

© СЕРГИЕВИЧ А.В., ЛИТВЯКОВ А.М., 2013

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СЫВОРОТОЧНОГО УРОВНЯ АРГИНАЗЫ I У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

СЕРГИЕВИЧ А.В., ЛИТВЯКОВ А.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра госпитальной терапии

Резюме. Аргиназа – фермент, который катализирует гидролиз L-аргинина с образованием орнитина и мочевины. Аргиназа может ингибировать синтез оксида азота (NO), конкурируя с NOS за L-аргинин. Обследованы пациенты с псориазом, псориатическим артритом и контрольная группа – здоровые люди. У пациентов с псориатическим артритом и псориазом сывороточный уровень аргиназы статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Сывороточный уровень аргиназы I у пациентов с псориазом статистически значимо выше, чем у пациентов с псориатическим артритом. Сывороточный уровень аргиназы I наиболее сильно и статистически значимо коррелирует с быстро изменяющимися при изменении клинической ситуации показателями, отражающими воспалительный процесс, сопровождающийся гибелью клеток, содержащих аргиназу I. Дисфункция эндотелия и атеросклероз обеспечивают длительно стабильный уровень аргиназы I в сыворотке крови. Для пациентов с псориатическим артритом и кожный, и суставной процессы являются независимыми факторами, значительно увеличивающими уровень аргиназы I. Для пациентов с псориазом поражение кожного покрова – основной фактор, определяющий значительный подъем уровня аргиназы I.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, аргиназа I.

Abstract. Arginase is an enzyme, which causes hydrolysis of L-arginine with ornithine and urea formation. Arginase can inhibit nitrogen oxide (NO) synthesis, competing with NOS for L-arginine. Patients with psoriasis, psoriatic arthritis and the control group - healthy people have been examined. In patients with psoriatic arthritis and psoriasis the serum level of arginase is reliably higher than in the control group. The serum level of arginase I in patients with psoriasis is reliably higher than in patients with psoriatic arthritis. When a change of clinical situation occurs arginase I serum level most strongly and statistically significantly correlates with quickly altering indicators reflecting an inflammatory process, accompanied by the destruction of the cells containing arginase I. Endothelium dysfunction and atherosclerosis provide long stable level of arginase I in blood serum. For patients with psoriatic arthritis both dermal, and articular processes are the independent factors considerably enlarging the level of arginase I. For patients with psoriasis an integument lesion is a major factor determining significant rise in the level of arginase I.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, arginase I.

Аргиназа – высококонсервативное семейство двухъядерных марганецсодержащих ферментов, которые

катализируют гидролиз L-аргинина с образованием орнитина и мочевины [1-8].

Существуют два различных изофермента аргиназы, которые закодированы отдельными генами, расположенными на различных хромосомах и имеющими независимую регуляцию [2, 4, 6, 9]. Аргиназа I состоит из 322 аминокислотных остатков, 11.5-kbp длиной, состоит из 8 экзонов. Аргиназа II состоит из 354 аминокислот-

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра госпитальной терапии. Тел.моб.: +375 (029) 216-30-80, e-mail: sergievich-st@rambler.ru – Сергиевич Александр Владимирович.

ных остатков [10]. Их аминокислотные последовательности идентичны на 59% [1]. Они подобны относительно ферментных свойств и содержанию марганца, субстрату, но отличаются субклеточной локализацией [5], распределением в тканях, регулированием экспрессии и иммунологической реактивностью. Тип аргиназа I, конститутивный цитозольный фермент, в большом количестве экспрессирован в печени и катализирует последний шаг цикла мочевины и ограниченно в нескольких других тканях [1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11]. Отсутствие активности аргиназы I приводит к тяжелой гиперамониемии и смерти вскоре после рождения [7].

Орнитин, продукт катаболизма l-аргинина к мочеvine [3, 4, 6, 9, 12, 13] - общий субстрат для синтеза пролина, глутамата и полученных из полиамина путресцина аминокислот, спермитидина и спермидина в клетках млекопитающих [3, 4, 6, 9, 12], которые являются существенными для пролиферации клеток и регуляции клеточного цикла и которые поэтому являются проатеросклеротическими [6].

