

Синяченко О.В., Федоров Д.М., Ермолаева М.В., Чистяков Д.А.  
Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

## Молекулы средней массы разных фракций и среднемолекулярные остеоассоциированные гормоны при подагрическом артрите

**Резюме. Актуальность.** Подагрический артрит является самым частым воспалительным заболеванием суставов у мужчин. Помимо нарушений пуринового обмена, провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ и эйкозаноидов, в патогенезе заболевания могут участвовать различные среднемолекулярные соединения (гормоны, пептиды, липиды), но их значимость остается неизученной. **Цель исследования:** оценить клинико-патогенетическую значимость молекул средней массы (МСМ) разных фракций и среднемолекулярных остеоассоциированных гормонов при подагрическом артрите. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 105 больных первичной подагрой, среди которых было 92 % мужчин и 8 % женщин в возрасте от 26 до 76 лет (в среднем 51 год), причем женщины были на 8 лет старше. Средняя продолжительность заболевания составила 12 лет. Первым признаком подагры у 91 % от числа больных был суставной криз, а в остальных случаях — почечная колика. Соотношение частоты интермиттирующей и хронической форм артрита составило 2 : 1, латентный тип нефропатии имел место в 66 % наблюдений, уролитиазный — в 34 %, при этом соотношение I, II, III и IV стадий хронической болезни почек было 4 : 2 : 1 : 1. Изучали содержание в сыворотке крови МСМ аминокислотной фракции (АФ), пептидной (ПФ), нуклеотидной (НФ), хроматофорной (ХФ) и интегрального среднемолекулярного индекса (СМИ), а также среднемолекулярных остеоассоциированных гормонов (инсулина (Ins), кальцитонина (СТ), остеокальцина (ОС)). Использовали спектрофотометр СФ-46 (Россия), биоанализатор Olympus-AU640 (Япония), компьютерный тензиометр MPT2-Lauda (Германия) и ридер PR2100-Sanofi diagnostic pasteur (Франция). Больные были обследованы вне обострения артрита. **Результаты.** Первичная подагра протекает с нарушениями метаболизма мочевой кислоты, оксипуринола, пуриновых оснований, ферментов обмена пуринов и пуриноассоциированных микроэлементов, интегральные изменения которых зависят от формы суставного синдрома, наличия периферических и костных тофусов, определяют костно-деструктивные артикулярные повреждения, при этом прогностически неблагоприятным фактором в отношении тяжести артропатии является высокий уровень в крови пуриновых оснований. Достоверно возрастают сывороточные концентрации АФ на 15 %, ПФ — на 16 %, НФ — на 31 %, ХФ — на 15 % и СМИ — на 10 %, что наблюдается соответственно у 67, 53, 64, 25 и 31 % от числа больных, а содержание АФ тесно связано с тяжестью течения суставного синдрома, определяет степень сужения суставных щелей и субхондрального склероза, развитие остеоузур и изменений менисков, а показатели МСМ разных фракций имеют корреляционные связи с некоторыми параметрами пуринового метаболизма (мочевой кислотой, аденином, гуанином, ксантином, ксантиндезаминазой, аденозидеаминазой, молибденом и свинцом). У больных подагрой наблюдается достоверное повышение в крови концентраций Ins на 92 % и ОС в 3 раза при уменьшении содержания СТ на 51 %, что установлено у 53, 99 и 83 % соответственно от числа обследованных больных, взаимосвязано с тяжестью суставного синдрома, наличием периферических и костных тофусов, а при хронизации артрита возрастают показатели ОС, причем существуют тесные взаимоотношения среднемолекулярных остеоассоциированных гормонов с костно-деструктивными артикулярными изменениями, с параметрами пуринового метаболизма и интегральным уровнем МСМ разных фракций, а значения Ins имеют практическую значимость. **Выводы.** Изученные среднемолекулярные соединения участвуют в клинико-патогенетических построениях подагрического артрита и обладают прогностической значимостью.

**Ключевые слова:** подагра; артрит; патогенез; клиника; среднемолекулярные соединения

© «Травма» / «Травма» / «Trauma» («Травма»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для корреспонденции: Синяченко Олег Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский университет, ул. Привокзальная, 27, г. Лиман, Донецкая обл., 84404, Украина; e-mail: synyachenko@ukr.net; контактный тел.: +38 (050) 471-47-58.

For correspondence: Oleh Synyachenko, Corresponding member of the NAMS of Ukraine, MD, PhD, Professor, Donetsk National Medical University, Privokzalna st., 27, Lyman, Donetsk region, 84404, Ukraine; e-mail: synyachenko@ukr.net; phone: +38 (050) 471-47-58.

## Введение

Подагра является системным воспалительным заболеванием, развивающимся вследствие отложения в суставах, почках и других органах солей мононатриевого урата у лиц с гиперурикемией, обусловленной нарушениями пуринового обмена [1–3]. Подагра занимает лидирующие позиции среди артритов у мужчин [4, 5], причем распространенность ее повсеместно растет [6, 7], достигая сейчас в популяции 6 % и более [8].

