

РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА В РАЗВИТИИ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Мысливец М. Г. (*marynadok@gmail.com*), Наумов А. В. (*av_naumov@mail.ru*),
Парамонова Н. С. (*pulmon@bk.ru*)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Цель: на основе анализа современных научных публикаций по проблеме ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) определить роль гомоцистеина в патогенезе данного заболевания и поддержании хронического воспаления путем активации оксидантного стресса, влияния на процессы цитруллинирования и карбомилирования белков.

Результаты. Роль гомоцистеина в патогенезе данного заболевания связана с поддержанием хронического воспаления путем активации оксидантного стресса, влияния на процессы цитруллинирования и карбомилирования белков.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, гомоцистеин, дети.

Заболевания суставов представляют собой серьезную медико-социальную проблему в связи с распространенностью, трудностью диагностики, быстрым прогрессированием, ранней инвалидизацией пациентов. Согласно эпидемиологическим данным ВОЗ, более 4% населения Земли имеют патологию суставов и позвоночника [1]. Среди заболеваний суставов у детей важное место занимает ювенильный ревматоидный артрит. ЮРА встречается со средней частотой 1-4 случая на 1000 детей, распространенность заболевания в детской популяции составляет от 0,028 до 0,8% [21]. По данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь, частота ЮРА – 29,7 случаев на 100 000 детского населения, на диспансерном учете кардиоревматологической службы находится 527 пациентов [1].

ЮРА – аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим синовиальным воспалением, ведущее к эрозивному разрушению суставов, развивающееся у детей до 16-летнего возраста [21]. Показано, что генетическая предрасположенность и факторы окружающей среды являются пусковым механизмом ошибочного иммунного ответа [21].

Роль факторов генетической предрасположенности ЮРА определяется генами «кандидатами», ответственными за формирование предрасположенности к заболеванию, среди них: HLA (человеческий лейкоцитарный антиген) и RPN22/LYP (протеинтирозинфосфатаза 22/лимфоидная тирозинфосфатаза (Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22/lymphoid tyrosine phosphatase)). В частности, антигены гистосовместимости HLA-A2, HLA-B12, HLA-B40, HLA-B27, HLA-DRB1*11 и HLA-DRB1*08 ассоциированы с олигоартикулярным вариантом ЮРА; а HLA-DR4 – с полиартритами, позитивными по RF (ревмофактор), как у взрослых [1, 10, 21].

В литературе обсуждается также роль системы микроРНК (micro ribonucleic acid (microRNA)) в развитии аутоиммунного воспалительного процесса и ЮРА. МикроРНК – малые некодирующие РНК, контролирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне [27]. При ге-

нерации воспалительного ответа моноциты и дендритные клетки (ДК) распознают патоген-ассоциированные молекулярные структуры посредством TLR-рецепторов (Toll-like receptors). Происходит активация ядерного фактора транскрипции NF- κ B, регулирующего экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β) [5], провоспалительных ферментов (iNOS, COX-2) и участвующего в регуляции адаптивного иммунного ответа. Все данные этапы регулируются microRNA (microRNA-155, -146a, -326, -21, -181). Сравнительное исследование экспрессии microRNA в резидентных клетках у пациентов с РА выявило снижение экспрессии microRNA -214, -146a и повышение microRNA-23b, microRNA-30a-5p [27].

Основой патохимических реакций в развитии ЮРА являются: оксидантный стресс, аутоиммунные реакции, дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами, хроническое воспаление, гипоксия и факторы, влияющие на эти процессы [21, 29].