Орнитиндекарбоксилаза (ODC) - первый и управляющий скоростью синтеза фермент в синтезе полиаминов из орнитина [14]. Из l-орнитина синтезируется полиамин путресцин, из которого далее путем последовательной передачи полиаминной группы от S-аденозилметионина синтезируются аминокислоты спермитидина и спермидина, которые модулируют пролиферацию клеток и их дифференцирование, важны в пролиферации гладкомышечных клеток [1, 3, 4, 11]. Поскольку ODC и аргиназа I – со-локализованы в цитозоли [11, 14], орнитин, произведенный аргиназой I, с готовностью используется для синтеза полиаминов [14]. Поскольку полиамины являются существенными в пролиферации эндотелиальных клеток, увеличенный синтез полиаминов из аргинина может играть важную роль в заживлении раны и ангиогенезе [6, 14]. Полиамины, произведенные в аргиназном пути, могут использоваться как питательное вещество некоторыми инфекционными агентами [5].

Орнитинаминотрансфераза (OAT) - митохондриальный фермент, преобразовывает орнитин, произведенный или в цитозоли (аргиназа I), или в митохондриях (аргиназа II), в пирролин-5-карбоксилат (P5C), который впоследствии преобразован в глутамат дегидрогеназой P5C (митохондриальный фермент) или в пролин редуктазой P5C (цитозольный фермент) [1, 3, 11, 14]. OAT, редуктаза P5C и дегидрогеназа P5C присутствуют во многих тканях, что предоставляет возможность для синтеза и пролина, и глутамата. Пролин - основная аминокислота, необходимая для синтеза коллагена и образования внеклеточного матрикса, и, таким образом, увеличение синтеза пролина из аргинина может играть важную роль в сосудистой модернизации [11, 14].

Иммуногистохимические исследования показали, что большая часть аргиназ в кровеносных сосудах присутствует в эндотелии [9]. Сосудистые гладкомышечные клетки также обладают низкой аргиназной активностью. Интерлейкин 4 (ИЛ-4), ИЛ-13, фактор роста-β, лизофосфатидилхолин и механическое напряжение способны увеличивать аргиназную активность [1, 9], выборочно вызывая экспрессию аргиназы I. Это контрастирует с результатами, полученными в эндотелиальных клетках, где найдены обе изоформы аргиназы. Недавние исследования вовлекли путь JakStat и цАМФ в индукцию аргиназы I в гладкой мускулатуре сосудов [1].

Повышенная экспрессия аргиназы I или аргиназы II увеличивает продукцию и пролина, и глутамата, и полиаминов из аргинина эндотелиальных клеток, указывая, что эти синтетические метаболические пути в эндотелиальных клетках обычно ограничиваются наличием субстрата – орнитина [2, 3, 14]. Кроме того, предсказанная продукция коллагена в ответ на стимулы, такие как фактор роста опухоли-β и циклическое напряжение, зависит от формирования пролина [3].

Ряд признаков подтверждают роль аргиназы в росте гладкомышечных клеток [1]. Вместо того, чтобы модулировать NO синтез, аргиназа в сосудистых гладкомы-

шечных клетках увеличивает синтез полиаминов и пролина для пролиферации клеток и синтеза многих структурных белков, включая коллаген [1, 9, 15]. Способность аргиназы непосредственно стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток с помощью увеличенного синтеза полиаминов может также быть далее усилена аргиназа-опосредованной супрессией NO, который является известным ингибитором роста гладкомышечных клеток [1].

Таким образом, увеличенная экспрессия аргиназы в сосудистых гладкомышечных клетках может быть важным фактором в пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, приводя к иницированию или прогрессии гиперплазии интимы и сосудистой неподвижности в ответ на повреждение или во время старения [9, 15]. Ген аргиназы был также идентифицирован как возможный кандидат, который влияет на чувствительность к атеросклерозу [1].

