

И.А. Зборовская^{1,2},
С.А. Бедина¹,
А.С. Трофименко^{1,2},
Е.Э. Мозговая¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия;
²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Контакты:
Бедина Светлана Александровна;
clinicalbiochemistry@yandex.ru

Цель исследования. Изучить влияние диклофенака, кетопрофена, бетаметазона, метилпреднизолона на активность ключевых ферментов пуринового метаболизма в плазме крови и лизатах лимфоцитов больных ревматоидным артритом.

Результаты. После однократного внутримышечного введения среднетерапевтических доз диклофенака, кетопрофена, метилпреднизолона и бетаметазона в плазме крови и лимфоцитах больных РА снижается активность аденоzinдезаминаз (АДА), пуриннуклеозидфосфорилазы (ПНФ), ксантиноксидазы (КО) и повышается активность ксантиндегидрогеназы (КДГ). Активность АДА в плазме и лимфоцитах в наибольшей степени снижалась после введения диклофенака, КО – после введения кетопрофена и диклофенака. На снижение активности ПНФ в плазме наибольшее влияние оказывает бетаметазон, а в лимфоцитах – метилпреднизолон. Активность КДГ в плазме более всего повышается после введения бетаметазона, в лимфоцитах – после введения диклофенака и кетопрофена.

DOI: 10.25731/RASP.2018.03.018

ВЛИЯНИЕ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА В ПЛАЗМЕ КРОВИ И ЛИМФОЦИТАХ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Ключевые слова:
аденозиндезаминаза; пуриннуклеозидфосфорилаза; ксантиноксидаза; ксантиндегидрогеназа; ревматоидный артрит; лизаты лимфоцитов; плазма крови.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – иммунновоспалительное (автоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1].

Одним из доминирующих клинических проявлений заболевания является поражение суставов в виде эрозивного артрита с развитием хронического болевого синдрома (ХБС), который играет ведущую роль в ухудшении качества жизни пациентов и является одной из основных причин обращения к врачу.

Хроническая боль – это больше, чем физический симптом. Ее постоянное присутствие имеет множество проявлений, включая поглощенность пациента болью; ограничение личной, социальной и профессиональной деятельности; аффективные расстройства; использование большего количества медикаментов и частое обращение за медицинской помощью, когда в целом человек сживается с «ролью больного» [2].

На протяжении многих лет считалось, что болевой синдром имеет воспалительный характер. Однако в последние годы доказана смешанная природа ХБС при РА. У больных РА нередко выявляются все три компонента боли: ноцицептивный, нейропатический и дисфункциональный [3–5].

В ревматологической практике для купирования болевого синдрома широко применяют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и глюкокортикоиды (ГКС). Эти препараты высокоэффективны в отношении ноцицептивного компонента боли. Больные РА нуждаются в длительном лечении. Они вынуждены принимать обезболивающие препараты в течение многих лет, что негативно оказывается на качестве их жизни. При этом, чем меньше больные «откликаются» на них, тем более высокие дозы препаратов им назначаются. В то же время даже кратковременный прием в небольших дозах может оказаться неблагоприятное воздействие и вызывать развитие побочных эффектов.

По современным представлениям ведущая теория патогенеза РА основывается на системных иммунных нарушениях. Однако иммунные процессы тесно связаны с биохимическими реакциями. Большинство лекарственных препаратов, применяемых в терапии больных РА, «работают» на определенных этапах различных метаболических циклов, являясь при этом активаторами или ингибиторами ферментных реакций. Тем самым они регулируют скорость и направление биохимических процессов, выполняющих гомеостатическую роль. В своих предыдущих работах мы изучали энзимный профиль пуринового метаболизма (ПМ) при РА в различных биологических средах [6–9]. Ферменты ПМ, выполняя роль медиаторов метаболических процессов, обеспечивают обмен пуриновых нуклеотидов, от которого зависят процессы пролиферации, дифференциации лимфоцитов и их функциональные особенности [10–13].