Центральным звеном иммунопатологических механизмов ЮРА является дисбаланс между активностью различных субпопуляций CD4+ – лимфоцитов, избыточный синтез провоспалительных цитокинов (ПВЦ): IL-2, IL-17, IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 [21, 24, 29]. Установлена фундаментальная роль субпопуляции Th17-клеток, синтезирующих IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22 в иммунопатогенезе ЮРА [12]. Под влиянием ПВЦ CD4+ регуляторные лимфоциты трансформируются в Th17 клетки, нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки приобретают способность синтезировать IL-17A. Патогенетические эффекты IL-17A связаны с усилением экспрессии ПВЦ, синтеза матриксных металлопротеиназ, дифференцировки остеокластов [21]. Иммуновоспалительные процессы потенцируются оксидантным, нитрозантным стрессом и усугубляют деструкцию синовиальной ткани [23, 28]. Гиперпродукция эндотелиального фактора роста сосудов лежит в основе неангиогенеза и повреждения синовиальной оболочки сустава и хряща [16, 21, 25], а повышение активности TNF- α способствует интенсивной выработке свободных форм кислорода [11].

Важнейшим этапом для инициации аутоиммунных процессов при ЮРА являются цитруллинирование и карбомилирование белков синовиальной ткани [24]. Цитруллинирование – посттрансляционное превращение остатков Arg в цитруллин (фермент пептидил-аргинин-дезимидаза (Peptidyl arginine deiminase (PAD))). Высокая активность PAD в суставной жидкости при ревматоидном артрите способствует цитруллинированию синовиальных белков [9, 24].

В норме протеинтирозин фосфатаза человека (PTPN22) ингибирует PAD и защищает белки от цитруллинирования. В случае мутации в гене PTPN22 происходит активация PAD, цитруллинирование белков и развитие аутоиммунного ответа [10]. Цитруллинированные пептиды (ЦП), связанные с молекулами HLA-DR4 на антигенпрезентирующих клетках, активируют Т-лимфоциты, которые в свою очередь инициируют продукцию антител АСРА (anti-citrullinated protein antibodies) – специфических маркеров ревматоидного артрита [21]. Антитела имеют предикторную (определяются до клинического проявления) и прогностическую роль (ассоциированы с более эрозивными и тяжелыми по течению формами артритов). Известно свыше 100 вариантов аутоантител, способных связываться с ЦП [9].

Карбомилирование – процесс превращения остатков лизина в гомоцитруллин, в котором принимает участие миелопероксидаза, присоединяя мочевины к остатку Lys в присутствии цианата. Это важный показатель, т.к. антитела к гомоцитруллинированным пептидам (ГП) находят как при АСРА-позитивных, так и при АСРА-негативных формах ревматоидного артрита. В последнем случае это ассоциировано с наличием более эрозивной формы артрита [24]. Подобно АСРА и ревмофактору, антитела к ГП обнаруживаются ещё в доклинической стадии ЮРА, что подтверждает их предикторную роль. Стоит отметить, что курение потенцирует процесс карбомилирования [24].

К патохимическим факторам развития ЮРА относят повышение концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП) – Zn²⁺- и Ca²⁺-зависимых эндопептидаз, что приводит к разрушению коллагенового матрикса суставного хряща (ММП-2 и ММП-9 фрагментируют гиалуроновую кислоту, хондроитин сульфат), резорбции кости остеокластами, проникновению иммунных клеток в очаг воспаления [5, 16, 21, 25]. Провоспалительные факторы и оксидантный стресс стимулируют синтез ММП антигенпрезентирующими клетками (АПК), хондроцитами и синовиоцитами.

Факторами, предрасполагающими к развитию ЮРА, являются: вирусная/вирусно-бактериальная инфекции (онкорнавирусы, ретровирусы, цитомегаловирусы, вирус Эпштейна-Барр, хламидии, микоплазмы, иерсинии и т.д.) [1, 21]. Триггерное значение имеют травмы суставов, инсоляция и переохлаждение, хронические психоэмоциональные стрессы, неблагоприятная экологическая среда. Одним из факторов, усугубляющих патохимические реакции развития ЮРА, по нашему мнению, является гомоцистеин (Hcy). Повышенные концентрации Hcy выше пороговых величин (HHcy) потенцируют оксидантный, нитрозантный стресс и стресс эндоплазматической сети, активируют провоспалительные факторы, влияют на синтез и биодоступность NO [5]. При гипергомоцистеинемии (HHcy) усиливается экспрессия металлопротеиназы – 9 митохондриального матрикса, которая контролирует качество соединительной ткани (соотношение коллаген/эластин) [2, 5, 8, 11]. Присутствующее в тканях производное гомоцистеина – тиолактон гомоцистеина (HcyT) – ингибирует активность лизин оксидазы – ключевого фермента посттрансляционной модификации соединительной ткани, что приводит к нарушению ее структуры [5].

