGer).

**Results.** The enzyme indices of SLE patients significantly differed from the control values both in blood plasma and in cell lysates. Relationships between the activity levels of the D-form, as well as the O-form of XOR and the SLEDAI 2K index were revealed. The increase in the levels of XOpl, XDGer and a decrease in the levels of XDGpl, XOI, XDGI, XOer were determined on the background of an increase in disease activity. The levels of XO and XDG in plasma and cell lysates differed significantly between subgroups of patients with different SLE activity.

**Conclusion.** The significant changes in the XOR enzyme system, which depend on the activity of immune inflammation, were revealed in SLE. Changes in the balance of O- and D-forms XOR levels in plasma, lysed WBC and lysed RBC determine the blood profiles characteristic of different activity degrees in SLE.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, xanthine oxidoreductase, xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase, blood.

**For citation:** Mozgovaya E.E., Bedina S.A., Trofimenko A.S., Spitsina S.S., Mamus M.A., Zborovskaya I.A. Blood xanthine oxidoreductase: activity profile in systemic lupus erythematosus. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(11):36–41. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-11-06>

**REFERENCES**

- Solov'ev S.K., Aseeva E.A., Popkova T.V. i dr. Sistemnaja krasnaja volchanka: novye gorizonty diagnostiki i terapii. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2020; 58(1): 5–14. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14.
- Nasonov E.L., Lila A.M., Dubinina T.V., Nikitinskaja O.A. Dostizhenija revmatologii v nachale XXI veka. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2022; 60(1): 5–20. doi: 10.47360/1995-4484-2022-5-20
- Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologija. Pod red. E.L. Nasonova. M.: GJeOTAR-Media, 2019; 461 s.
- Hakberdieva M.S. Sovremennye vzglyady na klassi-fikaciju, patogenez i lechenie sistemnoj krasnoj vol-chanki. Rossijskie biomedicinskie issledovanija. 2019; 4(1): 20–30.
- Smallwood M.J., Nissim A., Knight A.R. et al. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases. Free Radical Biology & Medicine. 2018; 125: 3–14. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.086.
- Il'in M.V., Mal'ceva P.A., Volkova A.S. i dr. Jekspressija faktorov oksiditel'nogo stressa i apoptoza nejtrofilov pri razvitii disfunkcii miokarda u bol'nyh sistemnoj krasnoj volchankoj i sistemnoj sklerodermiej. Fundamental'nye issledovanija. 2011; 9(часть 1): 73–5.
- Aringer M., Costenbader K., Daikh D., et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019; 78(9): 1151–1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
- Alekseeva E.I., Dvorjakovskaja T.M., Nikishina I.P. i dr. Sistemnaja krasnaja volchanka: klinicheskie rekomendacii. Chast' 1. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2018; 17(1): 19–37. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1853.
- Medicinskie laboratornye tehnologii. Rukovodstvo po klinicheskoj laboratornoj diagnostike. Pod red. A.I. Kar-pishhenko. M.: GJeOTAR-Media, 2013; 2: 274–314.
- Mozgovaja E.Je., Bedina S.A., Trofimenko A.S. i dr. Ak-tivnost' ksantinoksidoreduktazy: osobennosti profilja krovi pri sistemnyh zabolevanijah soedinitel'noj tka-ni. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2022; 1: URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31351> (data obrashhenija: 27.12.2021). doi: 10.17513/spno.31351.
- Bedina S.A., Mozgovaja E.Je., Trofimenko A.S. i dr. Ksan-tinoksidoreduktaza limfocitov: zavisimost' aktivnos-ti ot vnesustavnyh pojavlenij pri revmatoidnom art-rite. Doktor.Ru. 2022; 21(2): 67–71. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-67-71.
- Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Verizhnikova Zh.G. i dr. Vzaimosvjaz' profilej antinuklearnyh antitel i citoki-nov pri sistemnoj krasnoj volchance. Medicinskij alfavit. Serija «Sovremennaja laboratorija». 2019; 3(22): 37–42. doi: 10.33667/2078-5631-2019-3-22(397)-37-42.
- Aleksandrov A.V., Alehina I.Ju., Shilova L.N. i dr. Novye vozmozhnosti ispol'zovanija antitel k ksantinoksidaze i guanindezaminaze dlja vydelenija kliniko-immunologi-cheskikh variantov sistemnoj krasnoj volchanki. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2016; 3: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24616> (data obrashhenija: 27.04.2020). doi: 10.17513/spno.24616.
- Men'shchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K. i dr. Okislitel'nyj stress. Prooksidanty i antioksidanty. M.: Slovo. 2006; 556 s.
- Battelli M.G., Musiani S., Tazzari P.L., Stirpe F. Oxidative stress to human lymphocytes by xanthine oxidoreductase activity. Free Radic Res. 2001; 35(6): 665–79. doi: 10.1080/10715760100301191
- Petrov V.A., Beloglazov V.A., Zaharova S.N. Anemija i sistemnaja krasnaja volchanka: istorija odnogo neprostogo diagnoza. Ukraïns'kij revmatologichnij zhurnal. 2008; 3(33): 65–70.
- Schmidta H.M., Kelley E.E., Strauba A.C. The impact of xanthine oxidase (XO) on hemolytic diseases. Redox Biol. 2019; 21: 101072. doi: 10.1016/j.redox.2018.101072.
- Ghosh S.M., Kapil V., Fuentes-Calvo I., et al. Enhanced vasodilator activity of nitrite in hypertension: critical role for erythrocytic xanthine oxidoreductase and translational potential. Randomized Controlled Trial Hypertension. 2013; 61(5): 1091–1102. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00933.