Рассмотрение биохимических свойств аргиназы и NOS поддерживает понятие, что аргиназа может ингибировать синтез оксида азота (NO), конкурируя с NOS за L-аргинин [3, 4, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

NO, синтезируемый кератиноцитами, при высоких концентрациях считают ключевым ингибитором клеточной пролиферации и индуктором дифференцирования *in vitro*. В псориатических поражениях высокая мощность NO синтаз обеспечивается экспрессией индуцибельной NO синтазы (iNOS) (мРНК и белок в псориатических поражениях) [20]. Цитозольный фермент аргиназа I конкурирует с iNOS за общий субстрат L-аргинин [12, 19, 20]. iNOS и аргиназа I со-экспрессированы [20] и повышено продуцируются в кератиноцитах основного эпидермального слоя в пораженной коже пациентов с псориазом [12, 13, 20, 21].

В непораженной коже у пациентов с псориазом наблюдается небольшое увеличение уровня спермидина и отношения спермидин/спермин (индикатор активности пролиферации) [21], значительно увеличена концентрация L-орнитина по сравнению с кожей людей без псориаза [12]. В псориатических поражениях уровни полиаминов (пу-

тресцин, спермидин, спермин) и активность биосинтетических ферментов (орнитиндекарбоксилаза и декарбоксилаза S-аденозил-L-метионин) были значительно увеличены [12, 21], тогда как уровень L-цитрулина (образуется из L-аргинина под действием NOS) существенно не изменен. Эпидермальный [12] и сывороточный уровень аргинина уменьшен, а сывороточный уровень L-орнитина значительно увеличен [19]. Так как происходит одновременно увеличение уровня L-орнитина, ферментов, потребляющих его, и падение уровня L-аргинина, по-видимому, из-за увеличенного потребления, следовательно в коже у пациентов с псориазом высокая активность аргиназы I. Так как при этом выявляется сниженный уровень L-цитрулина, то, несмотря на экспрессию iNOS, сокращение доступного субстрата ограничивает продукцию NO [53].

Нами обнаружено недостаточно исследований, которые бы проводили сравнительное изучение сывороточного уровня аргиназы I у пациентов с псориазом (Пс) без поражения суставов и псориатическим артритом (ПсА).

Целью работы является изучение уровня аргиназы I в сыворотке крови пациентов с осложненным артритом и не осложненным артритом клиническим течением псориаза, определение возможной ассоциации между уровнем аргиназы I и проатерогенными изменениями ТИМ артерий в различных сосудистых регионах, тяжестью суставных поражений при ПсА, степенью поражения кожного покрова, активностью и длительностью заболевания.

Методы

В исследование включены 58 пациентов с ПсА (средний возраст $42,7 \pm 9,8$ лет): мужчин 31 (средний возраст $44,2 \pm 8,2$ лет), женщин 27 (средний возраст $41,0 \pm 11,3$ лет); 56 пациентов с Пс без поражения суставов (средний возраст $38,1 \pm 13,3$ лет): мужчин 37 (средний возраст $39,6 \pm 13,6$ лет), женщин 19 (средний возраст $35,1 \pm 12,4$ лет). Контрольную группу составили 22 здоровых человека (средний возраст 41 ± 11 лет).

У всех пациентов, после получения информированного согласия, выполнено ультразвуковое исследование в В-режиме с использованием высокочастотного датчика. Исследовались сонные артерии (общая сонная артерия, внутренняя сонная артерия, наружная сонная артерия, бифуркация) с обеих сторон; брюшная аорта (верхний, средний, нижний отдел), ветви брюшной аорты (верхняя брыжеечная артерия, чревный ствол, правая и левая подвздошные артерии). Оценивалась ТИМ по каждой из сонных артерий, брюшной аорте, ветвям брюшной аорты, рассчитывается средняя величина ТИМ по сонным и абдоминальным артериям [22]. У всех пациентов определена степень кожных поражений (индекс PASI) [23]. У пациентов с ПсА оценивались суставной индекс Ричи, индексы DAS, DAS 28 [23, 24]. Сывороточная концентрация аргиназы I определена с использованием набора BioVendor Human Arginase Liver Type ELISA Standards. Контрольные и исследуемые образцы введены в лунки микропластины, предварительно покрытые моноклональными антителами к человеческой аргиназе. После инкубации 60 минут и промывки моноклональные антитела к человеческой аргиназе с захваченной аргиназой конъюгировали с пероксидазой хрена, добавленной в лунки и выведенной в течение 60 минут. После следующей промывки оставшаяся конъюгированная пероксидаза хрена позволяет реагировать с растворимым субстратом. Реакция остановлена добавлением кислого раствора, и спектральная поглощательная способность получающегося желтого продукта измерена спектрофотометрически с использованием фильтров 450 нм. Спектральная поглощательная способность пропорциональна концентрации аргиназы. Стандартная кривая построена по полученным значениям спектральной поглощательной способности на концентрации Стандартов, концентрации исследуемых образцов определены, используя эту стандартную кривую.