Общая характеристика гомоцистеина. Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, которая не входит в состав белков, обладает цито- и нейротоксичностью, является промежуточным соединением метаболизма метионина в процессах трансметилирования (формирование эпигенома, трансметилирование белков, синтез нейромедиаторов) [5]. Hcy служит предшественником внутриклеточного цистеина (Cys) – фактора, лимитирующего скорость синтеза эндогенного антиоксиданта клеток – глутатиона (GSH, γ -глутамил-цистеинил-глицина) [5]. Hcy не накапливается в клетке, быстро метаболизируется путём: а) реметилирования в метионин (метионин синтаза (B9-, B12-, Cu – зависимый фермент); бетаин-гомоцистеин S-метилтрансфераза; бетаин-гомоцистеин S-метилтрансфераза -2 – витамин U зависимый фермент) – метаболизируется 25% Hcy; б) транссульфурирования с образованием цистеина (Cys) и эндогенного сероводорода (H₂S) (ферменты – цистатионин- β -синтаза, цистатионаза, (B6 – зависимые)) – метаболизируется ~ 75% внутриклеточного Hcy [5].

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖК) установлено, что средний уровень Hcy плазмы крови у здоровых людей ~4,8-7,6 мкмоль/л [26], у детей и подростков – ~5,0 мкмоль/л [3, 5]. Однако в пубертатном периоде уровень гомоцистеина увеличивается до 6,0-7,0 мкмоль/л [5]. Содержание Hcy в плазме крови колеблется в связи с возрастом, полом, качеством питания, генетическими особенностями [5, 28].

Основные причины HHcy – снижение метаболизма Hcy (генетически детерминированное снижение активности ферментов метионин-синтазы, N5,10-метилен-тетрагидрофолат редуктазы, цистатионин- β -синтаза, бетаин-гомоцистеин S-метилтрансфераза [5, 11]) и/или дефицит кофакторов этих ферментов (витаминов B2, B6, B9, B12, недостаток Zn²⁺ и Cu²⁺) [5, 18]; системные воспалительные заболевания [2, 3, 7, 14], прием лекарственных препаратов, в том числе цитостатиков [16, 20, 27]. HHcy наблюдается при аутоиммунных процессах [28, 29], сердечно-сосудистых заболеваниях [2, 20], почечной

патологии [2, 3], врожденных пороках развития плода [5].

Гипергомоцистеинемия и дисфункция эндотелия

Оксид азота (NO) является фактором расширения сосудов, определяет регуляцию мышечного тонуса сосудистой стенки. В норме NO постоянно синтезируется эндотелиальной NO-синтазой (NOS 3) [5]. При воспалительных процессах под действием эндотоксинов, цитокинов (IL-1 и IL-2 β , IFN- γ , TNF α) и HHCy увеличивается экспрессия индуцибельной NO-синтазы (NOS 2) и синтез NO макрофагами, T-лимфоцитами, тромбоцитами [2, 14, 21], гладкомышечными клетками сосудов [5, 8]. Избыточное количество NO связывается со свободными радикалами кислорода и приводит к образованию пероксинитрита, который образует реакционную, цитотоксичную пероксиазотную кислоту [14, 23]. Hcy нарушает биодоступность NOS 3, повышает генерацию свободных радикалов кислорода и чувствительность клетки к цитотоксическому действию провоспалительных агентов [19, 23].

При повышенных концентрациях Hcy действует как прокоагулянт, изменяя сроки и объемы формирования фибринозного сгустка [6, 17]. Hcy подавляет активность флиппазы (АТФ-зависимой фосфотидилтрансферазы), которая поддерживает асимметрию мембран эндотелиоцитов. При этом на поверхности клеток (эндотелиоцитов) появляется большое количество фосфотидилсерина – активатора факторов свертывания крови [17].