Сбой этих процессов лежит в основе возникновения, развития и поддержания аутоиммунных нарушений у больных РА. При назначении лекарственных препаратов необходимо четко представлять их механизмы воздействия на метаболические процессы в организме. Однако в современной литературе не имеется информации о влиянии НПВП и ГКС, традиционно используемых при лечении РА, на активность большинства ферментов ПМ.

Цель исследования – изучить влияние диклофенака, кетопрофена, бетаметазона, метилпреднизолона на активность ключевых ферментов пуринового метаболизма в плазме крови и лизатах лимфоцитов больных РА.

Материалы и методы

В исследование были включены 93 больных РА и 35 практически здоровых людей. Отбор больных проводился в ревматологическом отделении ГКБ СМП № 25 г. Волгограда. Диагноз устанавливался на основе критериев, рекомендованных EULAR/ACR 2010 [14]. Так как в предыдущих исследованиях [6, 7, 9] у больных РА была выявлена зависимость активности ферментов ПМ от степени активности патологического процесса, в целях исключения влияния данного фактора в исследование были включены только больные РА со II степенью активности процесса, которая определялась с использованием индекса DAS 28 (Disease activity score – индекс активности болезни по 28 суставам) [15].

Больные РА были разделены на 4 группы, сопоставимые по половозрастному составу и клиническим проявлениям ($p>0,05$).

Первая группа: 30 больных, 11 (36,7%) мужчин и 19 (63,3%) женщин. Средний возраст ($M\pm m$) – $42,9\pm 1,0$ лет, длительность болезни – $7,5\pm 0,25$ лет.

Вторая группа: 16 больных РА, 5 (31,2%) мужчин и 11 (68,8%) женщин. Средний возраст – $45,1\pm 1,2$ лет, длительность болезни – $7,7\pm 0,3$ лет.

Третья группа: 25 больных, 8 (32%) мужчин и 17 (68%) женщин. Средний возраст – $41,8\pm 1,05$ лет, длительность болезни – $7,9\pm 0,21$ лет.

Четвертая группа: 22 больных (8 (36,4%) мужчин и 14 (63,6%) женщин). Средний возраст – $40,9\pm 1,07$ лет, длительность болезни – $8,0\pm 0,33$ года.

Больным первой группы вводился диклофенак (75 мг), второй – кетопрофен (100 мг), третьей – метилпреднизолон (30 мг), четвертой – бетаметазон (7 мг). Лекарственные препараты вводились внутримышечно однократно, утром до приема пищи и других планово назначенных лекарственных средств. Забор крови для проведения ферментных исследований осуществлялся из локтевой вены до и через 30–35 мин после введения испытуемого лекарственного препарата.

Объектами исследований служили плазма и лизаты лимфоцитов периферической крови здоровых лиц и больных РА. Лимфоциты из венозной крови выделяли по методике Вöут [16]. Лизаты клеток готовили путем трехкратного замораживания-оттаивания с последующим центрифугированием. Активность аденоzindezaminazy (АДА; Е.С. 3.5.4.4), пуриннуклеозидфосфорилазы (ПНФ; Е.С. 2.4.2.1), ксантиноксидазы (КО; Е.С. 1.17.3.2) и ксантиндегидрогеназы

Влияние обезболивающих препаратов на ферменты пуринового метаболизма

(КДГ; Е.С. 1.17.1.4) в плазме и лизатах лимфоцитов определяли спектрофотометрическим методом по ранее опубликованным методикам и выражали в нмоль/мин/мл [17–20]. Для лизатов лимфоцитов активность приводили к содержанию клеток 1×10^7 на 1 мл.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.0 и выражалась, как среднее арифметическое \pm стандартная ошибка среднего ($M\pm m$). Подбор критериев для сравнения групп осуществляли по общепринятым правилам. Достоверными различия считалась при $p<0,05$.

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ КиЭР» РАМН (заключение № 2, протокол № 2 от 30.10.2012 г.).

Результаты исследования и обсуждение

Обследовано 35 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 55 лет, среди которых было 24 (68,6%) женщины и 11 (31,4%) мужчин; средний возраст – $37,2\pm2,18$ лет. Существенной зависимости активности энзимов от пола и возраста выявлено не было, что позволило в дальнейших исследованиях эти факторы не учитывать. Референтные пределы активности ферментов представлены в табл. 1.

