ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616-002.2

Сорокина Е.Г.[1], Радыгина Т.В.[1], Реутов В.П.[2], Бакаева З.В.[1], Афанасьева С.А.[1], Петричук С.В.[1], Потапов А.С.[1], Смирнов И.Е.[1]

Окислительный стресс и модификация белков крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

[1]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;
[2]ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», 117485, Москва, Россия

Введение. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) — являются хроническими воспалительными заболеваниями с аутоиммунной атакой на желудочно-кишечный тракт. Недостаточная изученность патогенеза и отсутствие надёжных биомаркеров тяжести состояния при ВЗК определяют необходимость поиска новых маркёров для оценки состояния и эффективности проводимой терапии у пациентов с ВЗК в ремиссии и обострении заболеваний.
Цель: определить изменения белкового профиля, концентраций модифицированного вследствие ишемии альбумина (ИМА) и 3-нитротирозина (3-НТ) в сыворотке крови детей с ВЗК.
Материалы и методы. В сыворотке крови 22 детей, находившихся в отделении, проводили электрофоретическое разделение белков сыворотки в период ремиссии и при обострении ВЗК. Содержание ИМА определяли колориметрическим методом, 3-НТ — иммуноферментным методом. Все полученные данные обработаны статистически.
Результаты. Представлены данные об изменениях содержания фракций альбумина и глобулинов, ИМА, 3-НТ в сыворотке крови у детей с разной тяжестью ВЗК (БК и ЯК), при ремиссии и обострении этих заболеваний. Установлено, что чем тяжелее состояние, тем более выражено снижение уровня альбумина с повышением фракции белков острой фазы и изменением индекса альбумин/глобулины в сторону снижения. Одновременно с уменьшением уровня альбумина увеличиваются концентрации ИМА и 3-НТ — показателей оксидативного и нитрозативного стресса.
Заключение. Установленные закономерности свидетельствуют о модификациях белков сыворотки крови и наличии оксидативного и нитрозативного стресса у детей с тяжёлыми формами ВЗК. В связи с тем что подобные изменения характерны для гипоксических повреждений мозга и гиперстимуляции глутаматных рецепторов (GluRc) нейронов, высказано предположение о связи показателей оксидативного и нитрозативного стресса у детей с ВЗК с возможным развитием нарушений в мозге через активацию GluRc.

Ключевые слова: *воспалительные заболевания кишечника; дети; белковые фракции сыворотки крови; альбумин; модифицированный альбумин; 3-нитротирозин; гипоксия*

Для цитирования: Сорокина Е.Г., Радыгина Т.В., Реутов В.П., Бакаева З.В., Афанасьева С.А., Петричук С.В., Потапов А.С., Смирнов И.Е. Окислительный стресс и модификация белков крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Российский педиатрический журнал.* 2023; 26(4): 252–257. https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-252-257 https://elibrary.ru/ctgnbs

Для корреспонденции: ***Сорокина Елена Геннадьевна,*** канд. биол. наук, вед. спец. методического отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, sorokelena@mail.ru

Участие авторов: Сорокина Е.Г., Реутов В.П. — концепция и написание текста; Радыгина Т.В., Петричук С.В., Афанасьева С.А. — сбор и обработка материала; Бакаева З.В. — статистика; Смирнов И.Е., Потапов А.С. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 08.06.2023
Принята к печати 20.06.2023
Опубликована 31.08.2023

Elena G. Sorokina[1], Tatiana V. Radygina[1], Valentin P. Reutov[2], Zanda V. Bakaeva[1], Sofiya A. Afanasyeva[1], Svetlana V. Petrichuk[1], Akeksandr S. Potapov[1], Ivan E. Smirnov[1]

Oxidative stress and modification of blood proteins in children with inflammatory bowel diseases

[1]National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 119991, Russian Federation;
[2]Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 117485, Russian Federation

Introduction. Inflammatory bowel diseases (IBD) including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are chronic inflammatory diseases with an autoimmune attack on the gastrointestinal tract. Insufficient knowledge of the pathogenesis and the lack of reliable biomarkers of the severity of the condition in IBD dictates the need to search for new prognostic markers to assess the condition and effectiveness of therapy in IBD patients during remission and exacerbation of diseases.
The **aim** of the work was to evaluate the protein profile, the amount of ischemia-modified albumin (IMA) and the content of 3-nitrotyrosine (3-NT) in the blood serum in IBD children.
Materials and methods. In the blood serum of twenty two children in accordance with the pediatric indices of PCDAI/PUC disease activity in remission and exacerbation of IBD, electrophoretic separation of serum proteins was performed on the Hydrases 2 scan focusing device (Sebia). The content of IMA was determined by colorimetric method, 3-NT — by enzyme immunoassay (Hycult-Biotech, USA).
Results. The article presents data on the content of fractions of albumin (A) and globulins, IMA, and 3-NT in the blood serum in children with different severity of IBD (CD and UC), corresponding to remission and exacerbation of diseases. It was shown that