Гипергомоцистеинемия и оксидантный стресс. Свободные радикалы кислорода и оксидантный стресс (ОС) играют важнейшую роль в патогенезе ЮРА (свободные радикалы кислорода определяются в синовиальной жидкости у 90% пациентов) [21, 22, 29], сахарного диабета [13], сердечно-сосудистой патологии [2], хронической болезни почек [2, 28] и т.д. Известно, что свободные радикалы кислорода стимулируют хондрорезорбцию и остеорезорбцию при артритах [5, 21, 22]. В поврежденной ткани основными источниками свободных радикалов кислорода служат ксантиноксидаза, комплексы цепи переноса электронов митохондрий, но основным источником является NAD(P)H оксидазы (Nox) макрофагов, нейтрофилов, эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток [16]. Это провоцирует перекисное окисление липидов, белков [23], ДНК [5, 23] и разрушение ткани. Избыток Hcy способствует ОС за счёт: а) подавления экспрессии и активности ферментов-антиоксидантов: супероксиддисмутаза (SOD), глутатион пероксидазы (GPx) и др., б) активации Nox, в) разобщения NO-синтазы, г) увеличения выработки прооксидантных белков митохондрий (p66Sch) [5].

HHCy вызывает в клетках процесс под названием «стресс эндоплазматической сети» – избыточное накопление незрелых полипептидов в эндоплазматическом ретикулуме [5, 16]. «Стресс эндоплазматической сети» является одним из

основных патогенных факторов при воспалительных процессах, ревматоидном артрите и остеоартритах [5, 19]. При его длительном действии происходит рост оксидантного стресса и апоптоз клеток. Особо чувствительны к этому процессу белокпродуцирующие клетки: хондроциты, остеобласты, фибробласты, лимфоциты, кардиомиоциты и др. [5, 18].

HHCy ингибирует процессы транسمетилирования и приводит к эпигенетическим изменениям. Например, HHCy способствует активации ДНК N-метилтрансферазы 3b (DNMT3b), изменяет метилирование промотора гена p66Sch и повышает экспрессию этого прооксидантного белка [5]. В свою очередь оксидантный стресс повышает активность поли(аденозин 5-дифосфат рибоза) полимеразы, снижает уровень НАД и связанных с ним деацетилаз – Sirt. В результате в цитозоле накапливается активная ацетилированная форма проапоптозного белка p53 (ацетил-p53), который транспортируется в ядро и активирует экспрессию гена p66Sch. Синтезированный белок p66Sch поступает в митохондрии и активирует выработку свободных радикалов кислорода [5] – формируется своеобразный «порочный круг».

Глутатион (GSH, γ -глутамил-цистеинил-глицин) является основным клеточным низкомолекулярным антиоксидантом, концентрация которого в цитоплазме и митохондриях составляет 10-15 мМ. Он играет важную роль в детоксикации свободных радикалов кислорода, защите от перекисного окисления белков и липидов [18, 23], образовании депо оксида азота (препятствует его переходу в пероксинитрит) [5] при различных воспалительных процессах. Известно, что лимитирующим фактором синтеза GSH является Cys, который образуется в клетке в реакции транссульфурирования гомоцистеина. Поэтому нарушение этого пути и накопление Hcy служит своеобразным маркером проблем наработки GSH [4, 15, 25].

Кроме описанного выше, участие HHCy в патофизиологии ЮРА может происходить следующим образом: Hcy активирует NAD(P)H оксидазу (Nox) макрофагов, нейтрофилов, эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, увеличивает выработку H₂O₂, которая при участии миелопероксидазы преобразует тиоцианат в цианат, участвующий в реакциях карбамилрования лизина и образования гомоциструллина [24].

Подводя итоги обзора научных публикаций по проблеме ЮРА, следует отметить следующее. Во-первых, в мировой литературе имеются отдельные данные, доказывающие роль Hcy в развитии аутоиммунных процессов. Во-вторых, развитию и прогрессированию ЮРА способствуют процессы карбамилрования и цитруллинирования синовиальных белков, которые потенцируются избытком Hcy в крови. Таким образом, представляет интерес изучение Hcy как биохимического фактора с целью углубления знаний о патогенезе данного заболевания.