У больных 1-й группы до введения диклофенака (табл. 2) по сравнению с референтной группой в плазме была ниже активность АДА, КДГ, выше ПНФ и КО; в лимфоцитах – ниже активность всех ферментов. После введения диклофенака (табл. 2) в плазме снизилась активность АДА на 7%, ПНФ – на 6%, КО – на 10%, повысилась активность КДГ на 9%; в лимфоцитах снизилась активность АДА на 5%, ПНФ – на 4%, КО – на 7%, повысилась ак-

ТАБЛИЦА 1

РЕФЕРЕНТНЫЕ ПРЕДЕЛЫ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И ЛИЗАТАХ ЛИМФОЦИТОВ

TABLE 1
REFERENCE INTERVALS OF ENZYMATIC ACTIVITY IN PLASMA AND LYSED LYMPHOCYTES

ФЕРМЕНТ	РЕФЕРЕНТНЫЕ ПРЕДЕЛЫ ($M\pm 2\sigma$), НМОЛЬ/МИН/МЛ	
	ПЛАЗМА	ЛИМФОЦИТЫ
АДА	5,25–9,61	37,92–53,68
ПНФ	0,72–1,0	29,18–41,02
КО	2,75–3,75	14,38–26,82
КДГ	4,71–5,99	23,02–38,38

тивность КДГ на 7%. После введения диклофенака по сравнению с контрольной группой в плазме остались сниженными активности АДА и КДГ, а активности ПНФ и КО повышенными; в лимфоцитах активности всех ферментов остались сниженными.

У больных 2-й группы до введения кетопрофена (табл. 3) по сравнению с референтной группой в плазме была выше активность ПНФ, КО, ниже КДГ; в лимфоцитах – ниже активность всех ферментов. После введения кетопрофена (табл. 3) в плазме снизилась активность АДА на 6%, ПНФ – на 5%, КО – на 12%, а КДГ повысилась на 9%; в лимфоцитах снизилась активность АДА и ПНФ на 4%, КО – на 7%, а КДГ повысилась на 7%. По сравнению со здоровыми после введения кетопрофена в плазме остались сниженными активности АДА, КДГ и повышенными ПНФ и КО; в лимфоцитах остались сниженными активности всех ферментов.

ТАБЛИЦА 2

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ У БОЛЬНЫХ РА ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДИКЛОФЕНАКА

TABLE 2

MEAN ENZYMATIC ACTIVITIES IN HEALTHY CONTROLS AND IN RA PATIENTS BEFORE AND AFTER DICLOFENAC TREATMENT

ЭНЗИМ	ЗДОРОВЫЕ, N=35		БОЛЬНЫЕ РА ДО ВВЕДЕНИЯ ДИКЛОФЕНАКА, N=30		БОЛЬНЫЕ РА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДИКЛОФЕНАКА, N=30	
			ПЛАЗМА	ЛИМФОЦИТЫ	ПЛАЗМА	ЛИМФОЦИТЫ
	ПЛАЗМА	ЛИМФОЦИТЫ	ПЛАЗМА	ЛИМФОЦИТЫ	ПЛАЗМА	ЛИМФОЦИТЫ
АДА	7,43 \pm 0,18	45,8 \pm 0,67	6,99 \pm 0,05 ¹	33,5 \pm 0,15 ²	6,49 \pm 0,04 ^{1,2}	31,8 \pm 0,12 ^{1,2}
ПНФ	0,86 \pm 0,01	35,1 \pm 0,5	1,15 \pm 0,01 ²	30,5 \pm 0,23 ²	1,08 \pm 0,01 ^{1,2}	29,4 \pm 0,18 ^{1,2}
КО	3,25 \pm 0,04	20,6 \pm 0,53	4,54 \pm 0,09 ²	11,5 \pm 0,16 ²	4,11 \pm 0,07 ^{1,2}	10,7 \pm 0,12 ^{1,2}
КДГ	5,35 \pm 0,05	30,7 \pm 0,65	4,47 \pm 0,03 ²	14,3 \pm 0,3 ²	4,87 \pm 0,03 ^{1,2}	15,3 \pm 0,3 ^{*,2}

ПРИМЕЧАНИЕ: ¹P<0,05. ²P<0,001. НЕПАРНЫЙ КРИТЕРИЙ СТЪЮДЕНТА.

