

Эволюционные и патофизиологические аспекты гиперурикемии

Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов

Кафедра фармакологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038 Барнаул, пр. Ленина, 40, Барнаул, Россия

Evolutionary and pathophysiological aspects of hyperuricemia

Ya.F. Zverev, V.M. Bryukhanov

Chair of Pharmacology, Altai State Medical University, 40 Lenin Avenue, 656038 Barnaul, Russian Federation

Ключевые слова: мочевая кислота, подагра, уратный нефролитиаз, уратная нефропатия, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания

Резюме

Анализ литературных данных показывает, что биологическая целесообразность, усматриваемая в исчезновении энзима уриказы в ходе эволюции приматов, была, по-видимому, направлена на повышение содержания мочевой кислоты в крови для обеспечения антинатрийуретического и сосудистого эффектов, что, в свою очередь, позволило поддерживать относительно высокое артериальное давление в условиях низко-солевой диеты и обеспечило создание условий для прямохождения гоминид. Отмечается, что резко изменившиеся условия питания и жизненного стиля в ходе последних столетий трансформировало по сути адаптивные черты гиперурикемии в предпосылки развития ряда заболеваний и патологических состояний, включая подагру, уrolитиаз и уратную нефропатию, метаболический синдром, гипертензию и другие сердечно-сосудистые заболевания. В то же время, выраженные антиоксидантные свойства мочевой кислоты, проявляемые в отношении мозговой ткани, позволяют предположить наличие благоприятного воздействия гиперурикемии на прогрессирование ряда нейродегенеративных заболеваний и рассеянного склероза, развитие интеллекта и когнитивных функций. Подчеркивается, что определение содержания мочевой кислоты в крови представляется важной, а в ряде случаев – необходимой процедурой, поскольку, с одной стороны, нивелирование гиперурикемии может облегчить течение ряда заболеваний, а с другой стороны, сама гиперурикемия может служить важным предиктором возникновения тех или иных патологических состояний.

Abstract

Analysis of published data shows that biological feasibility of the disappearance of the enzyme uricase in course of evolution of primates was apparently aimed to increasing the levels of uric acid in the blood for antinatriuretic and vascular effects, which, in turn, helped to maintain a relatively high blood pressure on low-salt diet and to establish conditions for upright walking hominids. The dramatic changes in the food and lifestyle during the last centuries transformed essentially adaptive features of hyperuricemia in the background of a number of diseases and conditions, including gout, urolithiasis and uric acid nephropathy, metabolic syndrome, hypertension and other cardiovascular diseases. At the same time, strong antioxidant properties of uric acid exhibited against brain tissue suggest a beneficial effect on the progression of a number of hyperuricemia neurodegenerative diseases and multiple sclerosis, the development of intelligence and cognitive functions. It is emphasized that the determination of uric acid in the blood seems to be important, and in some cases – a necessary procedure, because on one hand, the leveling of hyperuricemia can facilitate the outcome of a number of diseases, and on the other hand, the hyperuricemia itself can be an important predictor of the occurrence of various pathologies states.

Keywords: uric acid, gout, urate nephrolithiasis, urate nephropathy, cardiovascular disease, neurodegenerative diseases

Адрес для переписки: Яков Федорович Зверев

E-mail: zver@asmu.ru

Гиперурикемия как следствие эволюционной потери уриказы

Мочевая кислота (МК) – слабая органическая кислота, являющаяся у человека и ряда человекообразных обезьян конечным продуктом метаболизма пуриновых нуклеотидов. Источником пуриновых нуклеотидов являются пища, эндогенный синтез пуринов и непуриновых прекурсоров, появление нуклеотидов в результате усиленного высвобождения РНК и ДНК при разрушении клеток [13, 181]. У подавляющего числа других млекопитающих, в отличие от человека и высших приматов, процесс деградации пуринов идет дальше и заканчивается образованием растворимого в воде аллантаина, который легко удаляется из организма. Это принципиальное различие обусловлено тем, что человек и некоторые человекообразные обезьяны (антропиды) не имеют функционирующего печеночного пероксисомального фермента уриказы (уратоксидазы), функция которого была утрачена в ходе эволюции. Следствием этого важнейшего отличия явилась высокая концентрация в крови человека и ряда антропидов солей мочевой кислоты, в основном – мононатриевого урата (в дальнейшем – урата). Его концентрация в крови человека находится в пределах от 2,5 до 7,0 мг/дл (147-420 мкмоль/л), в то время как у других млекопитающих этот показатель в 5-20 раз меньше. При этом установлено, что сывороточный уровень урата у мужчин несколько выше, чем у женщин, а у пожилых людей выше, чем у молодых [14, 19, 44, 46, 52, 139, 189]. Уровень урата в крови, превышающий 7,0 мг/дл (420 мкмоль/л), считается гиперурикемией.