Исследование проведено на базе ревматологического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница», кожного отделения УЗ «Витебский областной

клинический кожно-венерологический диспансер», отделения функциональной диагностики УЗ «Клиника Витебского государственного медицинского университета».

Статистическая обработка полученных результатов проводилась программами из пакета STATISTICA 6.0 (Mann-Whitney U Test, Descriptive Statistics, Spearman Rank Order Correlations).

Результаты и обсуждение

Полученные результаты по содержанию аргиназы I в сыворотке крови пациентов с Пс и ПсА представлены в таблице 1 и на рисунке 1.

Сывороточный уровень аргиназы I у пациентов с ПсА меньше, чем с Пс. При применении Mann-Whitney U Test выявлено, что различия – достоверные, $Z = 2,0127$; $p = 0,0442$.

Проведено сравнение уровня аргиназы I в сыворотке крови пациентов с ПсА и Пс с людьми из контрольной группы. Выявлено, что сывороточный уровень аргиназы в контрольной группе достоверно ниже, чем у пациентов с ПсА ($Z = -1,9894$; $p = 0,0466$) и у пациентов с Пс ($Z = -4,2230$; $p = 0,0000$).

Так как аргиназа I является цитозольным ферментом [1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11], следовательно в крови в большом количестве появляется при гибели клеток, например при асептическом или септическом воспалении, травме. В нашем исследовании площадь пораженного псориазическим процессом кожного покрова и активность воспаления значительно преобладали у пациентов с Пс над пациентами с ПсА. Индекс PASI в группе с ПсА составил 2,8 (1,1; 4,8), в группе с Пс 3,95 (3,15; 11,65). Mann-Whitney U Test показал $Z = -2,2082$, $p = 0,0272$, то есть по степени поражения кожного покрова пациенты с Пс достоверно преобладают над пациентами с ПсА. По степени поражения печени, то есть по уровню печеночных ферментов пациенты с ПсА и Пс достоверно не различались (в клетках печени аргиназа I экспрессирована в большом количестве [1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11]). По сравнению с пора-

Таблица 1

Сывороточная концентрация аргиназы I у пациентов с псориатическим артритом и псориазом

	Mean	Median	Minimum	Maximum	Percentile 25%	Percentile 75%	Std.Dev.
Аргиназа I при ПсА	376,2114	213,7200	23,08000	1585,120	79,60000	535,4000	400,9555
Аргиназа I при Пс	495,3156	332,2800	85,28000	1627,240	217,7600	697,1400	400,5365

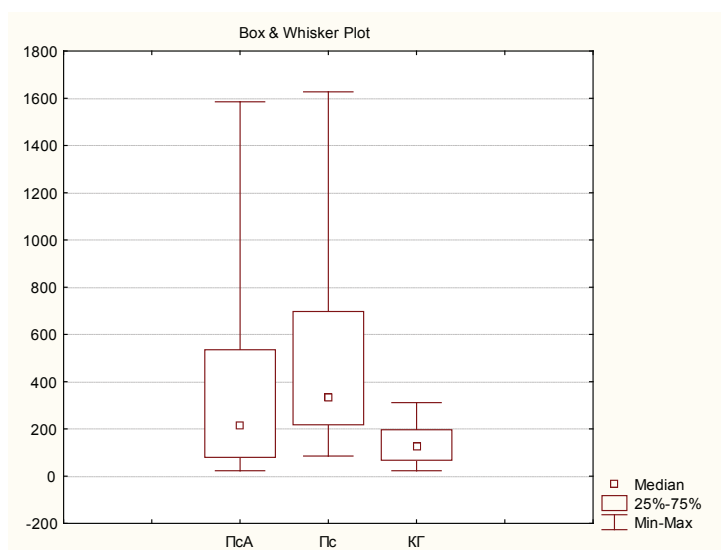


Рис. 1. Сывороточный уровень аргиназы I у пациентов с ПсА, Пс и в контрольной группе.