*P<0,05. ^P<0,001. ПАРНЫЙ КРИТЕРИЙ СТЪЮДЕНТА.

ТАБЛИЦА 3

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ У БОЛЬНЫХ РА ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ КЕТОПРОФЕНА

TABLE 3

MEAN ENZYMATIC ACTIVITIES IN HEALTHY CONTROLS AND IN RA PATIENTS BEFORE AND AFTER KETOPROFEN TREATMENT

Энзим	ЗДОРОВЫЕ, N=35		Больные РА до введения КЕТОПРОФЕНА, N=16		Больные РА после введения КЕТОПРОФЕНА, N=16	
	ПЛАЗМА	ЛИМФОЦИТЫ	ПЛАЗМА	ЛИМФОЦИТЫ	ПЛАЗМА	ЛИМФОЦИТЫ
АДА	7,43±0,18	45,8±0,67	6,97±0,06 ³	33,6±0,18 ²	6,56±0,05 ^{1,2}	32,3±0,12 ^{1,2}
ПНФ	0,86±0,01	35,1±0,5	1,14±0,01 ²	30,2±0,32 ²	1,08±0,01 ^{1,2}	29,0±0,26 ^{*,2}
КО	3,25±0,04	20,6±0,53	4,71±0,13 ²	11,4±0,22 ²	4,17±0,09 ^{1,2}	10,6±0,19 ^{*,2}
КДГ	5,35±0,05	30,7±0,65	4,47±0,04 ²	13,3±0,23 ²	4,88±0,03 ^{1,2}	14,2±0,22 ^{*,2}

ПРИМЕЧАНИЕ: ¹P<0,01. ²P<0,001. ³P>0,05. НЕПАРНЫЙ КРИТЕРИЙ СТЫОДЕНТА.

*P<0,01. ^P<0,001. ПАРНЫЙ КРИТЕРИЙ СТЫОДЕНТА.

ТАБЛИЦА 4

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ У БОЛЬНЫХ РА ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА

TABLE 4

MEAN ENZYMATIC ACTIVITIES IN HEALTHY CONTROLS AND IN RA PATIENTS BEFORE AND AFTER METHYLSPREDNISOLONE TREATMENT

Энзим	ЗДОРОВЫЕ, N=35		Больные РА до введения МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА, N=25		Больные РА после введения МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА, N=25	
	ПЛАЗМА	ЛИМФОЦИТЫ	ПЛАЗМА	ЛИМФОЦИТЫ	ПЛАЗМА	ЛИМФОЦИТЫ
АДА	7,43±0,18	45,8±0,67	6,96±0,05 ¹	33,4±0,15 ²	6,51±0,03 ^{1,2}	32,1±0,10 ^{1,2}
ПНФ	0,86±0,01	35,1±0,5	1,16±0,01 ²	30,3±0,23 ²	1,09±0,01 ^{1,2}	28,7±0,19 ^{1,2}
КО	3,25±0,04	20,6±0,53	4,58±0,09 ²	11,4±0,16 ²	4,18±0,07 ^{1,2}	10,7±0,11 ^{*,2}
КДГ	5,35±0,05	30,7±0,65	4,49±0,04 ²	14,4±0,30 ²	4,85±0,03 ^{1,2}	15,3±0,29 ^{1,2}

ПРИМЕЧАНИЕ: ¹P<0,05. ²P<0,001. НЕПАРНЫЙ КРИТЕРИЙ СТЫОДЕНТА.

*P<0,01. ^P<0,001. ПАРНЫЙ КРИТЕРИЙ СТЫОДЕНТА.