Помимо нарушений пуринового обмена, систем провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ и эйкозаноидов [9–11], в патогенезе подагры могут участвовать различные низкомолекулярные соединения [12], в том числе остеоассоциированные гормоны [13], но их значение остается неизученным.

**Цель исследования:** оценить клинико-патогенетическую значимость молекул средней массы (МСМ) разных фракций и низкомолекулярных остеоассоциированных гормонов при подагрическом артрите.

## Материалы и методы

Под наблюдением находилось 105 больных первичной подагрой, среди которых было 92,4 % мужчин и 7,6 % женщин в возрасте от 26 до 76 лет (в среднем  $50,90 \pm 1,07$  года). Средняя продолжительность заболевания составила  $11,7 \pm 0,8$  года. Первым признаком подагры у 90,5 % от числа больных был суставной криз, а у 9,5 % — почечная колика; артикулярная патология в 61,9 % случаев дебютировала с артрита первых плюснефаланговых сочленений, в 20 % — с голеностопных, в 18,1 % — с коленных. Соотношение частоты интермиттирующей и хронической форм артрита составило 2 : 1, латентный тип нефропатии имел место в 65,7 % наблюдений, уролитиазный — в 34,3 %, при этом соотношение I, II, III и IV стадий хронической болезни почек было 4 : 2 : 1 : 1.

Периферические тофусы обнаружены у 44,8 % больных, костные — у 64,8 %, метаболический синдром диагностирован в 70,5 % наблюдений, артериальная гипертензия (среднее артериальное давление более 115 мм рт.ст.) — в 45,7 %. Гиперурикемия на момент обследования (более 420 мкмоль/л у мужчин и более 360 мкмоль/л у женщин) установлена в 68,6 % случаев, гиперурикемия (более 800 мг/сут) — в 60 %, метаболический тип нарушения пуринового обмена имел место у 43,8 %, почечный — у 10,5 %, смешанный — у 45,7 %. Сужение суставных щелей установлено в 89,5 % случаев, субхондральный склероз — в 76,2 %, эпифизарный остеопороз — в 51,4 %, изменения менисков — в 27,6 %, остеоузуры — в 15,2 %, интраартикулярные тела Штайда — в 14,3 %, тела Гоффа — в 13,3 %, остеокистоз — в 6,7 %.

В сыворотке крови изучали содержание факторов пуринового метаболизма (мочевой кислоты (AU), оксипуринола (OP), аденина (Ad), гуанина (Gu), ксантина (Xa), гипоксантина (HXa), ксантинокси-

дазы (XO), ксантиндезаминазы (XD), аденозиндезаминазы (AD), 5-нуклеотидазы (5N), молибдена (Mo), свинца (Pb)), а также МСМ разных фракций (аминопептидной (АФ), пептидной (ПФ), нуклеотидной (НФ), хроматофорной (ХФ), усредненной (УФ)) и интегрального низкомолекулярного индекса (СМИ). Для определения МСМ применяли скрининговый метод, основанный на осаждении белков 10% раствором трихлоруксусной кислоты с последующим центрифугированием и определением спектров поглощения света кислоторастворимой фракции. Использовали спектрофотометр СФ-46 (Россия), биоанализатор Olympus-AU640 (Япония) и атомно-абсорбционный спектрометр с электрографитовым атомизатором SolAAr-Mk2-MOZe (Великобритания). Межфазную тензиометрию сыворотки крови осуществляли с использованием компьютерного аппарата MPT2-Lauda (Германия), основанного на методе максимального давления в пузырьке. СМИ высчитывали по формуле:  $СМИ = [(АФ + ПФ + НФ + ХФ) : 4] : (ПН1 - ПН2)$ , где ПН1 — поверхностное натяжение крови при времени существования поверхности, равном 100 с, ПН2 — при 1 с. Уровень в сыворотке остеоассоциированных низкомолекулярных гормонов (инсулина (Ins), кальцитонина (СТ), остеокальцина (OC)) изучали иммуноферментным методом (ридер PR2100-Sanofi diagnostic pasteur, Франция). Больные были обследованы вне обострения артрита. В качестве контроля обследовано 30 практически здоровых людей, среди которых было 20 мужчин и 10 женщин в возрасте от 18 до 63 лет (в среднем  $35,70 \pm 1,84$  года).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного непараметрического корреляционного регрессионного одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica Stat-Soft, США). Оценивали средние значения (M), их стандартные ошибки (SE) и отклонения (SD), коэффициенты параметрической корреляции Пирсона (r) и непараметрической Кендалла (τ), критерии множественной регрессии (R), одно- (D) и многофакторного Уилкоксона — Рао (WR) дисперсионного анализа, различий Стьюдента (t) и достоверность статистических показателей (p), подсчитывали степень прогнозирования предлагаемого результата модели (PPV).

