



© CC BY Коллектив авторов, 2018  
УДК [612.017.1+616-097-018.2-06:616.72]:577.112.37

Л. А. Александрова\*, Н. А. Филиппова, А. Иман, Т. Ф. Субботина, В. И. Трофимов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕДИАТОРА АНГИОГЕНЕЗА VEGF-A С ПАРАМЕТРАМИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛУТАТИОНА И КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ СИСТЕМНЫХ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОРАЖЕНИЕМ СУСТАВОВ

Поступила в редакцию 17.10.18 г.; принята к печати 21.01.19 г.

### Резюме

**Введение.** При системных аутоиммунных заболеваниях с поражением суставов (САЗПС) происходят нарушения ангиогенеза, играющие ключевую роль в прогрессировании пролиферативного синовита и в развитии поражений внутренних органов. Избыточная продукция фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A, основного медиатора ангиогенеза, приводит к усилению воспалительного процесса.

**Цель** работы состояла в изучении взаимосвязи VEGF-A с показателями метаболизма глутатиона, активностью процесса и иммунного статуса при САЗПС.

**Материал и методы.** Были обследованы 58 пациентов с САЗПС. Группу сравнения составили 45 здоровых лиц. Анализировали основные клинические показатели и ревматоидный фактор (РФ). Для определения активности процесса рассчитывали индексы DAS28 для больных ревматоидным артритом (РА) и BASDAI для больных анкилозирующим спондилоартритом (АС). В эритроцитах определяли активности ферментов глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР), супероксиддисмутазы (СОД) и содержание GSH.

**Результаты.** При САЗПС более чем на 30 % повышен уровень сывороточного VEGF-A, а в эритроцитах в 2 раза снижена концентрация GSH, почти в 2 раза снижена активность ГПО и примерно на 20 % снижена активность ГР по сравнению с донорами. Выявлены корреляция уровня VEGF-A с активностью ГР ( $R = 0,579$ ;  $P = 0,03$ ) у больных РА с умеренной активностью процесса и отсутствие взаимосвязи этих параметров с активностью процесса при АС. Активность как ГПО, так и ГР у больных САЗПС с РФ была ниже более чем в 1,5 раза, а активность СОД – вдвое ниже контроля. Уровень VEGF-A в плазме крови определяли методом твердофазного неконкурентного иммуноферментного анализа.

**Выводы.** Увеличение уровня VEGF-A в плазме крови больных с САЗПС наиболее выражено у больных РА с умеренной активностью процесса и связано с наличием РФ. Взаимосвязь активности ГР и VEGF-A указывает на особую роль этого фермента в регуляции ангиогенеза при РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, ангиогенез, эндотелиальная дисфункция, глутатион редуктаза, фактор роста эндотелия сосудов VEGF-A, GSH

Александрова Л. А., Филиппова Н. А., Иман А., Субботина Т. Ф., Трофимов В. И. Взаимосвязь медиатора ангиогенеза VEGF-A с параметрами метаболизма глутатиона и клиническими характеристиками системных аутоиммунных заболеваний с поражением суставов. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018;25(4):64–69. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-4-64-69.

\* Автор для связи: Людмила Александровна Александрова, ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: Laa2004@mail.ru.

© CC BY Composite authors, 2018  
UDC [612.017.1+616-097-018.2-06:616.72]:577.112.37

Ludmila A. Alexandrova\*, Nina A. Filippova, A. Iman, Tatjana F. Subbotina, Vasilij I. Trofimov

Pavlov University, Russia, St. Petersburg

## INTERRELATIONSHIP OF THE MEDIATOR OF ANGIOGENESIS OF VEGF-A WITH GLUTATHIONE METABOLISM PARAMETERS AND THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES WITH JOINT DAMAGE

Received 17.10.18; accepted 21.01.19

## SUMMARY

**Introduction.** In systemic autoimmune diseases with joint damage (SADJD), impaired angiogenesis occurs, which plays a key role in the progression of proliferative synovitis and in the development of lesions of the internal organs. Excessive production of vascular endothelial growth factor VEGF-A, the main mediator of angiogenesis, leads to an increase of the inflammatory process.