женным кожным покровом площадь и объем воспаленных суставных поверхностей незначительные и не оказывают большого влияния на сывороточный уровень аргиназы I у пациентов с ПсА. Мы считаем, что этим объясняется достоверно больший уровень аргиназы I у пациентов с Пс, чем у пациентов с ПсА.

Проведена оценка степени корреляции сывороточного уровня аргиназы I с субъективными (показатели качества жизни), объективными (активность заболевания, рентгенологическая стадия, функциональная недостаточность, возраст, длительность заболевания, индекс поражения кожи – PASI, индекс Ричи, индексы активности суставного синдрома – DAS, DAS28), инструментальными (толщина КИМ в сонных и брюшных артериях) и лабораторными показателями (ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , АЛТ, АСТ) показателями у пациентов с ПсА и Пс (табл. 2).

В группе пациентов с ПсА выявлено наличие статистически значимой положительной корреляции между аргиназой I и некоторыми интерлейкинами (ИЛ-6, ИЛ-1 β), показателями активности и степени поражения суставов (DAS, Ричи), функциональной недостаточностью суставов и индексом поражения кожного покрова (PASI). Между показателями активности суставного процесса (DAS и DAS28) возникло существенное различие. Мы полагаем, что это связано с существенно меньшим количеством суставов, которые используются для расчета индекса DAS28 по сравнению с DAS. Не выявлено статистически значимой корреляции для показателей качества жизни (рассчитывались по анкете SF-36), толщины КИМ артерий, рентгенологической стадии, возраста и длительности заболевания. Нельзя не отметить интересный момент – сывороточный уровень аргиназы I изменяется достаточно быстро, как и по-

Таблица 2

Корреляции сывороточной концентрации аргиназы I с субъективными, объективными, инструментальными и лабораторными показателями у пациентов с псориатическим артритом и псориазом (Spearman Rank Order Correlations)

	Псориатический артрит		Псориаз	
	Spearman	p-level	Spearman	p-level
Активность	0,0834	0,6338		
Стадия	0,1340	0,4429		
ФН	0,3472	0,0410		
Возраст	-0,1148	0,5113	0,3370	0,0445
Длительность	-0,0619	0,7239	0,1667	0,3313
PASI	0,3501	0,0392	0,3970	0,0165
DAS 28	0,1941	0,2638		
DAS	0,3585	0,0344		
Ричи	0,3656	0,0308		
ИЛ-6	0,3918	0,0392	-0,0430	0,8492
ФНО	0,0822	0,6438	0,2058	0,2841
ИЛ-1	0,4005	0,0472	0,1600	0,4769
Общая сонная	0,1377	0,4302	0,3832	0,0211
Внутренняя сонная	0,0917	0,6001	0,3141	0,0621
Наружная сонная	0,1228	0,4823	0,3141	0,0621
Бифуркация	0,0628	0,7201	0,3864	0,0199
Среднее по сонным	0,1162	0,5062	0,3536	0,0344
Аорта	0,1952	0,2611	0,3864	0,0199
Ветви аорты	0,1670	0,3377	0,3813	0,0218
Среднее по аорте	0,1906	0,2727	0,3813	0,0218
PF	-0,0972	0,5785	-0,2609	0,1244
RP	0,1229	0,4817	-0,0210	0,9031
BP	-0,0059	0,9730	-0,2295	0,1781
GH	-0,2275	0,1887	0,0630	0,7149
VT	-0,0279	0,8736	-0,0756	0,6613
SF	0,0600	0,7321	0,0329	0,8490
RE	0,0156	0,9291	-0,1604	0,3502
MH	-0,0602	0,7310	-0,1259	0,4645
PH	-0,0101	0,9542	-0,0003	0,9988
MH	0,0675	0,7000	-0,1233	0,4737
АЛТ	-0,1717	0,3824	0,0849	0,6675
АСТ	-0,2936	0,1294	0,0655	0,7407

казатели, с которыми она статистически значимо коррелирует. Тогда как и толщина КИМ артерий, и рентгенологическая стадия, и показатели качества жизни (согласно методике анкеты SF-36 проводится оценка

за последний месяц), и возраст, длительность заболевания – достаточно статичные показатели, которые изменяются медленно.