## Результаты и обсуждение

Уровень АФ в крови при подагрическом артрите составил  $821,20 \pm 10,39$  Е/л, ПФ —  $281,6 \pm 7,6$  Е/л, НФ —  $276,70 \pm 9,98$  Е/л, ХФ —  $338,40 \pm 7,51$  Е/л, УФ —  $427,70 \pm 7,05$  Е/л, СМИ —  $40,10 \pm 0,85$  отн. ед. По сравнению со здоровыми людьми установлено достоверное повышение в крови показателей АФ на 15 % ( $t = 5,32$ ,

$p < 0,001$ ), ПФ — на 16 % ( $t = 2,73$ ,  $p = 0,007$ ), НФ — на 31 % ( $t = 3,47$ ,  $p = 0,001$ ), ХФ — на 15 % ( $t = 2,85$ ,  $p = 0,005$ ), УФ — на 17 % ( $t = 4,61$ ,  $p < 0,001$ ) и СМІ — на 10 % ( $t = 2,09$ ,  $p = 0,038$ ), что ( $> M \pm SD$  контрольных значений) зарегистрировано соответственно у 66,7; 53,3; 63,8; 24,8; 61,9 и 31,4 % от числа больных. Кроме того, наблюдалось увеличение (на 92 %) сывороточной концентрации Ins (соответственно  $24,90 \pm 1,44$  мкМЕ/мл и  $13,00 \pm 0,59$  мкМЕ/мл в контрольной группе;  $t = 4,41$ ,  $p < 0,001$ ), в 3 раза — ОС ( $15,9 \pm 0,4$  нг/мл и  $5,30 \pm 2,61 \pm 0,48$  нг/мл;  $t = 13,56$ ,  $p < 0,001$ ) при уменьшении содержания СТ на 51 % ( $7,80 \pm 0,38$  пг/мл и  $16,10 \pm 4,98 \pm 0,91$  пг/мл;  $t = 9,70$ ,  $p < 0,001$ ), что ( $< M \pm SD$ ) установлено в 53,3; 99,1 и 82,9 % случаев соответственно. Эти данные представлены на рис. 1, 2.

По результатам выполненного анализа множественной регрессии установлена прямая связь интегральных показателей МСМ разных фракций с длительностью заболевания ( $R = +2,69$ ,  $p = 0,009$ ). Как свидетельствует анализ Уилкоксона — Рао, на интегральное состояние МСМ оказывают влияние форма подагрического артрита ( $WR = 2,02$ ,  $p = 0,015$ ), характер костно-деструктивных признаков суставного синдрома ( $WR = 3,93$ ,  $p < 0,001$ ), наличие периферических и костных тофусов ( $WR = 2,14$ ,  $p = 0,038$ ). Одновременно достоверным показателям однофакторного дисперсионного и непараметрического корреляционного анализа Кендалла соответствует связь тяжести течения подагрического артрита с уровнем в крови АФ ( $D = 6,96$ ,  $p < 0,001$ ;  $\tau = +0,198$ ,  $p = 0,003$ ), типа гиперурикемии — с НФ ( $D = 2,46$ ,  $p = 0,019$ ;  $\tau = +0,362$ ,  $p < 0,001$ ), тофусов — с ХФ ( $D = 1,86$ ,  $p = 0,047$ ;  $\tau = +0,183$ ,  $p = 0,006$ ). Необходимо отметить, что содержание АФ влияет на характер артикулярного синдрома — интермиттирующий, хронический ( $D = 4,53$ ,  $p = 0,036$ ). С учетом выполненной статистической обработки данных исследования концентрация в крови АФ  $> 930$  Е/л ( $> M + SD$  больных) свидетельствует о тяжелом течении подагрического артрита ( $PPV = 82,3$  %).

На формирование сужения суставных щелей, развитие субхондрального склероза, остеоузур и изменений менисков оказывает воздействие содержание в крови АФ МСМ, что демонстрируют дисперсионный анализ (соответственно  $D = 3,82$ ,  $p = 0,048$ ;  $D = 6,58$ ,  $p = 0,012$ ;  $D = 7,66$ ,  $p = 0,007$ ;  $D = 6,81$ ,  $p = 0,010$ ) и корреляционный Кендалла (соответственно  $\tau = +0,162$ ,  $p = 0,015$ ;  $\tau = +0,217$ ,  $p = 0,001$ ;  $\tau = +0,224$ ,  $p = 0,001$ ;  $\tau = +0,214$ ,  $p = 0,002$ ). На возникновение остеокистоза влияет уровень СМІ ( $D = 3,67$ ,  $p = 0,047$ ).