**The objective** of the work was to study the relationship of VEGF-A with glutathione metabolism parameters, activity of the process and immune status in systemic autoimmune diseases with joint damage.

**Material and methods.** 58 patients with systemic autoimmune diseases with joint damage were examined. The comparison group consisted of 45 healthy individuals. The main clinical parameters and rheumatoid factor (RF) were analyzed. To determine the activity of the process, we calculated the indices DAS28 for patients with rheumatoid arthritis (RA) and BASDAI for patients with ankylosing spondylarthritis (AS). The activities of the enzymes glutathione peroxidase (GPO), glutathione reductase (GR), superoxide dismutase (SOD) and the content of GSH were determined in erythrocytes.

**Results.** The level of serum VEGF-A in patients with systemic autoimmune diseases with joint damage was increased more than 30 %, in erythrocytes the concentration of GSH and GPO activity were 2 times lower and almost 2 times lower respectively, and GR activity was reduced by about 20 % compared with donors. A correlation was found between the level of VEGF-A and GR activity ( $R = 0.579$ ;  $P = 0.03$ ) in RA patients with moderate activity of the process, and absence of relationship between these parameters and the activity of the process in AS. The activity of both GPO and GR in patients with RF was lower by more than 1.5 times, and SOD activity was twice lower than control. The VEGF-A level in the blood plasma was determined by the method of non-competitive enzyme immunoassay.

**Conclusion.** The increase in VEGF-A level in the blood plasma of patients with systemic autoimmune diseases with joint damage is most pronounced in RA patients with moderate activity of the process and is associated with the presence of RF. The relationship of VEGF-A and GR activity indicates a special role for this enzyme in the regulation of angiogenesis in RA.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, angiogenesis, endothelial dysfunction, glutathione reductase, VEGF-A, GSH

Alexandrova L. A., Filippova N. A., Iman A., Subbotina T. F., Zhloba A. A., Trofimov V. I. Interrelationship of the mediator of angiogenesis of VEGF-A with glutathione metabolism parameters and the clinical characteristics of systemic autoimmune diseases with joint damage. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2018;25(4):64–69. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-4-64-69.

\* **Corresponding author:** Ludmila A. Alexandrova, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: Laa2004@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

При системных аутоиммунных заболеваниях с поражением суставов, таких как ревматоидный артрит (РА) и анкилозирующий спондилоартрит (АС), происходят нарушения ангиогенеза, играющие ключевую роль и в прогрессировании пролиферативного синовита, и в развитии поражений внутренних органов [1]. Гиперплазия синовиоциты и ее воспалительная инфильтрация приводят к гипоксии синовиальной оболочки [2–4], что, в свою очередь, способствует повышению продукции индуцируемого гипоксией фактора (HIF-альфа), запускающего ряд процессов, направленных на компенсацию возникающей гипоксии [5]. Один из них – продукция фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A – основного медиатора ангиогенеза [6].

Ангиогенез тесно связан с мобилизацией воспалительных клеток, которые служат источником активных форм кислорода (АФК), избыток которых приводит к окислительному стрессу (ОС) [4, 5]. Эта функциональная связь между зависимой от воспаления генерацией АФК и ангиогенезом играет важную роль на различных стадиях развития процесса, начиная со стадии инициации, до васкуляризации [6]. Более того, при большинстве патологий ОС действует как часть механизма положительной обратной связи [2, 3].

Окислительный стресс, который определяется как дисбаланс между прооксидантными и антиоксидантными системами, может быть и причиной, и следствием многих сосудистых осложнений, а также служит одним из биомаркеров патологических состояний. АФК могут генерироваться всеми

типами сосудистых клеток, включая эндотелиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры, адвентициальные фибробласты и периваскулярные адипоциты [7, 8]. В высоких концентрациях АФК токсичны, а низкие физиологические уровни способствуют активации сигнальных путей, способствующих регенерации и росту сосудов и тканей [9]. В отношении супероксидных радикалов в модельных экспериментах показано, что низкий уровень супероксида (9,8–11,4 пмоль/мг) стимулирует ангиогенез и восстанавливает кровоток в ишемической ткани через зависимый от VEGF путь [11].