Литература

1. Беляева, Л. М. Болезни суставов у детей : метод. пособие / Л. М. Беляева, И. Д. Чижевская. – Минск : Д-рДизайн, 2015. – 112 с.
2. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии : монография / В. А. Снежицкий [и др.] ; под ред. В. А. Снежицкого, В. М. Пырочкина. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – 292 с.
3. Конюх, Е. А. Уровень гомоцистеина и функциональное состояние эндотелия при гломерулонефритах у детей / Е. А. Конюх // Охрана материнства и детства. – 2011. – № 2 (18). – С. 38-41.
4. Конюх, Е. А. Эффект антиоксидантной защиты при экспериментальном гломерулонефрите / Е. А. Конюх, А. В. Наумов, С. М. Зиматкин // Здоровоохранение. – 2012. – № 9. – С. 13-17.
5. Наумов, А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы : монография / А. В. Наумов. – Минск : Профессиональные издания, 2013. – 311 с.
6. С-реактивный белок / А. В. Наумов [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – № 4 (32). – С. 3-11.
7. Acute hyperhomocysteinemia induces microvascular and macrovascular endothelial dysfunction / T. N. Abahji [et al.] // Arch. Med. Res. – 2007. – Vol. 38 (4). – P. 411-416.
8. Anti-citrulline antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis : evolving concepts / A. Raptopoulou [et al.] // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2007. – Vol. 44 (4). – P. 339-363.
9. Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population : further support that PTPN22 is an autoimmunity gene / A. Hinks [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P. 1694-1699.
10. Brustolin, S. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders / S. Brustolin, R. Giugliani, T. M. Felix // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2010. – Vol. 43. – P. 1-5.
11. Circulating interferon-inducible protein IFI16 correlates with clinical and serological features in rheumatoid arthritis / A. Alunno [et al.] // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2016. – Vol. 68. – P. 440-445.
12. Doran, M. Rheumatoid arthritis and diabetes mellitus : evidence for an association? / M. Doran // J. Rheumatol. – 2007. – Vol. 34. – P. 460-462.
13. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis : a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity / G. Kerekes [et al.] // J. Rheumatol. – 2008. – Vol. 35. – P. 398-406.
14. Glowacki, R. Cross-talk between Cys34 and lysine residues in human serum albumin revealed by N-homocysteinylation / R. Glowacki, H. Jakubowski // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279 (12). – P. 10864-10871.
15. Handy, D. E. Homocysteine down regulates cellular glutathioneperoxidase (GPx1) by decreasing translation / D. E. Handy, Y. Zhang, J. Loscalzo // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280, № 16. – P. 15518-15525.
16. Homocysteine induces phosphatidylserine exposure in cardiomyocytes through inhibition of Rho kinase and flippase activity / J. A. Sipkens [et al.] // Cell Physiol. Biochem. – 2011. – Vol. 28 (1). – P. 53-62.
17. Mitochondrial DNA damage triggers mitochondrial-superoxide generation and apoptosis / C. Ricci [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2008. – Vol. 294 (2). – P. 413-422.
18. Mining literature for a comprehensive pathway analysis : A case study for retrieval of homocysteine related genes for genetic and epigenetic studies / P. Sharma [et al.] // Lipids Health Dis. – 2006. – Vol. 5. – P. 1-19.
19. Nurmohamed, M. T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis / M. T. Nurmohamed // Autoimmun. Rev. – 2009. – Vol. 8. – P. 663-667.
20. One year in review 2016 : pathogenesis of rheumatoid arthritis / E. Bellucci [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2016. – Vol. 34. – P. 793-801.
21. Osteoblast Function Is Compromised at Sites of Focal Bone Erosion in Inflammatory Arthritis / N. C. Walsh [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2009. – Vol. 24. – P. 1572.
22. Papatheodorou, L. Vascular oxidant stress and inflammation in hyperhomocysteinemia / L. Papatheodorou,
23. N. Weiss // Antioxid. Redox. Signal. – 2007. – Vol. 9, № 11. – P. 1941-1958.
24. Post-translational modifications in rheumatoid arthritis and atherosclerosis : Focus on citrullination and carbamylation / F. Spinelli [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2016. – Vol. 44. – P. 81-84.
25. Rees, M. D. Hypochlorite and superoxide radicals can act synergistically to induce fragmentation of hyaluronan and chondroitin sulfates / M. D. Rees, C. L. Hawkins, M. J. Davies // Biochem. J. – 2004. – Vol. 381. – P. 175-184.
26. The level of total plasma homocysteine in adolescents from rural area of Belarus and its correction / A. V. Naumov [et al.] // Acta Biochim. Pol. – 2009. – Vol. 56 (1/3). – P. 198.
27. The role of microRNAs in the pathogenesis of autoimmune diseases / Ji-Q. Chen [et al.] // Autoimmun. Rev. – Vol. 15 (12). – P. 1171-1180.
28. Williams, K. T. Homocysteine metabolism and its relation to health and disease / K. T. Williams, K. L. Schalinske // Biofactors. – 2010. – Vol. 36 (1). – P. 19-24.
29. Yang, X. Association of homocysteine with immunological-inflammatory and metabolic laboratory markers and factors in relation to hyperhomocysteinemia in rheumatoid arthritis / X. Yang, F. Gao, Y. Liu // Clin. Exp. Rheumatol. – 2015. – Vol. 33 (6). – P. 900-903.