Хронизация суставного синдрома при подагре сопровождается увеличением концентрации в крови АФ ( $t = 2,40$ ,  $p = 0,018$ ), а развитие тофусов — значений АФ ( $t = 3,85$ ,  $p < 0,001$ ) и СМІ ( $t = 3,17$ ,  $p = 0,002$ ). На рис. 3 представлены отличия трехмерных гистограмм интегральных показателей АФ + УФ + СМІ у больных

с разными формами артрита и с наличием и отсутствием тофусов.

Как видно на рис. 4–6, существуют корреляционные связи Пирсона показателей АФ, ПФ, НФ, ХФ, УФ и СМІ с содержанием урикемии (соответственно  $r = +0,825$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = +451$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = +0,331$ ,  $p = 0,002$ ;  $r = +0,228$ ,  $p = 0,019$ ;  $r = +0,604$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,386$ ,  $p = 0,001$ ), а обратные — с концентрацией плюмбеи ( $r = -0,477$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = -0,389$ ,  $p = 0,001$ ;  $r = -0,281$ ,  $p = 0,004$ ;  $r = -0,195$ ,  $p = 0,046$ ;  $r = -0,437$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = -0,291$ ,  $p = 0,003$ ). Установлены и другие достоверные корреляции показателей пуринового обмена с уровнем МСМ разных фракций, например: значения AU и Ad — с АФ, ПФ и УФ, Gu — с АФ и УФ, Ха — с ПФ и СМІ, XD и AD — с АФ, УФ и СМІ, Мо — с АФ, ПФ, НФ, УФ и СМІ. Такие связи не имеют параметры ОР, НХа, ХО и 5N.

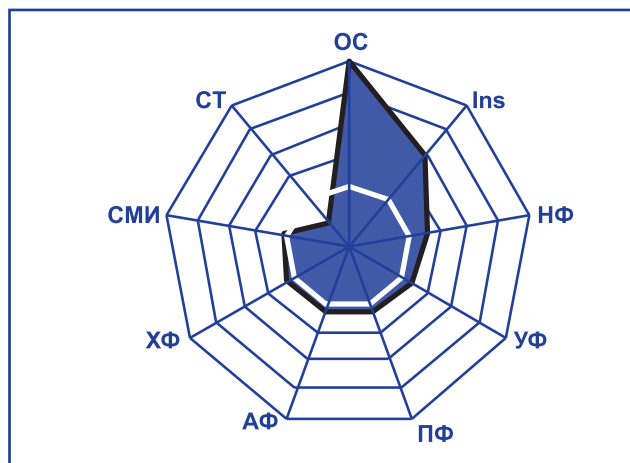
Как свидетельствует выполненный многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA/MANOVA), на интегральные параметры среднемолекулярных гормонов оказывают воздействие тяжесть течения и форма подагрического артрита (соответственно  $WR = 5,21$ ,  $p < 0,001$ ;  $WR = 2,24$ ,  $p = 0,031$ ), а также наличие периферических и костных тофусов ( $WR = 2,57$ ,  $p = 0,030$ ). Хроническая форма артрита отличается от интермиттирующей достоверно большим (на 14 %) уровнем в крови ОС ( $t = 2,48$ ,  $p = 0,015$ ), который высвобождается остеобластами в процессе остеосинтеза и частично поступает в кровоток, а его содержание в крови возрастает обычно на первых этапах формирования остеопороза (более поздние стадии патологического процесса в кости сопровождаются увеличением концентрации остеопонтинина). Гипероксикальциемия у больных хроническим подагрическим артритом может быть тесно связана с имеющимся гиперпаратиреозом.

Были отобраны факторы течения подагры, которые одновременно имели достоверные дисперсионные и прямые корреляционные связи Кендалла с показателями среднемолекулярных соединений пептидно-гормональной природы. Оказалось, что уровень в крови Ins зависит от наличия у больных периферических тофусов ( $D = 1,90$ ,  $p = 0,018$ ;  $\tau = +0,144$ ,  $p = 0,029$ ), ОС — костных тофусов ( $D = 2,72$ ,  $p = 0,002$ ;  $\tau = +0,169$ ,  $p = 0,011$ ).