Одним из первых доказательств влияния АФК на ангиогенез послужил факт ингибирования тиолсодержащими соединениями проангиогенной активности, индуцированной макрофагами на роговице глаза крысы [12]. Окислительная модификация белков была подтверждена последующими исследованиями, продемонстрировавшими ингибирование генерации макрофагальных ангиогенных факторов тиолсодержащими соединениями [13]. Связывание белков с глутатионом (GSH), так называемое S-глутатионилирование, признано важным патофизиологическим звеном [14]. Тиолтрансфераза катализирует удаление GSH из S-глутатионилированных белков с образованием окисленной формы глутатиона (GSSG), который восстанавливается глутатионредуктазой (ГР) в присутствии NADPH. Таким образом, регуляция S-глутатионилирования белков, а следовательно, и влияние на патофизиологический процесс зависят от активности тиолтрансферазы, глутатионредуктазы и уровней GSH и NADPH в клетках. Посредством окислительно-восстановительной модифи-

Таблица 1  
Клиническая характеристика обследованных лиц  
Table 1  
Clinical characteristics of the examined individuals

Показатель	Ревматоидный артрит	Доноры
N	48	45
Возраст, лет	56,0 (47,2–68)	48
Мужчин/женщин	13/35	14/31
Длительность заболевания, лет	8,5 (3,7–24)	
СРБ, мг/л	16,9 (3,4–24,3)	<2,6
СОЭ, мм/ч	26,0 (15,5–37,0)	<10

кации регулируется миграция эндотелиальных клеток, индуцированная VEGF-A, и активируется сигнализация посредством NF-κB.

Гомеостаз GSH в клетке поддерживается согласованным действием глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы. ГПО при этом использует GSH в качестве косубстрата для восстановления гидроперекиси и липопероксидов.

Наряду с супероксиддисмутазой (СОД), инактивирующей избыточные супероксидные радикалы, ГПО и ГР входят в систему ферментативной АОС. Однако роль GSH как сигнального фактора выходит за рамки антиоксидантного эффекта.

В вопросе, каким образом связаны воспаление, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс и ангиогенез в цепь патогенетического механизма при САЗПС, нет ясности.

**Цель** исследования состояла в изучении взаимосвязи фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A с показателями метаболизма глутатиона, активностью патологического процесса и другими характеристиками заболевания при системных аутоиммунных заболеваниях с поражением суставов (САЗПС).

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 58 пациентов с САЗПС, из них 10 человек (8 мужчин и 2 женщины) в возрасте 39 (31–43) лет и длительностью заболевания

13 (5–23) лет с АС, остальные – с РА. Группу сравнения составили 45 здоровых лиц. Анализировали основные клинические показатели (табл. 1). Ревматоидный фактор (РФ) был определен у 42 пациентов нефелометрическим методом на приборе «Image» и выявлен в 69 % случаев. Для определения активности процесса рассчитывали индексы DAS28 для больных РА и BASDAI для больных АС. Для последних индекс BASDAI составил 47,3 (34,1–59,5). У больных РА низкий индекс DAS28 (<3,2) был у 7 больных, умеренный (3,2–5,1) – у 22 человек и у остальных – высокий (>5,1).

Эритроциты образцов крови, стабилизированной цитратом натрия, отмывали дважды холодным физиологическим раствором, замораживали и хранили в морозильной камере при –82 °С до проведения анализа. В 10 % гемолизатах проводили определение активности ферментов ГПО, ГР, СОД и содержание GSH [15]. Концентрацию гемоглобина измеряли гемоглобинцианидным методом, используя наборы реагентов фирмы «Синтакон» (Россия). Уровень VEGF-A в плазме крови определяли методом твердофазного неконкурентного иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора фирмы *Bender MedSystems* (Австрия) на автоматическом анализаторе «EVOLIS» (*Bio-Rad*, США).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы «SPSS 15.0 for Windows». Результаты представляли в виде медианы и межквартильного размаха M(Q1–Q3). Для проверки гипотезы о различии выборок использовали непараметрический критерии в случае двух независимых выборок – Манна – Уитни, а для трех независимых выборок – Краскела – Уоллеса. При  $p < 0,05$  различия между выборками считали достоверными. Для оценки корреляционных связей использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из данных табл. 2, в группе больных САЗПС в плазме крови достоверно более чем на 30 % повышен уровень VEGF-A, что свидетельствует