Первое описание мочевой кислоты датируется 1776 годом, когда Karl Scheel выделил из камня мочевого пузыря вещество с кислыми свойствами и назвал его “литической кислотой” (“lithic acid”). Позднее George Pearson и Antoine Fourcroy изменили название “lithic” на “uric” с тем, чтобы отразить присутствие этого вещества в нормальной моче и его отсутствие в некоторых других камнях мочевого тракта [44].

Давно и хорошо известно, что гиперурикемия является состоянием, способствующим развитию подагры и уратного нефролитиаза. Это обусловлено низкой растворимостью урата и мочевой кислоты и их преципитацией в суставах и почках. Хотя эти заболевания были известны с древности [172], в научной литературе описание подагры, как эпидемического заболевания, появилось в Англии лишь в 18-19 столетиях, где она представлялась как болезнь богатых, поскольку считалось, что подагра вызывается исключительно потреблением дорогой мясной пищи и алкоголя [103]. В последние десятилетия выявлена связь повышенной сывороточной концентрации мочевой кислоты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в первую очередь с гипертен-

зией, сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом, хронической почечной болезнью [22, 25, 26, 30, 67, 76, 103, 134, 146, 147, 181, 192, 193, 200].

Следует ли из вышесказанного, что потеря приматами уриказы – это ошибка эволюции? В свое время к такой мысли склонялись многие исследователи, в том числе – видный специалист физиологии почек Robert Berliner, который, касаясь реабсорбции мочевой кислоты, высказался в том смысле, что почке “... не имеет смысла...” возвращать обратно 90% профильтрованного урата [44, 97]. И лишь достижения последних лет позволили взглянуть на обозначенную проблему по-иному.

Современные генетические исследования позволили выяснить, что уриказа потеряла свою функциональную активность у гоминид благодаря нескольким мутациям гена этого фермента, произошедшим в ходе эволюции. Специальные исследования показали, что мутации гена уриказы возникали постепенно на протяжении Миоценового периода (25 млн.–5 млн. лет тому назад) и по времени приблизительно совпали с появлением первых человекообразных обезьян. Сегодня у обезьян, лишенных уриказной активности, выявлено около 8 независимых нонсенс-мутаций гена уриказы [120, 173]. Наиболее значимыми являются 3 мутации, обнаруженные у людей, горилл и шимпанзе, сделавшие уриказу нефункциональной. Первая из них, нонсенс-мутация кодона 33 произошла в период раннего Миоцена около 24 млн. лет тому назад. Затем – вторая нонсенс-мутация кодона 187, датируемая средним Миоценом (16 млн лет назад). И наконец, третья – сплайс-мутация экзона 3, произошедшая 13 млн. лет назад [26, 231, 236].

Здесь следует указать на две, на наш взгляд, важные особенности. Во-первых, нужно отметить, что следы уриказы из генов гоминид не исчезли бесследно. Проведенное секвенирование сДНК показало наличие псевдогена уриказы. Ее мРНК обнаружено в клетках печени человека, и эти транскрипты имеют два преждевременных стопкодона [139, 235, 238]. Кто знает, может быть, эта информация сохраняется в преддверии будущих эволюционных преобразований? Во-вторых, отметим последовательность и постепенность произошедших мутаций, т.е. удаление уриказы не произошло одномоментно. В этом прослеживается определенный биологический смысл. Не исключено, что с постепенной потерей функции уриказы другие гены функционально адаптировались для приспособления к повышенному уровню МК в крови [44]. Иначе чем объяснить, что в экспериментах на мышях делеция гена уриказы вызывает несовместимую с жизнью резко выраженную гиперурикемическую нефропатию, приводящую к гибели более половины животных до достижения 4-недельного возраста [237]? Таких мышей удавалось спасти, лишь применив известный инги-

битор ксантинооксидазы – аллопуринол, предохранявший от развития высокой гиперурикемии [127].