References

1. Belyaeva, L. M. Bolezni sustavov u detej / L. M. Belyaeva, I. D. Chizhevskaya. – Minsk : D-rDizajn, 2015. – 112 s. (Russian)
2. Klinicheskie aspekty gipergomocisteinemii / V. A. Snezhickij [i dr.] ; pod red. V. A. Snezhickogo, V. M. Pyrochkina. – Grodno : GrGMU, 2011. – 292 s. (Russian)
3. Konyuch, E. A. Uroven gomocisteina i funkcionalnoe sostoyanie endoteliya pri glomerulonefritach u detej [Homocysteine level and functional condition of endothelium in children with glomerulonephritis] / E. A. Konyuch // Ochrana materinstva i detstva. – 2012. – № 2 (18). – S. 38-41. (Russian)
4. Konyuch, E. A. Effekt antioksidantnoy zashchity pri eksperimentalnomo glomerulonefrite [Antioxidant protection for experimental glomerulonephritis] / E. A. Konyuch, A. V. Naumov, S. M. Zimatkin // Zdravoochranenie. – 2012. – № 9. – S. 13-17. (Russian)
5. Naumov, A. V. Gomocistein. Mediko-biologicheskie problemy / A. V. Naumov. – Minsk : Professional'nye izdaniya, 2013. – 311 s. (Russian)
6. Naumov, A. V. Gomocistein v patogeneze mikro-circulyatornykh i tromboticheskikh oslozhnenij [Homocysteine in pathogenesis of microcirculatory]