the more severe the condition, the more pronounced the decrease in A with an increase in the fraction of acute phase proteins and a decrease in the albumin/globulin index (A/G). Simultaneously with a decrease in the level of A, the content of IMA and 3-NT indicators of oxidative and nitrosative stress increases.
Conclusion. The results obtained indicate modifications of serum proteins and the presence of oxidative and nitrosative stress in children with severe IBD. Due to the fact that such changes are typical for hypoxic brain damage and hyperstimulation of glutamate receptors (GluRc) of neurons, it is suggested that the indicators of oxidative and nitrosative stress in IBD children are associated with the possible development of disorders in the brain through GluRc activation.
Keywords: *inflammatory bowel diseases in children; protein fractions of blood serum; albumin; ischemia-modified albumin; 3-nitrotyrosine; hypoxia*

For citation: Sorokina E.G., Radygina T.V., Reutov V.P., Bakaeva Z.V., Afanasyeva S.A., Petrichuk S.V., Potapov A.S., Smirnov I.E. Oxidative stress and modification of blood proteins in children with inflammatory bowel diseases. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2023; 26(4): 252–257. (in Russian). https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-252-257 https://elibrary.ru/ctgnbs

For correspondence: ***Elena G. Sorokina***, MD, PhD, leading researcher, Methodical department of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991 Russian Federation, sorokelena@mail.ru

Contribution: Sorokina E.G., Reutov V.P. — the concept and writing of the text; Radygina T.V., Petrichuk S.V., Afanasyeva S.A. — collection and processing of the material; Bakaeva Z.V. — statistics; Smirnov I.E., Potapov A.S. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:
Sorokina E.G., https://orcid.org/0000-0002-5046-0377
Radygina T.V., https://orcid.org/0000-0003-4704-6885
Reutov V.P., https://orcid.org/0000-0001-8433-7783
Bakaeva Z.V., https://orcid.org/0000-0002-2797-3270
Afanasyeva S.A., https://orcid.org/0000-0002-4935-987X
Petrichuk S.V., https://orcid.org/0000-0003-0896-6996
Potapov A.S., https://orcid.org/0000-0003-4905-2373
Smirnov I.E., https://orcid.org/0000-0002-4679-0533

Acknowledgment. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: June 08, 2023
Accepted: June 20, 2023
Published: August 31, 2023

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — это хронические формы патологии, характеризующиеся атакой иммунной системы на желудочно-кишечный тракт. ВЗК — болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) — широко распространены в развитых странах, где ими страдает каждый 20-й житель [1]. Для контроля за состоянием пациентов с ВЗК, наряду с инструментальными методами обследования, используются концентрации С-реактивного белка (СРБ) и фекального кальпротектина. Однако СРБ не является специфическим показателем для определения активности ВЗК, а фекальный кальпротектин при ЯК недостаточно коррелирует с выраженностью клинических симптомов при умеренной и высокой активности болезни [2]. Отсутствие надёжных биомаркеров при ВЗК определяет необходимость поиска новых критериев для оценки тяжести (ремиссии/обострения) БК и ЯК и эффективности проводимой терапии. Анализ литературы, посвящённой патогенезу ВЗК, показал отсутствие данных о вовлечении окислительного стресса в структуру этих форм патологии. В то же время новые маркёры, выявляющие модификации белков в результате окисления при длительном аутоиммунном воспалении, могут способствовать адекватной и неинвазивной оценке тяжести течения болезни и способствовать улучшению терапии детей с ВЗК.

В связи с этим **целью** работы явилось определение изменений белкового профиля — основного белка сыворотки крови альбумина и глобулинов, концентраций окисленного и модифицированного вследствие ишемии альбумина (ИМА) и показателя нитрозативного стресса 3-нитротирозина (3-НТ) — в сыворотке крови детей с ВЗК в ремиссии и при обострении разной степени тяжести.

Материалы и методы

Обследованы 22 ребёнка в возрасте 4–18 лет с ВЗК, находившиеся на лечении в отделении гастроэнтерологии ФГАУ НМИЦ здоровья детей. Тема и дизайн работы одобрены независимым локальным этическим комитетом.

На основании педиатрических индексов активности болезни PCDAI/PUCAI (значение индекса < 10 соответствовало состоянию ремиссии, > 10 — обострению) больные были распределены на 3 группы: 1-я (n = 6) — 0–5 баллов (ремиссия); 2-я (n = 6) — 10–20 баллов (среднетяжёлая степень); 3-я (n = 10) — 25–65 баллов (тяжёлая стадия обострения ВЗК). До проведения анализа образцы сыворотки крови больных хранились при температуре –70ºС.

Электрофоретическое разделение белков крови проводили на приборе «Hydrases 2 Scan Focusing» («Sebia») в 10 мкл сыворотки. Проводили сравнительную оценку фракций альбумина и глобулинов.