В группе пациентов с Пс без поражения суставов по сравнению с группой паци-

ентов с ПсА выявлена статистически значимая слабая положительная корреляция аргиназы I с индексом PASI (динамический, достаточно быстро изменяющийся показатель, отражающий степень поражения кожного покрова псориазическим процессом) и возрастом (что соответствует данным литературы). Также обнаружена статистически значимая корреляция аргиназы I с толщиной КИМ многих изученных артерий. Не выявлено статистически значимой корреляции с лабораторными показателями.

В случае пациентов с ПсА, в отличие от пациентов с Пс, мы имеем несколько различных динамических показателей, с которыми коррелирует аргиназа I (отражают поражение кожного покрова и поражение суставов). Причем между собой эти показатели не дают статистически значимой корреляции: PASI – DAS $R=0,2865$ $p=0,0770$; PASI – Ричи $R=0,2736$ $p=0,0919$. Мы полагаем, что из-за этого значительно снижена достоверность и степень корреляции аргиназы I с медленно изменяющимися показателями. Таким образом, сывороточный уровень аргиназы I наиболее сильно и достоверно коррелирует с динамическими (быстро изменяющимися при изменении клинической ситуации) показателями, отражающими воспалительный процесс, сопровождающийся гибелью клеток, содержащих аргиназу I. При низкой активности воспалительного процесса и/или высокой корреляции динамических факторов между собой увеличивается достоверность и степень корреляции аргиназы I с медленно изменяющимися показателями.

Чтобы оценить влияние различных причин/источников аргиназы I на ее сывороточный уровень мы выбрали индекс PASI (степень поражения кожи воспалительным процессом), DAS (активность суставного процесса – отражает болезненность, отечность суставов, СОЭ и восприятие пациентом своего состояния), возраст (влияет на сывороточный уровень аргиназы согласно данным литературы [1, 2, 3, 15]), продолжительность болезни, среднее значение ТИМ в сонных и брюшных артериях (эти показатели отражают дисфункцию эндотелия в различных сосудистых регионах) и АСТ

(показал большую степень и достоверность корреляции, чем АЛТ; отражает гибель клеток печени, в которых в большом количестве экспрессирована аргиназа I [1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11]). Для пациентов с Пс уровень печеночных ферментов не рассматривался из-за крайне низкой степени и достоверности их корреляции с аргиназой I. То есть нами проведена оценка влияния на сывороточный уровень аргиназы I степени поражения кожи и суставов псориазическим процессом, уровня дисфункции эндотелия, степени поражения печени и возраста (табл. 3).

Для пациентов с ПсА модель значима ($p<0,01904$). Мы выявили, что статистически значимое и наибольшее влияние на сывороточный уровень аргиназы I оказывает активность суставного синдрома ($Beta=0,5906$; $p=0,0034$) и степень поражения печени ($Beta=-0,3523$; $p=0,0497$). Далее в порядке уменьшения значимости расположились: толщина КИМ в сонных ($Beta=0,6091$; $p=0,2570$) и брюшных артериях ($Beta=-0,4850$; $p=0,3535$).

Для группы с Пс модель значима ($p<0,02316$). Выявлено статистически значимое влияние на сывороточный уровень аргиназы I степени поражения кожного покрова псориазическим процессом ($Beta=0,5674$; $p=0,0040$). Далее в порядке уменьшения значимости расположились медленно изменяющиеся показатели – толщина КИМ в сонных артериях ($Beta=-1,2613$; $p=0,2528$) и брюшной аорте и ее ветвях ($Beta=1,2086$; $p=0,2601$).