- ry and thrombotic complications] / A. V. Naumov, T. N. Grinevich, V. M. Najdina // *Tromboz, gemostaz i reologija* [Tromboz, gemostaz i Reologia]. – 2012. – № 1 (49). – S. 9-19. (Russian)
7. C-reaktivnyj belok [C-reactive protein] / A. V. Naumov [i dr.] // *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. – 2010. – № 4 (32). – S. 3-11. (Russian)
 8. Acute hyperhomocysteinemia induces microvascular and macrovascular endothelial dysfunction / T. N. Abahji [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2007. – Vol. 38 (4). – P. 411-416.
 9. Anti-citrulline antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis : evolving concepts / A. Raptopoulou [et al.] // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2007. – Vol. 44 (4). – P. 339-363.
 10. Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population : further support that PTPN22 is an autoimmunity gene / A. Hinks [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 1694-1699.
 11. Brustolin, S. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders / S. Brustolin, R. Giugliani, T. M. Felix // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2010. – Vol. 43. – P. 1-5.
 12. Circulating interferon-inducible protein IFI16 correlates with clinical and serological features in rheumatoid arthritis / A. Alunno [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2016. – Vol. 68. – P. 440-445.
 13. Doran, M. Rheumatoid arthritis and diabetes mellitus : evidence for an association? / M. Doran // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 460-462.
 14. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis : a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity / G. Kerekes [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35. – P. 398-406.
 15. Glowacki, R. Cross-talk between Cys34 and lysine residues in human serum albumin revealed by N-homocysteinylation / R. Glowacki, H. Jakubowski // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279 (12). – P. 10864-10871.
 16. Handy, D. E. Homocysteine down regulates cellular glutathioneperoxidase (GPx1) by decreasing translation / D. E. Handy, Y. Zhang, J. Loscalzo // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280, № 16. – P. 15518-15525.
 17. Homocysteine induces phosphatidylserine exposure in cardiomyocytes through inhibition of Rho kinase and flippase activity / J. A. Sipkens [et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* – 2011. – Vol. 28 (1). – P. 53-62.
 18. Mitochondrial DNA damage triggers mitochondrial-superoxide generation and apoptosis / C. Ricci [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2008. – Vol. 294 (2). – P. 413-422.
 19. Mining literature for a comprehensive pathway analysis : A case study for retrieval of homocysteine related genes for genetic and epigenetic studies / P. Sharma [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2006. – Vol. 5. – P. 1-19.
 20. Nurmohamed, M. T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis / M. T. Nurmohamed // *Autoimmun. Rev.* – 2009. – Vol. 8. – P. 663-667.
 21. One year in review 2016 : pathogenesis of rheumatoid arthritis / E. Bellucci [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 793-801.
 22. Osteoblast Function Is Compromised at Sites of Focal Bone Erosion in Inflammatory Arthritis / N. C. Walsh [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1572.
 23. Papatheodorou, L. Vascular oxidant stress and inflammation in hyperhomocysteinemia / L. Papatheodorou, N. Weiss // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2007. – Vol. 9, № 11. – P. 1941-1958.
 24. Post-translational modifications in rheumatoid arthritis and atherosclerosis : Focus on citrullination and carbamylation / F. Spinelli [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2016. – Vol. 44. – P. 81-84.
 25. Rees, M. D. Hypochlorite and superoxide radicals can act synergistically to induce fragmentation of hyaluronan and chondroitin sulfates / M. D. Rees, C. L. Hawkins, M. J. Davies // *Biochem. J.* – 2004. – Vol. 381. – P. 175-184.
 26. The level of total plasma homocysteine in adolescents from rural area of Belarus and its correction / A. V. Naumov [et al.] // *Acta Biochim. Pol.* – 2009. – Vol. 56 (1/3). – P. 198.
 27. The role of microRNAs in the pathogenesis of autoimmune diseases / J.-Q. Chen [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – Vol. 15 (12). – P. 1171-1180.
 28. Williams, K. T. Homocysteine metabolism and its relation to health and disease / K. T. Williams, K. L. Schalinske // *Biofactors.* – 2010. – Vol. 36 (1). – P. 19-24.
 29. Yang, X. Association of homocysteine with immunological-inflammatory and metabolic laboratory markers and factors in relation to hyperhomocysteinemia in rheumatoid arthritis / X. Yang, F. Gao, Y. Liu // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 33 (6). – P. 900-903.

ROLE OF HOMOCYSTEINE IN THE DEVELOPMENT OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

Myshivets M. G., Naumov A. V., Paramonova N. S.

Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

Purpose: to analyze modern scientific publications devoted to the problem of juvenile rheumatoid arthritis (JRA) and to determine the role of homocysteine in the pathogenesis of the disease and maintenance of chronic inflammation by activating oxidative stress and influencing the processes of protein citrullination and carbomylation.

Results. The role of homocysteine in the pathogenesis of JRA is associated with maintenance of chronic inflammation through the activation of oxidative stress and influence on the protein citrullination and carbomylation processes.

Keywords: juvenile rheumatoid arthritis, homocysteine, children.

Поступила: 21.02.2017

Отрецензирована: 07.04.2017