Фракции глобулинов представлены следующими белками:

- альфа-1 фракция: антитрипсин (блокирует протеолитические ферменты); кислый гликопротеин (способствует фибриллогенезу); липопротеины (отвечают за доставку липидов к другим клеткам); белки (способствуют транспорту гормонов кортизола и тироксина);
- альфа-2 фракция: макроглобулин (активизирует защитные процессы организма при инфекционных и воспалительных поражениях); гаптоглобин (соединяется с гемоглобином); церулоплазмин

(связывает ионы меди, нейтрализует свободные радикалы и является окислительным ферментом для витамина С и адреналина); липопротеины (обеспечивают перемещение жиров);
- бета-1 фракция: трансферрин (обеспечивает перемещение железа); гемопексин (препятствует потере железа, связывает гемоглобин, миоглобин, каталазу и доставляет их в печень, где происходит распад гема и связывание железа с ферритином);
- бета-2 фракция: комплемент (участвует в иммунном ответе); бета-липопротеины (перемещают фосфолипиды и холестерин); некоторые иммуноглобулины (обеспечивают иммунный ответ);
- гамма-фракция: иммуноглобулины разных классов (A, M, E, G), которые являются антителами и отвечают за местный и общий иммунитет организма [3–5].

Рассчитывали индекс отношения альбумин/глобулины.

Содержание ИМА определяли с помощью микроколориметрического метода, разработанного D. Bar-Or и соавт. на основе измерения несвязанного с белком кобальта после инкубации с сывороткой крови [3]. В лунку плейта добавляли 40 мкл сыворотки + 10 мкл 0,1% $CoCl_2$; осторожно перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 10 мин. В качестве восстанавливающего вещества, дающего окраску, добавляли 10 мкл дитиотреитола в концентрации 1,5 мг/мл. Через 2 мин добавляли 200 мкл 0,9% NaCl, далее измеряли оптическую плотность при 470 нм с помощью планшетного спектрофотометра «Clariostar» («BMG»). Конечный результат представлял разницу между опытным и контрольным образцами сыворотки без добавления дитиотреитола (в единицах оптического поглощения).

Содержание 3-НТ в сыворотке крови оценивали с помощью иммуноферментного метода («Hycult Biotech»).

Полученные данные обработаны статистически с использованием программы «Prizm 8.1». Графические данные представлены в виде среднего и ошибки среднего и индивидуальных значений для каждого параметра. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Во всех группах детей с ВЗК содержание альбумина было ниже нижней границы нормы (60%), при этом максимальное снижение уровня альбумина наблюдалось при тяжёлом течении ВЗК (25–65 баллов). Напротив, содержание ИМА у детей этой группы оказалось максимально высоким (**рис. 1**).

Наибольшие изменения в содержании глобулинов наблюдались во фракциях альфа-1 и альфа-2, представляющих собой белки острой фазы. Чем тяжелее ВЗК, тем больше увеличивалось содержание белков острой фазы (**рис. 2**). В отличие от фракций альфа-1, -2, содержание белков фракций бета-1 и -2 у всех пациентов в группах 0–5 и 10–20 баллов с ВЗК не превышало верхнюю границу нормы. В группе с тяжёлым ВЗК у 2 больных отмечено превышение верхней границы. Содержание белков гамма-фракции имело тенденцию к увеличению у детей с ВЗК средней тяжестью и тяжёлым. Практически у всех детей индекс альбумин/глобулины был ниже нижних границ нормальных величин, причём самым низким — у детей с тяжёлым течением ВЗК.

У всех детей с ВЗК в сыворотке крови обнаруживался отсутствующий в норме 3-НТ. Самое значительное увеличение концентраций 3-НТ выявлено у детей с тяжёлым ВЗК (25–65 баллов) (**рис. 3**).

Обсуждение

Альбумин является основным белком крови и выполняет важные функции: онкотическую (поддерживает коллоидно-осмотическое давление), транспортную, антиоксидантную [4]. Изменение структуры альбумина приводит к нарушению его транспортных свойств и к изменению процессов связывания этого основного белка сыворотки крови с металлами. Известно также, что альбумин участвует в связывании таких соединений, как билирубин, жирные кислоты, соли жёлчных кислот, липидные гормоны и некоторые лекарственные вещества (антибиотики, сульфаниламиды и др.) [5]. Изменения структуры альбумина связаны с посттрансляционными модификациями/изменениями (окисление, гликирование,