Таблица 2

#### Биохимические параметры группы больных САЗПС

Table 2

Показатель	Доноры (N = 45)	САЗПС <sub>общ</sub> (N = 58)	P
VEGF-A, г/л	32,35 (22,20–44,55)	43,3 (28,7–63,2)	0,049
GSH, мкмоль/г Hb	4,37 (3,65–5,69)	2,03 (1,60–2,54)	0,000
ГПО, Ед/г Hb	13,6 (10,6–16,9)	9,3 (6,1–11,3)	0,001
ГР, Ед/г Hb	1,38 (1,18–1,93)	0,89 (0,58–1,21)	0,046
СОД, Ед/г Hb	23,50 (19,2–31,0)	11,8 (5,0–15,6)	0,001

об избыточной активации ангиогенеза. В то же время значительное, более чем вдвое, снижение концентрации основного клеточного антиоксиданта GSH в эритроцитах, снижение активности ГПО почти в 1,5 раза, СОД почти в 2 раза и незначительное, но снижение (на более 20 %) активности ГР по сравнению с донорами указывают на наличие ОС у этих пациентов. Показатели активности ГПО и ГР коррелировали между собой ( $R=0,409$ ;  $p=0,003$ ). Снижение активности ГПО может быть вызвано дефицитом используемого в качестве субстрата GSH, в том числе вследствие потери активности ГР, сказывающейся на образовании восстановленного GSH из его окисленной формы. В условиях ОС избыточные количества АФК, генерируемые моноцитами, полиморфноядерными нейтрофилами, синовиальными макрофагами, в биологических средах организма при недостаточности эндогенной антиоксидантной системы вызывают нарушения в соединительной ткани.

Внутриклеточный GSH также играет ключевую роль в аутоиммунных процессах [16]. В связи с этим мы проанализировали исследуемые показатели в зависимости от наличия РФ у пациентов САЗПС.

Статистический анализ с использованием критерия Краскела – Уоллиса (табл. 3) показал снижение, почти вдвое, по сравнению с контролем, уровня GSH у больных САЗПС независимо от наличия РФ, тогда как уровень VEGF-A у серопозитивных больных превышал вдвое контрольные значения. Активность как ГПО, так и ГР у больных САЗПС с наличием ревматоидного фактора была ниже более чем в 1,5 раза, а активность СОД – вдвое ниже контроля.

Анализ исследованных параметров в зависимости от активности РА по шкале DAS28 выявил достоверные различия с контролем только в группе пациентов с умеренной активностью процесса, состоящие в увеличении вдвое концентрации VEGF-A и снижении более чем в 2,5 раза уровня GSH. Несмотря на то, что в этой же группе наблюдали корреляции средней силы между ГР и DAS28

( $R=0,442$ ;  $P=0,025$ ), а также между ГР и активностью СОД ( $R=0,486$ ;  $P=0,025$ ), различия по активности этих ферментов в группах с различной активностью процесса не достигали статистической значимости.

В подгруппе больных серопозитивным РА с умеренной активностью по индексу DAS28 и наличием эрозивного процесса уровень VEGF-A коррелировал с активностью ГР ( $R=0,579$ ;  $P=0,03$ ). Этот факт, возможно, свидетельствует о большей выраженности ОС-индуцированного ангиогенеза, связанного с особенностью патологии РА, что подтверждается отсутствием взаимосвязи этих параметров с активностью процесса при АС.

Снижение концентрации GSH, активности ГПО и ГР в эритроцитах свидетельствует о разбалансировании глутатионового цикла и наличии ОС у пациентов с САЗПС. Низкий уровень GSH можно объяснить, по крайней мере, двумя причинами. Во-первых, снижением активности ГР, которая предназначена переводить окисленную форму глутатиона в восстановленную. Во-вторых, повышенным расходом GSH в качестве главного внутриклеточного антиоксиданта вследствие усиления процессов свободно-радикального окисления в клетках, а также активизацией глутатионирования белков, наблюдавшейся при РА [17]. Глутатионирование в физиологических условиях рассматривают как посттрансляционную модификацию сигнальных белков, связанных с воспалением и иммунным ответом [14, 18]. Независимые исследования неоднократно демонстрировали у больных РА положительную корреляцию концентрации АФК с показателем активности DAS28 [17, 19], что согласуется с нашими данными о взаимосвязи активности ГР с активностью процесса у больных с РА. Низкий уровень GSH и пониженная активность ГР в эритроцитах у больных РА с умеренной активностью процесса по индексу DAS28 подтверждают наличие ОС. Угнетение антиоксидантной системы на фоне повышенного уровня VEGF-A в отсутствие корреляции этих показателей в общей группе САЗПС может свидетельствовать о нару-