Коэффициенты Beta для толщины КИМ различных артерий в обеих группах достаточно высоки по сравнению с другими предикторами. Так как при дисфункции эндотелия в артериях происходят сходные процессы, сопровождающиеся попаданием аргиназы I в кровь с небольшими вариациями в зависимости от конкретной артерии, то можно предположить, что именно процессы, происходящие в стенках артерий, обеспечивают базальный длительно стабильный уровень аргиназы I в сыворотке крови. Тогда как влияние воспалительного процесса в коже, суставах, печени, влияние возраста и длительности заболевания

Таблица 3

Предикторы, влияющие на сывороточный уровень аргиназы I у пациентов с псориатическим артритом и псориазом

	Псориатический артрит		Псориаз	
	Beta	p-level	Beta	p-level
Возраст	0,0939	0,6058	0,2118	0,2886
Длительность	0,0706	0,6783	-0,0567	0,7313
PASI	0,0973	0,5842	0,5674	0,0040
DAS	0,5906	0,0034		
Средне по сонным	0,6091	0,2570	-1,2613	0,2528
Среднее по аорте	-0,4850	0,3535	1,2086	0,2601
АСТ	-0,3523	0,0497		

повышает этот базальный сывороточный уровень аргиназы I.

В нашем исследовании основным фактором, обеспечивающим значительный подъем сывороточного уровня аргиназы I в группе пациентов с ПсА, является активность суставного синдрома, в группе пациентов с Пс – активность кожного псориатического процесса. Однако в группе с ПсА при уменьшении активности суставного процесса увеличивается влияние/вклад кожного псориатического процесса на сывороточный уровень аргиназы I. И у пациентов с массивным поражением кожи и незначительным поражением суставов именно поражение кожи будет иметь доминирующее влияние на сывороточный уровень аргиназы I. Таким образом, и кожный, и суставной процессы являются независимыми факторами, увеличивающими сывороточный уровень аргиназы I.

Для пациентов с Пс без поражения суставов основным фактором, определяющим значительный подъем уровня аргиназы I в сыворотке крови, является степень поражения кожного покрова псориатическим процессом. Однако при незначительном поражении кожного покрова существенное влияние на уровень аргиназы I начинают оказывать толщина КИМ различных артерий, возраст пациента.

Заключение

1. Сывороточный уровень аргиназы I у пациентов с ПсА статистически значимо

ниже, чем у пациентов с Пс; у пациентов с ПсА и Пс сывороточный уровень аргиназы статистически значимо выше, чем в контрольной группе.

2. В группе пациентов с ПсА выявлено наличие статистически значимой положительной корреляции между аргиназой I и некоторыми интерлейкинами (ИЛ-6, ИЛ-1 β), показателями активности и степени поражения суставов (DAS, Ричи), функциональной недостаточностью суставов и индексом поражения кожного покрова (PASI). В группе пациентов с Пс без поражения суставов выявлена слабая положительная корреляция аргиназы I с индексом PASI и возрастом и толщиной КИМ различных артерий.

3. Сывороточный уровень аргиназы I наиболее сильно и статистически значимо коррелирует с быстро изменяющимися при изменении клинической ситуации показателями, отражающими воспалительный процесс, сопровождающийся гибелью клеток, содержащих аргиназу I.

4. Процессы, происходящие в стенках артерий при дисфункции эндотелия и атеросклерозе, обеспечивают длительно стабильный уровень аргиназы I в сыворотке крови.

5. Для пациентов с ПсА и кожный, и суставной процессы являются независимыми факторами, значительно увеличивающими сывороточный уровень аргиназы I.

6. Для пациентов с Пс без поражения суставов основным фактором, определяющим значительный подъем уровня арги-

назы I в сыворотке крови, является поражение кожного покрова псориазическим процессом.