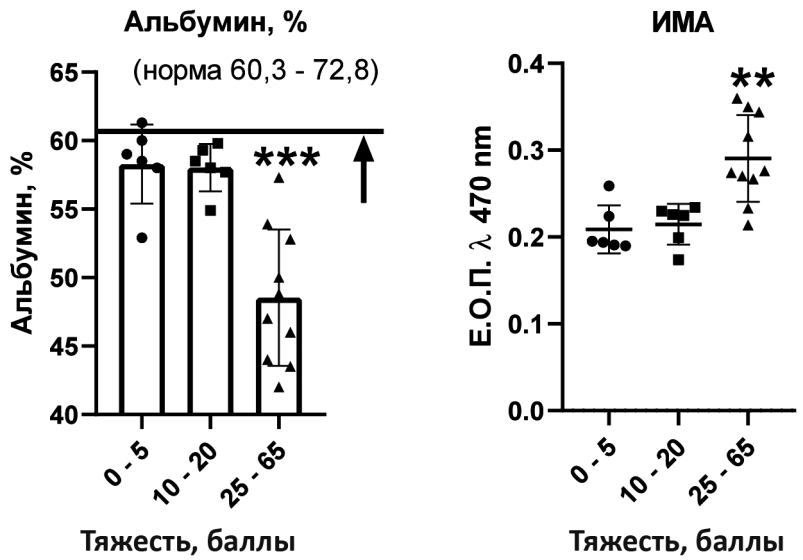

Рис. 1. Содержание альбумина и ИМА в сыворотке крови детей с ВЗК разной тяжести.

Стрелка, направленная вверх, указывает на верхнюю границу нормы. Для альбумина: ***p = 0,0007 между группами 0–5 и 25–65 баллов; ***p = 0,0005 между группами 10–20 и 25–65 баллов. Для ИМА: **p = 0,0027 между группами 0–5 и 25–65 баллов; **p = 0,0039 между группами 10–20 и 25–65 баллов. Различия между группами 0–5 и 10–20 недостоверны.

Fig. 1. The content of albumin and ischemia-modified albumin (IMA) in the blood serum of children with varying severity of IBD: an arrow pointing upwards indicates the upper limit of the norm. For albumin: ***p = 0.0007 between groups 0–5 and 25–65 points; ***p = 0.0005 between groups 10–20 and 25–65 points. For IMA: **p = 0.0027 between groups 0–5 and 25–65 points; **p = 0.0039 between groups 10–20 and 25–65 points. Differences between groups 0–5 and 10–20 are not significant, $p > 0.05$.

карбамилирование, нитрозилирование, гуанилирование, димеризация и др.) [6]. В этих процессах ведущее место занимают оксидативный и нитрозативный стрессы [4, 7, 8]. При гипоксии/ишемии, воспалительных процессах, активации иммунных и аутоиммунных реакций в крови начинают продуцироваться новые варианты альбумина, например, ИМА и нитроальбумин [9–11]. Поскольку период полураспада альбумина человека составляет приблизительно 2–3 нед, уровень ИМА отражает как интенсивность процессов воздействия активных форм азота и кислорода, так и уровень кислотности в тканях, что представляет аналогию взаимосвязи между концентрациями глюкозы и гликированного гемоглобина в крови [12].

Уровень ИМА и продукты нитрозативного стресса можно рассматривать как «общий знаменатель» патологических процессов, протекающих на фоне гипоксии/ишемии, воспаления и развития аутоиммунных реакций. Оценка содержания ИМА основывается на данных снижения связывания N-концевого аминокислотного участка альбумина с двухвалентными металлами (Co^{2+}, Cu^{2+}, Ni^{2+}) [13, 14]. N-концевая последовательность A (Asp1-Ala2-His3-Lys4) очень чувствительна к биохимическим изменениям, вызываемым окислительным стрессом, и особенно к увеличению в крови и тканях реактивных форм кислорода (H_2O_2, $O_2^{\bullet}$, $OH^{\bullet}$) и NO [15]. Эти радикалы могут повреждать структуру альбумина, вызывая удаление 2 или 3 N-концевых аминокислот, способствуя высвобождению в кровь ионов металлов. Содержание ионов металлов (меди и железа) увеличивается в крови в несколько раз после ишемии сердца во время реперфузии [16]. Причём, чем дольше длилась ишемия сердца, тем большее повышение концентрации ионов металлов наблюдалось при реперфузии. Эти данные, полученные ещё до внедрения методов определения ИМА, подтверждают механизм образования ИМА при ишемии, т.к. именно во время реперфузии возникают условия одновременной активации оксидативного и нитрозативного стресса, способствующие образованию повреждающих N-концевой участок альбумина свободных радикалов, вследствие чего альбумин теряет способность связывать металлы [16].

Во всех группах обследованных нами детей с ВЗК содержание альбумина оказывалось ниже нижней границы нормы (60%), при этом максимальное снижение основного сывороточного белка наблюдалось при тяжёлом течении ВЗК. Напротив, содержание ИМА у детей с тяжёлым течением ВЗК было максимально высоким. Наибольшие изменения содержания глобулинов наблюдались во фракциях альфа-1 и альфа-2, представляющих собой белки острой фазы. Такие показатели характерны для выраженного воспаления, что и наблюдается при обострении у детей с тяжёлым ВЗК. Практически у всех обследованных нами детей с ВЗК в ремиссии и при обострении содержание белков во фракциях бета-1 было ниже верхней границы, т.е. отсутствовало компенсационное повышение белков, свя-