Таблица 3

Сравнение исследованных параметров в зависимости от наличия РФ у больных САЗПС

Table 3

Comparison of the studied parameters depending on the presence of the RF in patients with systemic autoimmune diseases with joint damage

Показатель	Доноры (N=45)	РФ+ (N=29)	РФ– (N=13)	P
GSH, мкмоль/г Hb	4,37 (3,65 – 5,69)	1,99 (1,48 – 2,62)	1,81 (1,66 – 2,34)	0,000
ГПО, Ед/г Hb	13,6 (10,6 – 16,9)	8,9 (5,5 – 11,01)	10,6 (7,4 – 15,8)	
ГР, Ед/г Hb	1,38 (1,18 – 1,93)	0,78 (0,56 – 1,12)	0,96 (0,62 – 1,34)	0,006
СОД, Ед/г Hb	23,50 (19,2 – 31,0)	10,1 (3,1 – 15,1)	12,8 (5,9 – 19,9)	0,003
VEGFA, г/л	32,35 (22,20 – 44,55)	63,2 (50,2 – 114,3)	34,3 (25,3 – 55,4)	0,04

Примечание: P – сравнение группы РФ+ с донорами.

шении согласованного действия сигнальных факторов GSH и активатора ангиогенеза VEGF-A. Стимуляция патологического ангиогенеза может быть также вызвана синергетическим действием VEGF-A с факторами ОС в условиях нарушения метаболизма глутатиона.

Систему глутатиона можно рассматривать как критический фактор развития воспаления и иммунных ответов при РА, что согласуется с данными других исследований [4, 20, 21]. Снижение экспрессии глутатионовых ферментов или нарушение их регуляции может приводить к аутоиммунным сдвигам и активации воспалительного процесса, особенно на фоне ОС, что мы и наблюдали у больных с САЗПС.

## ВЫВОДЫ

1. Выявленное увеличение уровня VEGF-A в плазме крови больных с САЗПС наиболее выражено у больных РА с умеренной активностью процесса и связано с наличием РФ.

2. У больных САЗПС, независимо от наличия РФ и степени ревматоидного поражения, снижены активность ферментов метаболизма глутатиона ГПО и ГР, а также уровень GSH в эритроцитах, что является не только признаком ОС, но и, возможно, причиной нарушения GSH-зависимой регуляции ангиогенеза при участии VEGF-A.

3. Наличие корреляции уровня VEGF-A с активностью ГР указывает на особую роль этого фермента в регуляции ангиогенеза при РА, и ГР при более детальном изучении может рассматриваться как потенциальный маркер этого процесса.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Azizi G., Boghazian R., Mirshafiey A. The potential role of angiogenic factors in rheumatoid arthritis // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 17, № 4. – P. 369–383. Doi: – P. 10.1111/1756-185X.12280.

2. Jeon C. H., Ahn J. K., Chai J. Y. et al. Hypoxia appears at pre-arthritis stage and shows co-localization with early synovial inflammation in collagen induced arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 26, № 4. – P. 646–648.

3. Lee Y., Kim J., Hong S. et al. Synovial proliferation differentially affects hypoxia in the joint cavities of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients // *Clin. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 26, № 12. – P. 2023–2029. Doi: 10.1007/s10067-007-0605-2.

4. Zhen Yang, Yi Shen, Hisashi Oishi et al. Restoring oxidant signaling suppresses pro-arthritis T-cell effector functions in rheumatoid arthritis // *Sci. Transl. Med.* – 2016. – Vol. 8, № 331. – P. 331ra38. Doi: 10.1126/scitranslmed.aad7151.