ТАБЛИЦА 5

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ У БОЛЬНЫХ РА ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ БЕТАМАТЕЗОНА

TABLE 5

MEAN ENZYMATIC ACTIVITIES IN HEALTHY CONTROLS AND IN RA PATIENTS BEFORE AND AFTER BETHAMETASONE TREATMENT

Энзим	ЗДОРОВЫЕ, N=35		Больные РА до введения БЕТАМАТЕЗОНА, N=22		Больные РА после введения БЕТАМАТЕЗОНА, N=22	
	ПЛАЗМА	ЛИМФОЦИТЫ	ПЛАЗМА	ЛИМФОЦИТЫ	ПЛАЗМА	ЛИМФОЦИТЫ
АДА	7,43±0,18	45,8±0,67	6,9±0,05 ¹	33,3±0,18 ²	6,48±0,04 ^{1,2}	32,2±0,13 ^{1,2}
ПНФ	0,86±0,01	35,1±0,5	1,17±0,01 ²	30,3±0,21 ²	1,08±0,004 ^{1,2}	29,1±0,16 ^{1,2}
КО	3,25±0,04	20,6±0,53	4,74±0,08 ²	11,3±0,16 ²	4,29±0,07 ^{1,2}	10,9±0,12 ^{*,2}
КДГ	5,35±0,05	30,7±0,65	4,41±0,03 ²	14,6±0,37 ²	4,87±0,02 ^{1,2}	15,6±0,35 ^{*,2}

ПРИМЕЧАНИЕ: ¹P<0,05. ²P<0,001. НЕПАРНЫЙ КРИТЕРИЙ СТЫОДЕНТА.

*P<0,001. ^P>0,05. ПАРНЫЙ КРИТЕРИЙ СТЫОДЕНТА.

INFLUENCE OF ANALGETICS
ON PLASMA AND LYMPHOCYTIC
ACTIVITY OF THE PURINE
METABOLISM ENZYMES
IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

I.A. Zborovskaya^{1,2},
S.A. Bedina¹,
A.S. Trofimenco^{1,2},
E.E. Mozgovaya¹

¹Federal State Budgetary Institution
"Research Institute of Clinical
and Experimental Rheumatology
named after A.B. Zborovsky",
Volgograd, Russia

²Volgograd State Medical University,
Volgograd, Russia

Objective: to examine the influence of diclofenac, ketoprofen, betamethasone, and methylprednisolone on enzymatic activity of the key enzymes of purine metabolism in plasma and lysed lymphocytes of RA patients.

Results. All 4 groups have been found to decrease of adenosine deaminase (ADA), purine nucleoside phosphorylase (PNP) and xanthine oxidase (XO) activities in varying degrees; xanthine dehydrogenase (XDG) activity tends conversely to increase. Plasma and lymphocytic activities of ADA decreased mostly after diclofenac injection, and XO revealed similar trend also with ketoprofen treatment. Plasma PNP activities are decreased to the maximum extent after betamethasone, and lymphocytic ones after methylprednisolone injection. In contrast, plasma XDG activities are increased mostly after betamethasone, but lymphocytic one is increased at the highest extent after diclofenac and ketoprofen treatment.

DOI: 10.25731/RASP.2018.03.018

Keywords:
adenosine deaminase; purine nucleoside phosphorylase; xanthine oxidase; xanthine dehydrogenase; rheumatoid arthritis; lymphocytes; blood.

Contact:
Bedina S.A.
clinicalbiochemistry@yandex.ru

У больных РА 3-й группы до введения метилпреднизолона (табл. 4) по сравнению с референтной группой в плазме была выше активность ПНФ, КО, ниже КДГ, АДА; в лимфоцитах – ниже активность всех ферментов. После введения метилпреднизолона (табл. 4) в плазме снизилась активность АДА и ПНФ на 6%, КО – на 9%, активность КДГ повысилась на 8%; в лимфоцитах снизилась активность АДА на 4%, ПНФ – на 5%, КО – на 6%, активность КДГ повысилась на 6%. По сравнению с референтной группой после введения метилпреднизолона в плазме остались сниженными активности АДА, КДГ и повышенными ПНФ и КО; в лимфоцитах остались сниженными активности всех ферментов.