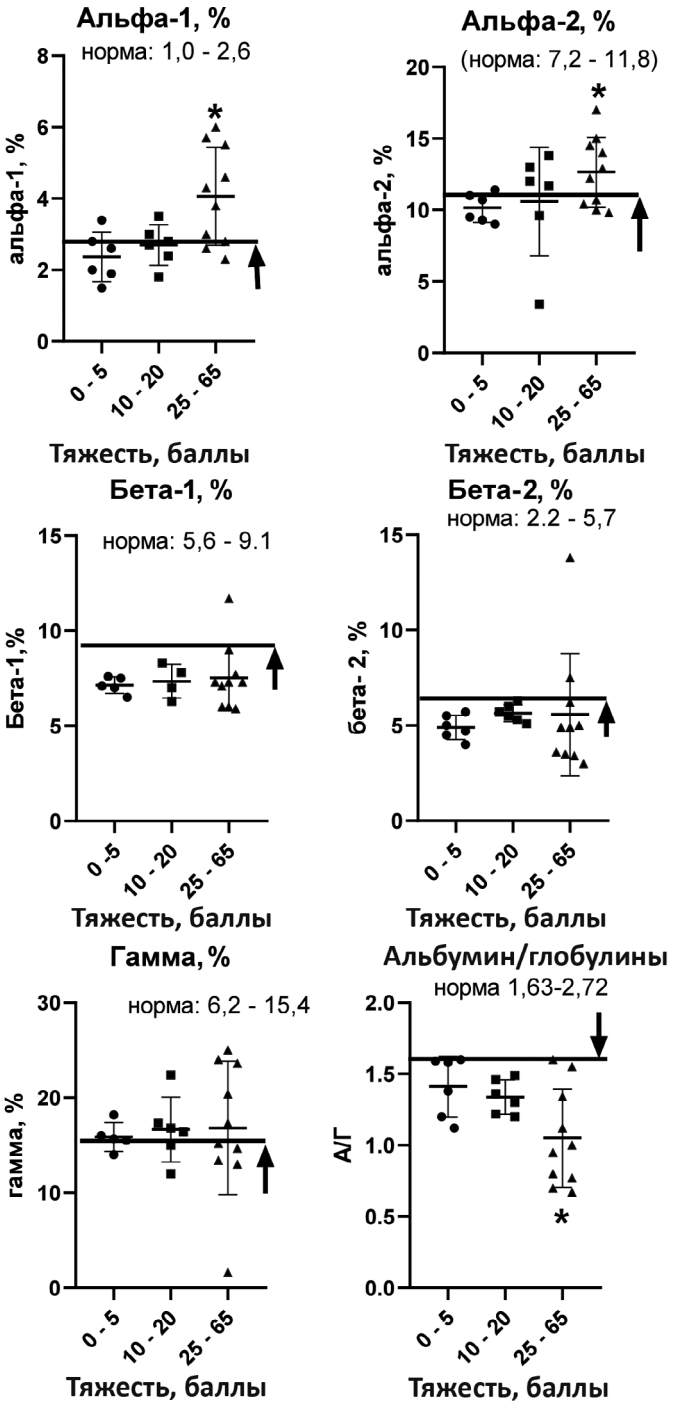

Рис. 2. Содержание фракций глобулинов и соотношение альбумин/глобулины в сыворотке крови детей с ВЗК разной тяжести.

Стрелка вверх указывает на верхнюю границу нормы, стрелка вниз — на нижнюю границу нормы. Для фракции альфа-1: *p = 0,014 между группами 0–5 и 25–65 баллов и *p = 0,038 между группами 10–20 и 25–65 баллов. Для фракции альфа-2: *p = 0,033 между группами 0–5 и 25–65 баллов и $p > 0,05$ между группами 10–20 и 25–65 баллов. Для соотношения альбумин/глобулины: *p = 0,036 между группами 0–5 и 25–65 баллов.

Fig. 2. The content of globulin fractions in % and the index albumin/globulins (A/G) in the blood serum of children with varying severity of IBD

The up arrow indicates the upper limit of the norm, the down arrow indicates the lower limit of the norm. For alpha-1 fraction: *p = 0.014 between groups 0–5 and 25–65 points and *p = 0.038 between groups 10–20 and 25–65 points. For alpha-2 fraction: *p = 0.033 between groups 0–5 and 25–65 points and $p > 0.05$ between groups 10–20 and 25–65 points. For A/G: *p = 0.036 between groups 0–5 and 25–65 points.

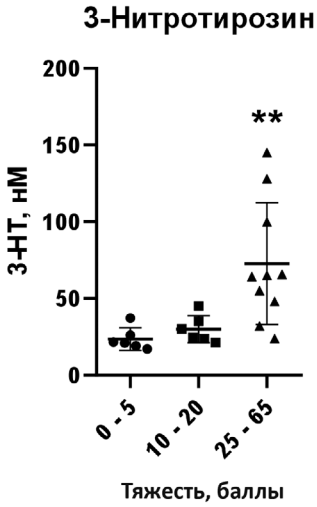

Рис. 3. Содержание 3-НТ в сыворотке крови детей с ВЗК разной тяжести.