5. Hua S. and Dias T. Hypoxia-Inducible Factor (HIF) as a Target for Novel Therapies in Rheumatoid Arthritis // *Front Pharmacol.* – 2016. – Vol. 27, № 7. – P. 184. Doi: 10.3389/fphar.2016.00184.eCollection2016.

6. Hoeben A., Landuyt B., Highley M. et al. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis // *Pharmacol. Rev.* – 2004. – Vol. 56, № 4. – P. 549–580. Doi: 10.1124/pr.56.4.3.

7. Galasso G., Schiekofer S., Sato K. et al. Impaired Angiogenesis in Glutathione Peroxidase-1– Deficient Mice Is Associated With Endothelial Progenitor Cell Dysfunction // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 98, № 2. – P. 254–261.

8. Thompson M., Mei Y., Weisbrod R. et al. Glutathione adducts on sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase Cys-674 regulate endothelial cell calcium stores and angiogenic function as well as promote ischemic blood flow recovery // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 289, № 29. – P. 19907–19916.

9. Maulik N. Redox signaling of angiogenesis // *Antioxid. Redox Signal.* – 2002. – № 4. – P. 805–815.

10. Mohammed A. Abdelsaid, Azza B. El-Remessy S-glutathionylation of LMW-PTP regulates VEGF-mediated FAK activation and endothelial cell migration // *J. Cell. Sci.* – 2012. – № 125. – P. 4751–4760. Doi: 10.1242/jcs.103481.

11. Bir S. C., Shen X., Kavanagh T. J. et al. Control of angiogenesis dictated by picomolar superoxide levels // *Free Radic. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 63. – P. 135–142. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.015.

12. Nita M., Grzybowski A. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 316–473.

13. Mięyal J. J., Chock P. B. Posttranslational modification of cysteine in redox signaling and oxidative stress: Focus on s-glutathionylation. *Antioxid Redox Signal.* – 2012. – Vol. 16, № 6. – P. 471–475.

14. Gallogly M. M., Mięyal J. J. Mechanisms of reversible protein glutathionylation in redox signaling and oxidative stress // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 7, № 4. – P. 381–391. Epub 2007 Jul 26. Doi: 10.1016/j.coph.2007.06.003.

15. Alexandrova L. A., Mironova J. A., Agafonova U. I. et al. Glutathione metabolism of erythrocytes in the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Regional blood circulation and microcirculation.* – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 60–65.

16. Perricone C., Carolis C. D. and Perricone R. Glutathione: A key player in autoimmunity // *Autoimmunity Reviews.* – 2009. – Vol. 8. – P. 697–701.

17. Datta S., Kundu S., Ghosh P. et al. Correlation of oxidant status with oxidative tissue damage in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 33, № 11. – P. 1557–1564. Doi: 10.1007/s10067-014-2597-z.

18. Watanabe Y., Cohen R. A., Matsui R. Redox Regulation of Ischemic Angiogenesis- Another Aspect of Reactive Oxygen Species // *Circ. J.* – 2016. – Vol. 80, № 6. – P. 1278–1284. Doi: 10.1253/circj.CJ-16-0317. Epub 2016 May 6.

19. Kundu S., Ghosh P., Datta S. et al. Oxidative stress as a potential biomarker for determining disease activity in patients

with rheumatoid arthritis // *Free Radic. Res.* – 2012. – Vol. 46, № 12. – P. 1482–1489. Doi: 10.3109/10715762.2012.727991.

20. Mateen S., Moin S., Khan A. Q. et al. Increased reactive oxygen species formation and oxidative stress in rheumatoid arthritis // *PLOS ONE.* – 2016. – Vol. 11, № 4. – P. e0152925. Doi: 10.1371/journal.pone.0152925.

21. Hassan M. Q., Hadi R. A., Al-Rawi Z. S. et al. The glutathione defense system in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *J. Appl. Toxicol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 69–73.

## REFERENCES

1. Azizi G., Boghazian R., Mirshafiey A. The potential role of angiogenic factors in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(4):369–383. Doi: 10.1111/1756-185X.12280.

2. Jeon CH., Ahn JK., Chai JY. et al. Hypoxia appears at pre-arthritis stage and shows co-localization with early synovial inflammation in collagen induced arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(4):646–648.

3. Lee Y, Kim J, Hong S. et al. Synovial proliferation differentially affects hypoxia in the joint cavities of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2007;26(12):2023–2029. Doi: 10.1007/s10067-007-0605-2.