У больных РА 4-й группы до введения бетаметазона (табл. 5) по сравнению с референтной группой в плазме была выше активность ПНФ, КО, ниже АДА, КДГ; в лизатах лимфоцитов – ниже активность всех ферментов. После введения бетаметазона (табл. 5) в плазме снизилась активность АДА на 6%, ПНФ на 8%, КО на 9%, активность КДГ повысилась на 10%; в лимфоцитах активность АДА снизилась на 3%, ПНФ – на 4%. После введения бетаметазона по сравнению с группой контроля в плазме остались сниженными активности АДА, КДГ и повышенными ПНФ, КО; в лизатах лимфоцитов остались сниженными активности всех ферментов.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что однократное внутримышечное введение среднетерапевтических доз диклофенака, кетопрофена, метилпреднизолона и бетаметазона больным РА снижает активность АДА, ПНФ, КО и повышает активность КДГ в плазме крови и лизатах лимфоцитов.

Активность АДА в плазме и лимфоцитах в наибольшей степени снижалась после введения диклофенака, КО – после введения кетопрофена и диклофенака. На снижение активности ПНФ в плазме наибольшее влияние оказывает бетаметазон, а в лимфоцитах – метилпреднизолон. Активность КДГ в плазме более всего повышается после введения бетаметазона, в лимфоцитах – после введения диклофенака и кетопрофена.

Необходимо также отметить, что наибольшие изменения активности всех изученных ферментов после введения всех препаратов отмечаются в плазме крови, в меньшей степени – в лимфоцитах, что, вероятно, может быть связано с проницаемостью клеточных мембран для лекарственных препаратов.

Оценивая использование вышеуказанных лекарственных средств с клинических позиций, можно утверждать, что под их влиянием достигается обезболивающий и противовоспалительный эффекты, улучшается клиническое состояние больных РА. Если же рассматривать их влияние с биохимических позиций, то повышение активности КДГ и снижение активности КО можно оценивать как положительное, так как в результате этого снижается выработка супероксидных радикалов, и, таким образом, повышается антиоксидантный потенциал больного РА. В то же время сниженная активность АДА и ПНФ еще больше снижается под влиянием изученных лекарственных препаратов, что влечет за собой накопление в лимфоцитах аденоцина и гуанозина и сопровождается еще большими нарушениями процессов их созревания, пролиферации и дифференциации. В результате этих метаболических процессов усугубляются иммунные нарушения. Таким образом,

достигая под влиянием этих препаратов обезболивающего и противовоспалительного эффектов, полностью копировать иммунопатологические процессы не удается, в результате чего болезнь хронизируется. Не исключено также, что диклофенак, кетопрофен, метилпреднизолон и бетаметазон оказывают не прямое воздействие на АДА, ПНФ, КО и КДГ, а опосредованное – через другие ферменты или метаболиты, принимающие участие в регуляции ПМ. Подтвердить или опровергнуть эту гипотезу возможно *in vitro*, используя в инкубационных средах реакций только чистые препараты