**p = 0,0017 между группами 0–5 и 25–65 баллов; **p = 0,0042 между группами 10–20 и 25–65 баллов.

Fig. 3. The content of nitrotyrosine (3-HT) in the blood serum of children with varying severity of IBD.

**p = 0.0017 between groups 0–5 points and 25–65 points and **p = 0.0042 between groups 10–20 points and 25–65 points.

занных с обменом железа. Нужно учитывать, что дети с ВЗК подвержены риску развития дефицита питательных веществ, особенно из-за уменьшения потребления, ограничительных диет, нарушения всасывания и чрезмерной потери питательных веществ. При обследовании детей в возрасте до 17 лет с ВЗК установлен существенный дефицит в крови железа, ферритина, цинка, витаминов D, A, E, B_{12}, селена, меди и фолиевой кислоты [17]. Учитывая выявленное нами снижение уровня альбумина, обладающего множеством функций, а также возрастание содержания ИМА в стадии тяжёлого обострения ВЗК, указанный дефицит микроэлементов и витаминов может быть связан с потерей некоторых свойств альбумина вследствие его модификаций [4, 18]. Как следует из представленных данных, индекс альбумин/глобулины был снижен практически у всех пациентов с ВЗК, но самое значительное его снижение определено среди больных с тяжёлым обострением ВЗК (25–65 баллов). Выявленная нами тенденция к повышению гамма-фракции белков при обострении ВЗК может свидетельствовать о повышении продукции антител и отражать аутоиммунный ответ при тяжёлых формах ВЗК.

Сывороточный 3-НТ является маркером нитрозативного стресса и образуется вследствие окисления тирозина высокореактивными производными NO: пероксинитритом и диоксидом азота [19]. У здоровых людей 3-НТ в крови отсутствует или находится в следовых количествах. Обнаружение 3-НТ у больных связано с риском развития опасных для жизни дегенеративных форм патологии, таких как сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, почечная недостаточность и рак [20, 21]. Однако сообщалось, что 3-НТ является также высокочувствительным маркером в ответ на кратковременное воздействие многих факторов, связанных с развитием воспаления: нездорового питания, загрязнения окружающей среды, эффектов токсических веществ, наркотиков и даже психосоциального стресса [22]. Данные о содержании 3-НТ у больных с ВЗК в литературе отсутствуют. Мы впервые выявили наличие 3-НТ в крови практически у всех детей с ВЗК. В нашей работе максимальные значения 3-НТ отмечены при тяжёлых ВЗК, что говорит о том, что пациенты при тяжёлом обострении подвергаются значительной интоксикации свободно-радикальными соединениями NO/NO_2. Ранее у детей с черепно-мозговой травмой и гипоксией мозга мы обнаружили появление 3-НТ, сопровождающееся повышением содержания NO и уровней аутоантител к рецепторам глутамата (GluRc) в крови, причём гиперстимуляция GluRc в значительной степени была обусловлена повышением концентрации NO [23, 24]. Как известно, GluRc являются центральными рецепторами в головном мозге, при этом они обнаружены также в лимфоцитах [25]. В эксперименте по изучению влияния воздействия NO-генерирующих соединений на уровень АТФ в лимфоцитах показано, что в больших концентрациях NO приводит к снижению уровня внутриклеточной АТФ и увеличению — внеклеточной, что сопровождается повышением содержания 3-НТ в крови [26]. В аналогичных нашим исследованиям группах пациентов с ВЗК установлено, что с ростом тяжести ВЗК снижается активность АТФазы в CD39 Т-лимфоцитах, что может приводить к накоплению внеклеточной АТФ и её токсическому воздействию на лимфоциты через сигналлинг DAMPs (damage associated molecular partens) [27]. Можно полагать, что подобные изменения биохимических процессов способствуют развитию аутоиммунных реакций при ВЗК у детей.

В настоящее время установлена взаимосвязь ВЗК с развитием нарушений в головном мозге [28]. Показано развитие депрессивных состояний при ВЗК у больных, а также нарушение их когнитивных функций при повреждении желудочно-кишечного тракта [29, 30]. Эти данные, наряду с установленным нами увеличением концентрации 3-НТ в крови у детей с ВЗК, являются основанием для предположения о вовлечении в патогенез ВЗК рецепторов глутамата, которые обеспечивают взаимосвязь кишечник–мозг при этих аутоиммунных воспалительных заболеваниях [28]. Проведённый нами ранее анализ содержания аутоантител к GluRc показал, что у большинства детей с ЯК и БК уровень аутоантител к NMDA GluRc значительно превышает нормальные значения для здоровых детей. При норме аутоантител < 1,5 нг/мл у детей с обострением ВЗК и индексами (10–30) баллов содержание аутоантител достигало 9,0 нг/мл. Подтверждением повышения аутоантител к NMDA GluRc служат полученные нами данные об увеличении продукции гамма-фракции белков, включающей иммуноглобулины класса A, M и G у детей с обострением ВЗК.