4. Zhen Yang, Yi Shen, Hisashi Oishi et al. Restoring oxidant signaling suppresses pro-arthritis T-cell effector functions in rheumatoid arthritis *Sci Transl Med.* 2016 March 23; 8(331): 331ra38. Doi: 10.1126/scitranslmed.aad7151.

5. Hua S. and Dias T. Hypoxia-Inducible Factor (HIF) as a Target for Novel Therapies in Rheumatoid Arthritis. *Front Pharmacol.* 2016;27(7):184. Doi: 10.3389/fphar.2016.00184. eCollection 2016.

6. Hoeben A., Landuyt B., Highley M. et al. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacol Rev.* 2004;56(4):549–580. Doi: 10.1124/pr.56.4.3.

7. Galasso G., Schiekofer S., Sato K., et al. Impaired Angiogenesis in Glutathione Peroxidase-1– Deficient Mice Is Associated With Endothelial Progenitor Cell Dysfunction. *Circ. Res.* 2006. February 3; 98(2):254–261.

8. Thompson M., Mei Y., Weisbrod R. et al. Glutathione adducts on sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase Cys-674 regulate endothelial cell calcium stores and angiogenic function as well as promote ischemic blood flow recovery. *J. Biol. Chem.* 2014;289(29):19907–19916.

9. Maulik N. Redox signaling of angiogenesis. *Antioxid. Redox Signal.* 2002;(4):805–815.

10. Mohammed A. Abdelsaid, Azza B. El-Remessy S-glutathionylation of LMW-PTP regulates VEGF-mediated

FAK activation and endothelial cell migration. *J Cell Sci.* 2012;(125):4751–4760. Doi: 10.1242/jcs.103481.

11. Bir SC., Shen X., Kavanagh TJ., Kevil C., Pattillo CG. Control of angiogenesis dictated by picomolar superoxide levels. *Free Radic Biol Med.* 2013;(63):135–142. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.015.

12. Nita M., Grzybowski A. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:316–473.

13. Mieczal JJ., Chock PB. Posttranslational modification of cysteine in redox signaling and oxidative stress: Focus on s-glutathionylation. *Antioxid Redox Signal.* 2012;16(6):471–475.

14. Gallogly MM., Mieczal JJ. Mechanisms of reversible protein glutathionylation in redox signaling and oxidative stress. *Curr Opin Pharmacol.* 2007 Aug;7(4):381–391. Epub 2007 Jul 26. Doi: 10.1016/j.coph.2007.06.003.

15. Alexandrova L. A., Mironova J. A., Agafonova U. I., Filippova N. A., Trofimov V. I. Glutathione metabolism of erythrocytes in the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Regional blood circulation and microcirculation. 2015;14(4):60–65. (In Russ.).

16. Perricone C., Carolis C. D. and Perricone R. Glutathione: A key player in autoimmunity. *Autoimmunity Reviews.* 2009;8:697–701.

17. Datta S., Kundu S., Ghosh P. et al. Correlation of oxidant status with oxidative tissue damage in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014;33(11):1557–1564. Doi: 10.1007/s10067-014-2597-z.

18. Watanabe Y., Cohen RA., Matsui R. Redox Regulation of Ischemic Angiogenesis – Another Aspect of Reactive Oxygen Species. *Circ J.* 2016 May 25;80(6):1278–1284. Doi: 10.1253/circj.CJ-16-0317. Epub 2016 May 6.

19. Kundu S., Ghosh P., Datta S., Ghosh A., Chattopadhyay S., Chatterjee M. Oxidative stress as a potential biomarker for determining disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Free Radic Res.* 2012 Dec;46(12):1482–1489. Doi: 10.3109/10715762.2012.727991.

20. Mateen S., Moin S., Khan AQ. et al. Increased reactive oxygen species formation and oxidative stress in rheumatoid arthritis. *PLOS ONE.* 2016;11(4):e0152925. Doi: 10.1371/journal.pone.0152925.

21. Hassan MQ., Hadi RA., Al-Rawi ZS., Padron VA., Stohs SJ. The glutathione defense system in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Appl Toxicol.* 2001;(21):69–73.