Литература

- Durante, W. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function / W. Durante, F.K. Johnson, R.A. Johnson // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2007. – Vol 34 № 9. – P. 906–911.
- Sungwoo, Ryoo Endothelial arginase II and atherosclerosis / Sungwoo Ryoo, Dan E. Berkowitz, Hyun Kyo Lim // *Korean J Anesthesiol.* – 2011. – Vol. 61 № 1. – P. 3-11.
- Arginase and vascular aging / Lakshmi Santhanam [at al.] // *J. Appl. Physiol.* 2008. – Vol. 105, № 5. - P. 1632-1642.
- Oxidized low-density lipoprotein-dependent endothelial arginase II activation contributes to impaired nitric oxide signaling / Sungwoo Ryoo [at al.] // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 99. – P. 951-960.
- Lahiri, A. Exploitation of a multifunctional enzyme arginase by pathogens / A. Lahiri, P. Das, D. Chakravorty // *Virulence* - 2010. – Vol. 1 - P. 563-565.
- Modulating role of estradiol on арги́наза II expression in hyperlipidemic rabbits as an atheroprotective mechanism / T. Hayashi [at al.] // *PNAS.* – 2006. - Vol. 103 № 27. – P. 10485–10490.
- Vanhoutte, Paul M. Arginine and Arginase: Endothelial NO Synthase Double Crossed? / Paul M. Vanhoutte // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102. – P. 866-868.
- Arginase activity mediates retinal inflammation in endotoxin-induced uveitis / W. Zhang [at al.] // *The American Journal of Pathology.* – 2009. - Vol. 175 № 2. – P. 891-902.
- Morris, M. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases / M. Morris // *British Journal of Pharmacology.* – 2009. – Vol. 157. – P. 922–930.
- Masataka, M. Regulation of nitric oxide synthesis and apoptosis by arginase and arginine recycling / M. Masataka // *The Journal of Nutrition.* – 2007. – Vol. 137 № 6. – P. 1616S-1620S.
- Morris, M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond / M. Morris // *Biochem. J.* – 1998. – Vol. 336. – P. 1-17.
- Arginase is overactive in psoriatic skin / S. Abeyakirithi [at al.] // *British Journal of Dermatology.* – 2010. - Vol. 163. – P. 193–196.
- Humoral Autoimmune Responses to the Squamous Cell Carcinoma Antigen Protein Family in Psoriasis / R.G. El-Rachkidy1 [at al.] // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2008. - Vol. 128. – P. 2219-2224.
- Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine, and proline syntheses in endothelial cells / Hui Li [at al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol. 280. – P. E75–E82.
- Endothelial arginase II: a novel target for the treatment of atherosclerosis / Sungwoo Ryoo [at al.] // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102. – P. 923-932.
- Arginase inhibition mediates cardioprotection during ischaemia-reperfusion / C. Jung [at al.] // *Cardiovascular Research.* – 2010. – Vol. 85. – P. 147–154.
- Марков, Х.М. L-аргинин-оксид азота в терапии болезней сердца и сосудов / Х.М. Марков // *Кардиология.* – 2005. - № 6. - С. 87-95.
- Inhibition of L-arginine metabolizing enzymes by l-arginine-derived advanced glycation end products / Ying-Ling Lai [at al.] // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2010. – Vol. 46. – P. 177-185.
- Arginase-1 overexpression induces cationic amino acid transporter-1 in psoriasis / O. Schnorr [at al.] // *Free Radical Biology & Medicine.* – 2005. - Vol. 38, №8. - P. 1073-1079.
- Arginase 1 overexpression in psoriasis: limitation of inducible nitric oxide synthase activity as a molecular mechanism for keratinocyte hyperproliferation / D. Bruch-Gerharz [at al.] // *The American Journal Of Pathology.* – 2003. - Vol. 162, № 1. - P. 203-211.
- Lauharanta, J.\ Arginase activity and polyamine biosynthesis in psoriasis / J. Lauharanta, K. Kápyaho // *Acta Dermato-Venereologica.* – 1983. - Vol. 63, № 4. - P. 277-282.
- Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American heart association / Elaine M. Urbina [at al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54. – P. 919-950.
- Assessment of patients with psoriatic arthritis: A review of currently available measures / Dafna D. Gladman1 [at al.] // *Arthritis & Rheumatism.* – 2004. - Volume 50, Issue 1. – P. 24–35.
- Насонов, Е.Л. Рекомендации по лечению псориазического артрита / Е.Л. Насонов, Т.В. Коротаева // <http://psoriasis.szgmu.ru/upload/files/%D0%9B%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D0%9F%D1%81%D0%90%2006%281%29%281%29.pdf>.

Поступила 20.08.2013 г.

Принята в печать 05.09.2013 г.

Сведения об авторах:

Сергиевич А.В. – аспирант кафедры госпитальной терапии УО «ВГМУ»;

Литвяков А.М. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии УО «ВГМУ».