Таким образом, установленные нами закономерности свидетельствуют о модификациях белков сыворотки крови и наличии оксидативного и нитрозативного стресса у детей с тяжёлыми формами ВЗК. В связи с тем что подобные изменения характерны для гипоксических повреждений мозга и гиперстимуляции GluRc нейронов, высказано предположение о связи показателей оксидативного и нитрозативного стресса у детей с ВЗК с возможным развитием нарушений в мозге через активацию NMDA GluRc.

Литература

(п.п. 1–25; 28–30 см. References)

26. Закиров Р.Ш., Сорокина Е.Г., Карасёва О.В., Семёнова Ж.А., Петричук С.В., Рошаль Л.М. и др. Функциональное состояние митохондрий лимфоцитов периферической крови при черепно-мозговой травме у детей. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70(6): 710–7. https://doi.org/10.15690/vramn568 https://elibrary.ru/vdldbz
27. Радыгина Т.В., Сорокина Е.Г., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Курбатова О.В., Потапов А.С. и др. Оценка функциональной активности эктонуклеотидазы CD39 в регуляторных Т-клетках у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Медицинская иммунология*. 2023; 25(2): 415–22. https://doi.org/10.15789/10.15789/1563-0625-EOT-2616 https://elibrary.ru/eyigyk