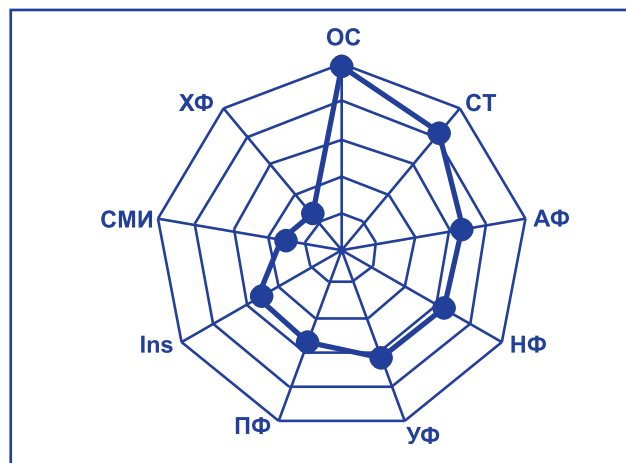
По результатам дисперсионного анализа, на развитие эпифизарного остеопороза оказывает влияние уровень инсулинемии ( $D = 3,75$ ,  $p = 0,045$ ), остеокистоза — содержание ОС ( $D = 4,06$ ,  $p = 0,047$ ). Анализ Кендалла продемонстрировал прямые связи формирования остеоузур и эпифизарного остеопороза с параметром инсулинемии ( $\tau = +0,191$ ,  $p = 0,004$ ;  $\tau = +0,165$ ,  $p = 0,013$ ). С учетом выполненной статистической обработки данных исследования показатель Ins  $> 27$  мкМЕ/мл можно использовать для прогнозирования эпифизарного остеопороза (критерий  $PPV = 67,8$  %).

Все показатели среднемолекулярных гормонов имеют достоверные корреляции Пирсона с со-

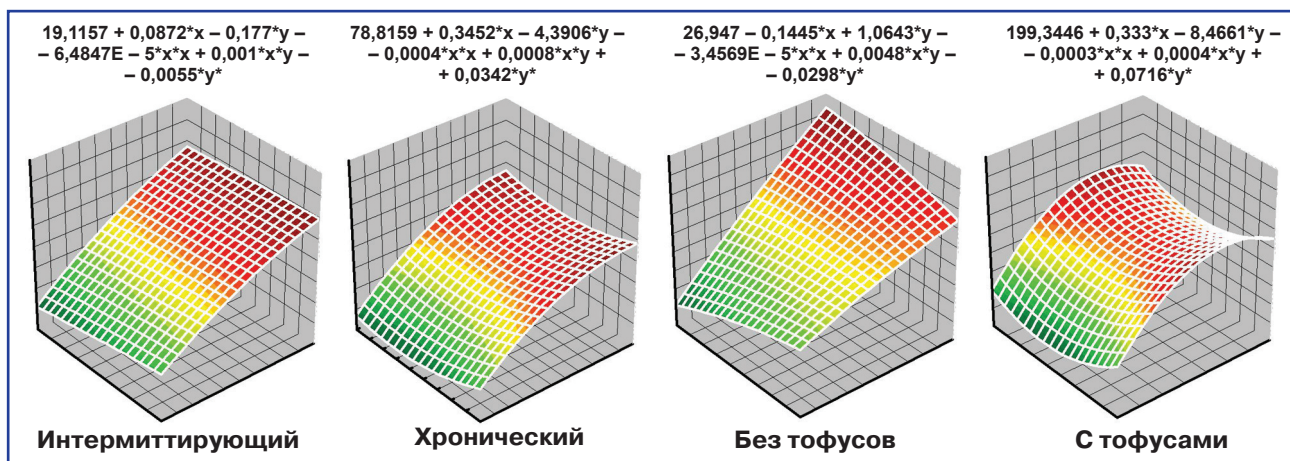




**Рисунок 1.** Степень отличий показателей МСМ и остеоассоциированных гормонов в крови больных подагрой по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых людей, которые приняты за 100 % (%)



**Рисунок 2.** Частота отклонений показателей МСМ и остеоассоциированных гормонов в крови больных подагрой по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых людей ( $< M \pm SD >$  %)



**Рисунок 3.** Трехмерные гистограммы интегральных показателей МСМ (АФ + УФ + СМИ) в крови больных подагрическим артритом

держанием в крови Pb, причем с концентрациями Ins и ОС существуют обратные соотношения (соответственно  $r = -0,207$ ,  $p = 0,046$ ;  $r = -0,233$ ,  $p = 0,022$ ), а с СТ — прямые ( $r = +0,272$ ,  $p = 0,007$ ). Имеют место разнонаправленные корреляционно-регрессионные связи показателя Gu с уровнями СТ ( $r = -0,305$ ,  $p = 0,002$ ) и прямые — с ОС ( $r = +0,208$ ,  $p = 0,033$ ). Наблюдаются и другие достоверные корреляции гормонов с параметрами пуринового метаболизма (AU  $\leftrightarrow$  Ins, 5N  $\leftrightarrow$  СТ), при этом отсутствуют связи с уровнями ОР, Ad, Ха, НХа, XD и Мо.