А теперь зададим один из главных вопросов: отмеченная потеря человеком и рядом высших приматов уриказной активности действительно является “эволюционной ошибкой” или имеет определенный биологический смысл? В этом контексте возникает еще один важный вопрос: для чего 90% профильтровавшейся в почечных клубочках МК подвергается реабсорбции в канальцах, сохраняя потенциал для активизации этого процесса? Не исключено, что обусловленное эволюционными изменениями высокое содержание урата в крови может иметь биологическую целесообразность и создает ряд преимуществ перед другими млекопитающими. Понять эту целесообразность можно, лишь осмыслив ход эволюции, с учетом изменяющейся окружающей среды.

В этой связи следует отметить два важных фактора. Первый, по-видимому, обусловлен потерей ранними приматами способности синтезировать витамин С, хорошо известный своими антиоксидантными свойствами. Эта потеря произошла в результате мутации гена глюконо-лактон-оксидазы задолго до мутаций гена уриказы – около 40-50 млн. лет тому назад. В результате, у приматов образовался псевдоген GULO. Как полагают, мутация указанного гена была обусловлена переходом предков современных приматов к питанию растительной пищей, богатой витамином С, и данный ген перестал быть необходимым для выживания [7]. В последующие эпохи в диете приматов произошли существенные изменения, обусловившие уменьшение потребления витамина С. Это привело к ослаблению антиоксидантной способности организма, что могло быть компенсировано повышением роли мочевой кислоты с ее выраженными антиоксидантными свойствами [20, 26, 80]. Сегодня установлено, что мочевая кислота, являясь скавенджером свободных радикалов и хелатором ряда переходных металлов, определяет более 50% антиоксидантной активности крови человека [4, 90, 180]. Несмотря на то, что антиоксидантная активность мочевой кислоты, по мнению некоторых авторов, уступает таковой у витамина С, потенциально МК может компенсировать это за счет своей гораздо более высокой концентрации во внеклеточной жидкости [44]. Кроме того, установлено, что мочевая кислота эффективнее витамина С нейтрализует пероксинитрит, важный оксидант, образующийся в ходе реакции между оксидом азота и перекисью водорода [144].

Второй фактор связан с изменением потребления натрия и необходимостью поддержания более высокого уровня артериального давления как важных условий, способствующих прямохождению. В Восточной Африке, а впоследствии – на территории Евразии, большое количество четвероногих приматов существовало в условиях буйных лесов

влажного тропического климата, потребляя в основном растительную пищу в виде фруктов и листьев. В этих условиях строго вегетарианской диеты суточное потребление натрия предположительно составляло лишь 225 мг: 10 мэкв Na^+ или 0,6 г NaCl [69, 120, 231]. Постепенно развившееся в период среднего и позднего Мiocена глобальное похолодание, обусловившее исчезновение тропических лесов и увеличение площади саванн, привело к вымиранию многих приматов, особенно в Европе, а выживших вынудило приспособиться к условиям более прохладного сухого климата [20, 24]. Согласно теории миоценового похолодания, это и обеспечило необходимость перехода гоминид к наземному образу жизни и обусловило необходимость прямохождения. На это указывают обнаруженные изменения в развитии зубов и осевого скелета, которые облегчили адаптацию к условиям более засушливого климата [28, 85, 186, 231]. На фоне такого климатического давления жизненно важным явилось сохранение в организме натрия для поддержания необходимого уровня артериального давления. Приведенные весьма умозрительные рассуждения привели к появлению известной гипотезы S.Watanabe и соавторов [231]. Согласно предположению авторов, потеря в этих условиях уриказы, обусловившая рост концентрации мочевой кислоты в крови, привела к повышению солевой чувствительности и обеспечению необходимого уровня артериального давления. Не исключено, что этому же способствовало и увеличение потребления фруктозы, которая, как установлено, вызывает существенный рост сыровоточного уровня МК вследствие фосфорилирования в гепатоцитах с помощью фруктокиназы с последующим метаболизмом АДФ и быстрым образованием мочевой кислоты [99, 103].