References

1. Wagatsuma K., Yokoyama Y., Nakase H. Role of biomarkers in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Life (Basel)*. 2021; 11(12): 1375. https://doi.org/10.3390/life11121375
2. Singh S., Ananthakrishnan A.N., Nguyen N.H., Cohen B.L., Velayos F.S., Weiss J.M., et al. AGA clinical practice guideline on the role of biomarkers for the management of ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2023; 164(3): 344–72. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.12.007
3. Bar-Or D., Lau E., Winkler J.V. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J. Emerg. Med*. 2000; 19(4): 311–5. https://doi.org/10.1016/s0736-4679(00)00255-9
4. Shevtsova A., Gordiienko I., Tkachenko V., Ushakova G. Ischemia-modified albumin: origins and clinical implications. *Dis. Markers*. 2021; 2021: 9945424. https://doi.org/10.1155/2021/9945424
5. Lee P., Wu X. Review: modifications of human serum albumin and their binding effect. *Curr. Pharm. Des*. 2015; 21(14): 1862–5. https://doi.org/10.2174/1381612821666150302115025
6. Watanabe H., Imafuku T., Otagiri M., Maruyama T. Clinical implications associated with the posttranslational modification-induced functional impairment of albumin in oxidative stress-related diseases. *J. Pharm. Sci.* 2017; 106(9): 2195–203. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.03.002
7. Jena I., Nayak S.R., Behera S., Singh B., Ray S., Jena D., et al. Evaluation of ischemia modified albumin, oxidative stress, and antioxidant status in acute ischemic stroke patients. *J. Nat. Sci. Biol. Med*. 2017; 8(1): 110–3. https://doi.org/10.4103/0976-9668.198346
8. Encinas J.M., Serrano J., Bentura M.L., Castro-Blanco S., Fernández A.P., Rodrigo J. Nitric oxide system and protein nitration are modified by an acute hypobaric hypoxia in the adult rat hippocampus. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2003; 62(8): 863–77. https://doi.org/10.1093/jnen/62.8.863
9. Menon B., Ramalingam K., Krishna V. Study of ischemia modified albumin as a biomarker in acute ischaemic stroke. *Ann. Neurosci*. 2018; 25(4): 187–90. https://doi.org/10.1159/000488188
10. Okda M.A., Kabany R.A.E., Soliman H.S., Kholy M.S.E. Ischemia-modified albumin for evaluating severity and predicting prognosis in patients with acute cerebrovascular disease. *Menoufia Med. J.* 2020; 33(3): 1072–6. https://doi.org/10.4103/mmj.mmj_65_19
11. Wayenberg J.L., Ransy V., Vermeylen D., Damis E., Bottari S.P. Nitrated plasma albumin as a marker of nitrative stress and neonatal encephalopathy in perinatal asphyxia. *Free Radical Biol. Med*. 2009; 47(7): 975–82. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.003
12. Gulpamuk B., Tekin K., Sonmez K., Inanc M., Neselioglu S., Erel O., et al. The significance of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in patients with different stages of diabetes mellitus. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 2018; 78(1-2): 136–42. https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1422540
13. Bal W., Sokołowska M., Kurowska E., Faller P. Binding of transition metal ions to albumin: sites, affinities and rates. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1830(12): 5444–55. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.06.018
14. Christenson R.H., Duh S.H., Sanhai W.R., Wu A.H., Holtman V., Painter P., et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin. Chem*. 2001; 47(3): 464–70.
15. Kundaktepe B.P., Sozer V., Durmus S., Kocael P.C., Kundaktepe F.O., Papila C., et al. The evaluation of oxidative stress parameters in breast and colon cancer. *Medicine*. 2021; 100(11): e25104. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000025104
16. Berenshtein E., Mayer B., Goldberg C., Kitrossky N., Chevion M. Patterns of mobilization of copper and iron following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *J. Mol. Cell Cardiol*. 1997; 29(11): 3025–34. https://doi.org/10.1006/jmcc.1997.0535
17. Rempel J., Grover K., El-Matary W. Micronutrient deficiencies and anemia in children with inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2021; 13(1): 236. https://doi.org/10.3390/nu13010236
18. Lee E., Eom J.E., Jeon K.H., Kim T.H., Kim E., Jhon G.J., et al. Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. *J. Pharm. Biomed. Anal*. 2014; 91: 17–23. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.12.003
19. Darwish R.S., Amiridze N., Aarabi B. Nitrotyrosine as an oxidative stress marker: evidence for involvement in neurologic outcome in human traumatic brain injury. *J. Trauma.* 2007; 63(2): 439–42. https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318069178a
20. Felipo V., Urios A., Valero P., Sánchez M., Serra M.A., Pareja I., et al. Serum nitrotyrosine and psychometric tests as indicators of impaired fitness to drive in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *Liver. Int.* 2013; 33(10): 1478–89. https://doi.org/10.1111/liv.12206
21. Sun Y.C., Chang P.Y., Tsao K.C., Wu T.L., Sun C.F., Wu L.L., et al. Establishment of a sandwich ELISA using commercial antibody for plasma or serum 3-nitrotyrosine (3NT). Elevation in inflammatory diseases and complementary between 3NT and myeloperoxidase. *Clin. Chim. Acta*. 2007; 378(1-2): 175–80. https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.11.014
22. Wu L.L., Wu J.T. Serum 3-Nitrotyrosine may be elevated with the exposure to acute inflammatory risk factors such as unhealthy diet, pollutant, drug and psychosocial stress. *J. Biomed. Lab. Sci.* 2007; 19(4): 113–6.
23. Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Reutov V.P., Arsenieva E.N., Karaseva O.V., Fisenko A.P., et al. Brain biomarkers in children after mild and severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir. Suppl*. 2021; 131: 103–7. https://doi.org/10.1007/978-3-030-59436-7_22
24. Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Bazarnaya N.A., Meshcheryakov S.V., Reutov V.P., Goryunova A.V., et al. Autoantibodies to glutamate receptors and products of nitric oxide metabolism in serum in children in the acute phase of craniocerebral trauma. *Neurosci. Behav. Physiol*. 2009; 39(4): 329–34. https://doi.org/10.1007/s11055-009-9147-1
25. Lombardi G., Dianzani C., Miglio G., Canonico P.L., Fantozzi R. Characterization of ionotropic glutamate receptors in human lymphocytes. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 133(6): 936–44. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704134
26. Zakirov R.Sh., Sorokina E.G., Karaseva O.V., Semenova Zh.A., Petrichuk S.V., Roshal' L.M., et al. Functional state of mitochondria of peripheral blood lymphocytes in children with traumatic brain injury. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2015; 70(6): 710–7. https://doi.org/10.15690/vramn568 https://elibrary.ru/vdldbz (in Russian)
27. Radygina T.V., Sorokina E.G., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Potapov A.S., et al. Evaluation of the functional activity of CD39 ectonucleotidase in regulatory T cells in children with inflammatory bowel diseases. *Meditsinskaya immunologiya.* 2023; 25(2): 415–22. https://doi.org/10.15789/10.15789/1563-0625-EOT-2616 https://elibrary.ru/eyigyk (in Russian)
28. Reutov V.P., Sorokina E.G. Causal relationship between physiological and pathological processes in the brain and in the gastrointestinal tract: the brain-intestine axis. *Biophys. (Oxf.).* 2022; 67(6): 972–86. https://doi.org/10.1134/S0006350922060197
29. Facanali C.B.G., Sobrado Junior C.W., Fraguas Junior R., Facanali Junior M.R., Boarini L.R., Sobrado L.F., et al. The relationship of major depressive disorder with Crohn's disease activity. *Clinics (San Paulo)*. 2023; 78: 100188. https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2023.100188
30. Clarke G., Kennedy P.J., Groeger J.A., Quigley E.M., Shanahan F., Cryan J.F., et al. Impaired cognitive function in Crohn's disease: Relationship to disease activity. *Brain Behav. Immun. Health*. 2020; 5: 100093. https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100093

Сведения об авторах:

Радыгина Татьяна Вячеславовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, radigina@mail.ru; ***Реутов Валентин Палладиевич,*** доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. функциональной нейроцитологии ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН»; ***Бакаева Занда Валерьевна,*** канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. нейробиологии и основ развития мозга ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, bakaeva_z@mail.ru; ***Афанасьева Софья Анатольевна,*** лаборант-исследователь, лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, afsonia11@yandex.ru; ***Петричук Светлана Валентиновна,*** доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр., лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, cito@list.ru; ***Потапов Александр Сергеевич,*** доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр., лаб. научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии, зав. гастроэнтерологическим отд-нием с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, potapov@nczd.ru; ***Смирнов Иван Евгеньевич,*** доктор мед. наук, проф., нач. методического отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, smirnov@nczd.ru