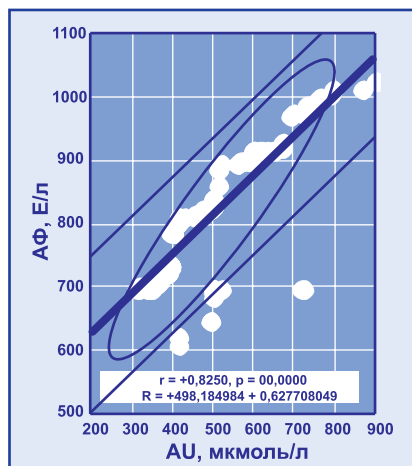
Естественно, можно было предположить существование корреляционных связей среднемолекулярных гормонов в крови с интегральными показателями МСМ разных фракций. Такой анализ проведен, установлено, что содержание Ins прямо соотносится с уровнем АФ ( $r = +0,239$ ,  $p = 0,014$ ), ОС — с ХФ ( $r = +0,198$ ,  $p = 0,048$ ).

## Выводы

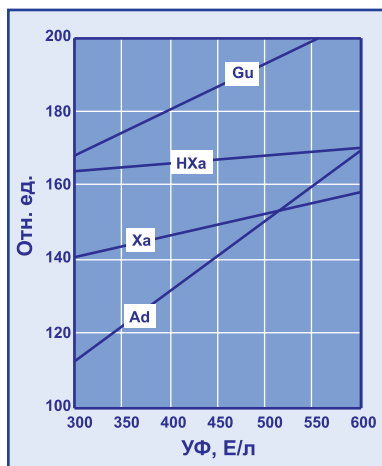
1. При подагре возрастают в крови уровни АФ, ПФ, НФ, ХФ, УФ, СМИ, Ins и ОС на фоне уменьшения концентрации СТ, что наблюдается соответственно у 67, 53, 64, 25, 62, 31, 53, 99 и 83 % от числа больных.

2. Содержание АФ тесно связано с тяжестью течения суставного синдрома, определяет степень сужения суставных щелей и субхондрального склероза, развитие остеоузур и изменений менисков, при этом показатель АФ имеет прогностическую значимость, а параметры МСМ разных фракций имеют корреляционные связи со значениями пуринового метаболизма (AU, Ad, Gu, Ха, XD, AD, Мо, Pb).

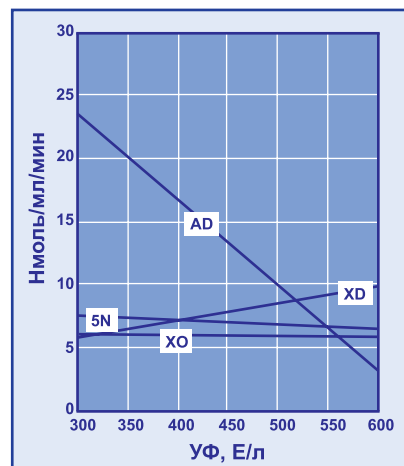
3. Уровень среднемолекулярных остеоассоциированных гормонов в крови взаимосвязан с тяжестью суставного синдрома, наличием периферических и костных тофусов, а при хронизации артрита возрастают показатели ОС.



**Рисунок 4.** Корреляційно-регресійні зв'язи показателя урикемії з параметром АФ МСМ в крові



**Рисунок 5.** Корреляційні зв'язи показателя УФ МСМ в крові з параметрами пуринових основ



**Рисунок 6.** Корреляційні зв'язи показателя УФ МСМ в крові з активністю ферментів пуринового обміну

4. Существуют тесные взаимоотношения гормонов с костно-деструктивными артикулярными изменениями, с параметрами пуринового метаболизма и интегральным уровнем МСМ разных фракций, а показатели инсулинемии имеют прогностическую значимость.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## Список литературы

1. Gonzalez-Rozas M., Prieto de Paula J.M., Franco Hidalgo S., Lopez Pedreira M.R. Chronic tophaceous gout // *Semergen*. — 2013. — 39(6). — P. 29-34.
2. Martillo M.A., Nazzal L., Crittenden D.B. The crystallization of monosodium urate // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2018. — 16(2). — P. 400-5. doi: 10.1136/jim-2018-000728.
3. Steiger S., Harper J.L. Mechanisms of spontaneous resolution of acute gouty inflammation // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2017. — 16(1). — P. 392-6. doi: 10.1038/nrrheum.2017.155.
4. Bolzetta F., Veronese N., Manzato E., Sergi G. Chronic gout in the elderly // *Aging. Clin. Exp. Res.* — 2013. — 25(2). — P. 129-37.
5. Manara M., Bortoluzzi A., Favero M., Prevete I., Scire C.A., Bianchi G. et al. Italian society of rheumatology recommendations for the management of gout // *Reumatismo*. — 2018. — 65(1). — P. 4-21. doi: 10.1074/jbc.M115.649855.
6. Manger B. Gout and other crystal-induced arthritides // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2012. — 137(31-32). — P. 1579-81.
7. Hayward R.A., Rathod T., Roddy E., Muller S., Hider S.L., Mallen C.D. The association of gout with socioeco-

omic status in primary care: a cross-sectional observational study // *Rheumatology*. — 2013. — 52(11). — P. 2004-8.