ферментов (АДА, ПНФ, КО, КДГ) и лекарственные субстанции, а также изучая воздействие препаратов на другие ферменты ПМ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Насонов Е.Л. (ред.), Карапеев Д.Е. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017: 17–58.
2. Данилов А.Б. Биопсихосоциальная модель и хроническая боль. Росс. журн. боли 2010; 1(26): 3–7.
3. Алексеев В.В., Филатова Е.С., Эрдес Ш.Ф. Особенности хронического болевого синдрома при ревматоидном артите. Лечащий врач 2011; 4: 37–40.
4. Громова М.А., Мясоедова С.Е. Особенности хронического болевого синдрома при ревматоидном артрите и лечебно-диагностическая тактика. Клиницист 2016; 10(1): 12–16. DOI: 10.17 650 /1818-8338-2016-10-1-12-16.
5. Филатова Е.С., Алексеев В.В., Эрдес Ш.Ф. Болевой синдром при ревматоидном артрите. Научно-практич. ревматология 2011; 49(6): 32–35. DOI:10.14412/1995-4484-2011-517.
6. Мартемьянов В.Ф., Зборовский А.Б., Стажаров М.Ю. и др. Активность энзимов пуринового метаболизма при ревматоидном артрите, остеоартрозе и подагре. Вестник Волгогр. гос. мед. университета 2000; 56(6): 104–107.
7. Мартемьянов В.Ф., Стажаров М.Ю., Мозговая Е.Э. и др. Энзимы пуринового метаболизма в диагностике и дифференциальной диагностике ревматоидного артрита и остеоартроза. Доктор.Ру 2008; 3(40): 80–83.
8. Мозговая Е.Э., Мартемьянов В.Ф., Стажаров М.Ю., Бедина С.А. Энзимодиагностика активности патологического процесса при ревматоидном артрите. Врач-аспирант 2011; 47(4): 45–50.
9. Zborovskaya I.A., Martemyanov V.F., Zborovsky A.B. et al. Purine nucleoside phosphorylase activity in rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis 2009; 68 (3): 764.
10. Дмитренко Н.П. Ферменты превращения внеклеточных адениннуклеотидов. Укр. биохим. журн. 1981; 1: 114–123. PMID: 6111145.
11. Погосян Л.Г., Акопян Ж.И. Пуриннуклеозидфосфорилаза. Биомедицинская химия 2013; 59 (5): 483–497. PMID: 24479338.
12. Antonioli L., Colucci R., La Motta C. et al. Adenosine deaminase in the modulation of immune system and
13. Конфликт интересов отсутствует.
14. Исследование выполнено в соответствии с государственным заданием в рамках выполнения работы «Проведение фундаментальных научных исследований».

REFERENCES

1. Nasonov E.L. (ed.), Karateev D.E. [Rheumatoid arthritis]. In: Nasonov E.L. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya. [Russian Clinical Recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media Pudl., 2017: 17–57. (In Russ.).
2. Danilov A.B. [The biopsychosocial model and chronic pain]. Ross. zhurn. Boli 2010; 1(26): 3–7. (In Russ.)
3. Alekseev V.V., Filatova E.S., Erdes Sh.F. [Peculiar features of chronic pain syndrome at rheumatoid arthritis]. Lechashchiy vrach 2011; (4): 37–40. (In Russ.).
4. Gromova M.A., Myasoedova S.E. [Features of the chronic pain syndrome in patients with rheumatoid arthritis and medical diagnostic tactics]. Klinitsist. 2016; 10(1): 12–16. (In Russ.) DOI: 10.17 650 /1818-8338-2016-10-1-12-16.
5. Filatova E.S., Alekseyev V.V., Erdes S.F. [Pain syndrome in rheumatoid arthritis]. Nauchno-praktich. revmatologiya. 2011; 49(6): 32–35. (In Russ.) DOI:10.14412/1995-4484-2011-517.
6. Martemyanov V.F., Zborovsky A.B., Stazharov M.Y. et al. [Enzyme Activity of purine metabolism in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and gout]. Vestnik Volgogr. gos. med. universiteta 2000; 56(6): 104–107. (In Russ.).
7. Martemyanov V.F., Stazharov M.Y., Mozgovaya E.E. et al. [Enzymes of purine metabolism in the diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis and osteoarthritis]. Doktor.Ru 2008; 3(40): 80–83. (In Russ.).
8. Mozgovaya E.E., Martemyanov V.F., Stazharov M.Y., Bedina S.A. [Enzimodiagnostics of the activity of the pathological process in rheumatoid arthritis]. Vrach-aspirant. 2011; 47(4): 45–50. (in Russ.).
9. Zborovskaya I.A., Martemyanov V.F., Zborovsky A.B. et al. Purine nucleoside phosphorylase activity in rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis 2009; 68 (3): 764.
10. Dmitrenko N.P. [Enzymes transforming extracellular adenine nucleotides]. Ukr. Biokhim. Zh. 1981; 1: 114–123. (in Russ.) PMID: 6111145.
11. Pogosian L.H., Akopian J.I. [Purine nucleoside phosphorylase]. Biomeditsinskaya khimiya 2013; 59(5), 483–497. (in Russ.) PMID: 24479338.
12. Antonioli L., Colucci R., La Motta C. et al. Adenosine deaminase in the modulation of immune system and