Огромные цивилизационные изменения, произошедшие в жизни человечества за последние 2-3 столетия, касающиеся в первую очередь образа жизни и питания, привели к существенному росту гиперурикемии и заставили говорить о ее патофизиологической роли в развитии целого ряда заболеваний. В этом контексте весьма показателен хрестоматийный пример с новозеландскими аборигенами из племени Маори [67, 118]. Представители этого племени имеют наибольшую предрасположенность к возникновению подагры, по-видимому, обусловленную генетическим дефектом в почечном транспорте уратов [104, 215]. На это указывает, во-первых, резко сниженный клиренс урата у островитян, страдающих подагрой и или имеющих гиперурикемию, по сравнению со здоровыми аборигенами. Вторым признаком явилось снижение экскреции аммония, характерное для развития гиперурикозурии [89]. В то же время, вплоть до начала 20-го столетия не встречается ни одного упоминания об этом заболевании у островитян. Маори потребляли в основном сладкий картофель, клубни таро, корни папоротника,

птицу и рыбу. После того как с начала 1900-х годов произошло резкое изменение диеты, и аборигены перешли на пищу, бедную молочными продуктами и богатую углеводами и жирным мясом, возникла эпидемия ожирения и подагры. В результате сегодня этот народ имеет самую высокую в мире распространенность подагры [26, 118].

Гиперурикемия и сопутствующие заболевания

Подагра

Подагра – хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарушением пуринового обмена, избыточным содержанием мочевой кислоты в крови, отложением солей МК в тканях с развитием рецидивирующего артрита. Наиболее часто подагрический артрит индуцируется кристаллами моновалентного урата, которые осаждаются в полости суставов и в мягких тканях, обуславливая развитие воспалительной реакции [2, 156].

Хотя подагра известна с 17 века, многие вопросы, касающиеся ее этиологии, патогенеза и таргетной терапии остаются невыясненными до сих пор. Сегодня во всем цивилизованном мире наблюдается существенный рост этого заболевания, поражающего около 2% взрослого населения. Как правило, подагрой страдают люди пожилого возраста, причем мужчины заболевают чаще [2, 57, 98, 138, 193]. Не углубляясь в хорошо известные особенности течения заболевания, отметим, что одним из важнейших факторов, определяющих развитие подагры, является гиперурикемия, возникающая в результате усиленного образования мочевой кислоты и/или нарушения ее почечной экскреции. Наиболее часто мочевая кислота при подагре откладывается в суставах в форме моновалентного урата моногидрата ($\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), хотя осаждение в виде других минеральных солей также возможно [81, 154, 156]. При гиперурикемии, превышающей 6,8 мг/дл, содержание моно-натриевого урата и других солей мочевой кислоты в крови превышает границу их насыщения, что повышает риск преципитации. Это обуславливает отложение уратов в тканях, главным образом – в суставах пациентов. За этим следует фагоцитирование кристаллов макрофагами с индуцированием острого воспаления и повреждения ткани [20, 40, 103, 210]. При этом активированные резидентные макрофаги секретируют в больших количествах провоспалительные цитокины. Эти медиаторы вместе с комплементом, активируемые у поверхности кристаллов, инициируют приток нейтрофильных лейкоцитов. Нейтрофилы, в свою очередь, в ходе инфильтрации активируются, продуцируя дополнительные провоспалительные медиаторы, такие как продукты метаболизма арахидоновой кислоты. Это создает классическую па-

тофизиологическую картину острой подагры [49, 58, 136, 156, 158]. Для более глубокого понимания механизмов развития воспаления в этих условиях советуем обратиться к исчерпывающему обзору Е.Л.Насонова и соавт., из которого следует, что "... в основе развития подагрического воспаления лежит сложное взаимодействие различных типов клеток, приводящее к нарушению баланса между синтезом провоспалительных и противовоспалительных медиаторов ..." [11].