8. Kuo C.F., Grainge M.J., See L.C., Yu K.H., Luo S.F., Zhang W., Doherty M. Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study // *Arthritis Res. Ther.* — 2016. — 23(17). — P. 13-9. doi: 10.1186/s13075-015-0522-8.

9. Crişan T.O., Cleophas M.C.P., Novakovic B., Erler K., van de Veerdonk F.L., Stunnenberg H.G. et al. Uric acid priming in human monocytes is driven by the AKT-PRAS40 autophagy pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2017. — 114(21). — P. 5485-90. doi: 10.1073/pnas.1620910114.

10. Lee J.H., Yang J.A., Shin K., Lee G.H., Lee W.W., Lee E.Y. et al. Elderly patients exhibit stronger inflammatory responses during gout attacks // *J. Korean Med. Sci.* — 2017. — 32(12). — P. 1967-73. doi: 10.3346/jkms.2017.32.12.1967.

11. Tao J.H., Cheng M., Tang J.P., Dai X.J., Zhang Y., Li X.P. et al. Single nucleotide polymorphisms associated with P2X7R function regulate the onset of gouty arthritis // *PLoS One*. — 2017. — 12(8). — P. 0181685. doi: 10.1371/journal.pone.0181685.

12. Vanheule V., Boff D., Mortier A., Janssens R., Petri B., Kolaczowska E. et al. CXCL9-derived peptides differentially inhibit neutrophil migration in vivo through interference with glycosaminoglycan interactions // *Front. Immunol.* — 2017. — 7(8). — P. 00530. doi: 10.3389/fimmu.2017.00530.

13. Carneiro L., Geller S., Hébert A., Repond C., Fioramonti X., Leloup C. et al. Hypothalamic sensing of ketone bodies after prolonged cerebral exposure leads to metabolic control dysregulation // *Sci. Rep.* — 2016. — 6(6). — P. 34909. doi: 10.1038/srep34909.

Получено 20.08.2018 ■

Синяченко О.В., Федоров Д.М., Ермолаева М.В., Чистяков Д.А.  
Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

## Молекули середньої маси різних фракцій і середньомолекулярні остеосасційовані гормони при подагричному артриті

**Резюме. Актуальність.** Подагричний артрит є найчастішим запальним захворюванням суглобів у чоловіків. Крім порушень пуринового обміну, прозапальних цитокінів, матриксних металопротеїназ та ейкозаноїдів, в патогенезі захворювання

можуть брати участь різні середньомолекулярні сполуки (гормони, пептиди, ліпіди), але їх значущість залишається невиченою. **Мета дослідження:** оцінити клініко-патогенетичну значущість молекул середньої маси (МСМ) різних фракцій і

середньомолекулярних остеоасоційованих гормонів при подагричному артриті. **Матеріали та методи.** Під наглядом перебувало 105 хворих на первинну подагру, серед яких було 92 % чоловіків і 8 % жінок віком від 26 до 76 років (у середньому 51 рік), причому жінки були на 8 років старше. Середня тривалість захворювання становила 12 років. Першою ознакою подагри у 91 % від числа хворих був суглобовий криз, а в інших випадках — ниркова коліка. Співвідношення частоти інтермітуючої і хронічної форм артриту становило 2 : 1, латентний тип нефропатії мав місце в 66 % спостережень, уролітіазний — у 34 %, при цьому співвідношення I, II, III і IV стадій хронічної хвороби нирок було 4 : 2 : 1 : 1. Вивчали вміст в сироватці крові МСМ амінопептидної фракції (АФ), пептидної (ПФ), нуклеотидної (НФ), хроматофорної (ХФ) та інтегрального середньомолекулярного індексу (СМІ), а також середньомолекулярних остеоасоційованих гормонів (інсуліну (Ins), кальцитоніну (СТ), остеокальцину (ОС)). Використовували спектрофотометр СФ-46 (Росія), біоаналізатор Olympus-AU640 (Японія), комп'ютерний тензіометр МРТ2-Lauda (Німеччина) та рідер PR2100-Sanofi diagnostic pasteur (Франція). Хворі були обстежені після загострення артриту. **Результати.** Первинна подагра перебігає з порушеннями метаболізму сечової кислоти, оксипуринолу, пуринових основ, ферментів обміну пуринів і пуринасоційованих мікроелементів, інтегральні зміни яких залежать від форми суглобового синдрому, наявності периферійних і кісткових тофусів, визначають кістково-деструктивні артикулярні ушкодження, при цьому прогнознегативним