Влияние обезболивающих препаратов на ферменты пуринового метаболизма

- its potential as a novel target for treatment of inflammatory disorders. *Curr Drug Targets* 2012; 13: 842–862. PMID: 22250650.
13. Somech R., Lev A., Simon A.J. et al. T- and B-cell defects in a novel purine nucleoside phosphorylase mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (2): 539–542. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.03.038. PMID: 22578971.
 14. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.А. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита АCR/EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике. *Науч. практическ. ревматология* 2011; 1: 10–15. DOI:10.14412/1995-4484-2011-861.
 15. Smolen J.S., Brudveld F.C., Schiff M.H. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003; 42: 144–257. PMID: 12595618.
 16. Карпищенко А.И. (ред.) Медицинские лабораторные технологии. Справочник. Санкт-Петербург: Интермедика; 2002: 600 с.
 17. Дячина Е.Г. Активность КО в сыворотке крови у больных с хирургическими заболеваниями печени, желчевыводящих путей и др. заболеваниями. *Лаб. дело* 1973; 11: 647–649. PMID: 4132561.
 18. Devenyi Z.J., Orchard J.L., Powers R.E. Xanthine oxidase activity in mouse pancreas: effect of caerulein-induced acute pancreatitis. *Biochem. and Biophys. Res. Commun* 1987; 149 (3): 841–845. PMID: 3480708.
 19. Martinek R.G. Micromethod for estimation of serum adenosine deaminase. *Clin. Chem* 1963; 9 (5): 620–625. PMID: 14071664.
 20. Robertson B.C., Hoffee P.A. Purification and properties of purine nucleoside phosphorylase from *Salmonella typhimurium*. *J. Biol. Chem* 1973; 248 (6): 2040–2043. PMID: 4570469.
 - its potential as a novel target for treatment of inflammatory disorders. *Curr Drug Targets* 2012; 13: 842–862. PMID: 22250650.
 13. Somech R., Lev A., Simon A.J. et al. T- and B-cell defects in a novel purine nucleoside phosphorylase mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (2): 539–542. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.03.038. PMID: 22578971.
 14. Karateev D.E., Olyunin Y.A., Luchikhina E.L., Karateyev D.E., Olyunin Y.A., Luchikhina E.L. [New ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a step forward in its early diagnosis]. *Nauchno-praktich. revmatologiya*. 2011; 49(1): 10–15. (In Russ.) DOI:10.14412/1995-4484-2011-861.
 15. Smolen J.S., Brudveld F.C., Schiff M.H. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003; 42: 144–257. PMID: 12595618.
 16. Karpishchenko A.I. (ed.) Meditsinskie laboratornye tekhnologii. Spravochnik. [Medical laboratory technologies. Directory]. Sankt-Peterburg: Intermedika; 2002: 600 p. (in Russ.).
 17. Diachina E.G. [Activity of xanthine oxidase in the blood serum in patients with surgical diseases of the liver and bile ducts and other diseases]. *Lab. Delo* 1973; 11: 647–649. (In Russ.) PMID: 4132561.
 18. Devenyi Z.J., Orchard J.L., Powers R.E. Xanthine oxidase activity in mouse pancreas: effect of caerulein-induced acute pancreatitis. *Biochem. and Biophys. Res. Commun* 1987; 149 (3): 841–845. PMID: 3480708.
 19. Martinek R.G. Micromethod for estimation of serum adenosine deaminase. *Clin. Chem* 1963; 9 (5): 620–625. PMID: 14071664.
 20. Robertson B.C., Hoffee P.A. Purification and properties of purine nucleoside phosphorylase from *Salmonella typhimurium*. *J. Biol. Chem* 1973; 248 (6): 2040–2043. PMID: 4570469.