чинником щодо тяжкості артропатії є високий рівень в крові пуринових основ. Вірогідно зростають сироваткові концентрації АФ на 15 %, ПФ — на 16 %, НФ — на 31 %, ХФ — на 15 % і СМІ — на 10 %, що спостерігається відповідно у 67, 53, 64, 25 і 31 % від числа хворих, а вміст АФ тісно пов'язаний з тяжкістю перебігу суглобового синдрому, визначає ступінь звуження суглобових щілин і субхондрального склерозу, розвиток остеоузур та змін менісків, а показники МСМ різних фракцій мають кореляційні зв'язки з деякими параметрами пуринового метаболізму (сечовою кислотою, аденіном, гуаніном, ксантином, ксантиндезаміназою, аденозиндезаміназою, молібденом і свинцем). У хворих на подагру спостерігається вірогідне підвищення в крові концентрацій Ins на 92 % і ОС в 3 рази при зменшенні вмісту СТ на 51 %, що встановлено у 53, 99 і 83 % відповідно від числа обстежених хворих, взаємопов'язано з тяжкістю суглобового синдрому, наявністю периферичних і кісткових тофусів, а при хронізації артриту зростають показники ОС, причому існують щільні взаємовідносини середньомолекулярних остеоасоційованих гормонів з кістково-деструктивними артикулярними змінами, з параметрами пуринового метаболізму та інтегральним рівнем МСМ різних фракцій, а значення Ins мають практичну значущість. **Висновки.** Вивчені середньомолекулярні сполуки беруть участь в клініко-патогенетичних побудовах подагричного артриту і мають прогностичну значущість.

**Ключові слова:** подагра; артрит; патогенез; клініка; середньомолекулярні сполуки

O.V. Syniachenko, D.M. Fedorov, M.V. Yermolaieva, D.A. Chistiakov  
Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

### Middle molecules of different fractions and middle-molecular osteoassociated hormones in gouty arthritis

**Abstract. Background.** Gouty arthritis is the most common inflammatory disease of joints in men. In addition to disorders of purine metabolism, pro-inflammatory cytokines, matrix metalloproteinases and eicosanoids, various middle-molecular compounds (hormones, peptides, lipids) may participate in the pathogenesis of the disease, but their significance remains to be explored. The purpose of the study was to evaluate the clinical and pathogenetic significance of middle molecules (MM) of different fractions and middle-molecular osteoassociated hormones in gouty arthritis. **Materials and methods.** 105 patients with primary gout were examined, 92 % of men and 8 % of women aged 26 to 76 years (51 years on average), and women were 8 years older. The average duration of the disease was 12 years. The first sign of gout among 91 % of the patients was the joint crisis, and in the remaining cases — renal colic. The ratio of the frequency of intermittent and chronic forms of arthritis was 2 : 1, the latent type of nephropathy occurred in 66 % of cases, urolithiasis — in 34 %, and the ratio of stages I, II, III and IV of chronic kidney disease was 4 : 2 : 1 : 1. The content of the aminopeptide (AF), peptide (PF), nucleotide (NF), chromatophoric fractions (CF) and integral middle-molecular index (MMI) was investigated, as well as middle-molecular osteoassociated hormones (insulin (Ins), calcitonin (CT), osteocalcin (OC)). A spectrophotometer SF-46 (Russia), Olympus-AU640 bioanalyzer (Japan), MPT2-Lauda computer tensiometer (Germany), and PR2100-Sanofi Diagnostic Pasteur reader (France) were used. Only patients without exacerbation of arthritis were examined. **Results.** Primary gout occurs with disturbances in the metabolism of uric acid, oxypurinol, purine bases, purine metabolism enzymes and purine-associated microelements, the inte-

gral changes of which depend on the type of the joint syndrome, the presence of peripheral and bone tofi, determine bone-destructive articular lesions, while prognostic factor for the severity of arthropathy is the high blood level of purine bases. In cases of gout, serum AF concentrations increase by 15 %, PF — by 16 %, NF — by 31 %, CF — by 15 %, average fraction — by 17 % and MMI — by 10 %, which is observed in 67, 53, 64, 25, 62 and 31 % of patients, respectively. Meanwhile, the AF content is closely related to the severity of the joint syndrome, it determines the degree of joint space narrowing and subchondral sclerosis, the development of bone erosions and meniscus changes, and the MM of different fractions have correlation links with the parameters of purine metabolism (uric acid, adenine, guanine, xanthine, xanthine deaminase, adenosine deaminase, molybdenum and lead). Patients with gout were characterized by the significant increase in the concentration of Ins in the blood by 92 % and OC by 3 times combined with the decrease in the CT content by 51 %, which is respectively found in 53, 99 and 83 % of examined patients. It correlated with severity of the joint syndrome, the presence of peripheral and bone tofi. And in cases of the chronicity of arthritis, OC indicators increase, and there are close relationships of middle-molecular osteoassociated hormones with bone-destructive articular changes, parameters of purine metabolism and integral level of MM of different fractions. The indicators of Ins are of practical importance. **Conclusions.** The studied middle-molecular compounds are involved in clinical and pathogenetic formation of gouty arthritis and have prognostic significance.

**Keywords:** gout; arthritis; pathogenesis; clinical picture; middle-molecular compounds