Следует, однако, отметить, что хотя гиперурикемия является основным фактором риска возникновения подагры, не менее чем у 70% лиц с повышенным содержанием мочевой кислоты клинические симптомы отсутствуют. Так, по имеющимся оценкам, около 5-10% взрослых американцев имеют гиперурикемию, но лишь у 20% из них возникает подагра. С другой стороны, не редки случаи развития подагры у пациентов с нормальным или даже сниженным уровнем урикемии [147, 149, 209]. Так что, зачастую одной гиперурикемии бывает недостаточно для развития подагры. К дополнительным факторам риска возникновения заболевания, кроме генетических нарушений, приводящих к сверхпродукции МК, относятся воздействие окружающей среды, особенности диеты, ряд сопутствующих заболеваний и некоторые группы лекарственных препаратов [18, 50, 103, 208]. И все же, гиперурикемия как главный фактор риска развития подагры ни в коем случае нельзя сбрасывать со счетов. По крайней мере, существует четкая зависимость риска возникновения подагры с ростом сывороточного содержания мочевой кислоты. Установлено, что частота случаев подагры резко увеличивается с ростом содержания уратов в плазме крови [149]. Если при уровне МК в крови между 7,0 и 8,0 мг/дл (416-475 мкмоль/л) риск возникновения подагры составляет 3%, то концентрация 9,0 мг/дл (535 мкмоль/л) обуславливает возрастание этого риска до 22% [50].

К другим факторам, от которых зависит развитие подагры, следует отнести температуру окружающей среды. По-видимому, это связано с изменением растворимости моновалентного урата. В экспериментах *in vitro* показано, что снижение температуры окружающей среды лишь на 2 градуса (с 37° до 35°C) существенно снижает точку растворимости урата с 6,8 до 6,0 мг/дл [151]. Этим хотя бы отчасти можно объяснить преимущественное вовлечение в процесс периферических, особенно первых плюснефаланговых суставов, которые являются более "холодными" [103]. Помимо температуры, не последнюю роль в патогенезе подагры играет и наличие локальной кислой окружающей среды, которая облегчает процесс кристаллизации моновалентного урата. В свое время в опытах *in vitro* было продемонстрировано, что снижение pH усиливает процесс нуклеации урата. Этому же, вероятно, способствует возникающий в условиях кислого pH повышенный уровень сво-

бодного ионизированного кальция, который благодаря близкому атомному радиусу может замещать натрий в уратной кристаллической решетке [156, 232]. Не исключено, что увеличение частоты острых атак подагры, происходящее во время сна, также может быть обусловлено некоторым респираторным ацидозом, возникающим при снижении частоты дыхания [23].

Следует отметить, что определенную роль в образовании уратных кристаллов играют особенности суставной жидкости и хрящевых элементов у пациентов, страдающих подагрой. В экспериментах *in vitro* было показано, что добавление синовиальной жидкости, взятой у пациентов, страдающих подагрой, к пересыщенным растворам мочевой кислоты усиливает кристаллизацию моновалентного урата в отличие от синовиальной жидкости, полученной от пациентов с другими формами артрита [156, 162]. Показано также, что хондроитин сульфат и фосфатидилхолин *in vitro* стимулировали образование кристаллов моновалентного урата, возможно, за счет усиления нуклеации или ускорения роста кристаллов [47]. В этом контексте логичным выглядит предположение, согласно которому волокна или фрагменты коллагена могут способствовать кристаллизации моновалентного урата [182].

Уролитиаз и уратная нефропатия

Уролитиаз известен человечеству с античных времен, и его распространение в индустриальных странах растет с каждым десятилетием. Сегодня 6% женщин и 12% мужчин в разные периоды жизни страдают от этого заболевания. У 70-80% из них образуются кальций-оксалатные и кальций-фосфатные конкременты. Что касается уратного уролитиаза, он находится на втором месте, составляя 5-10% от всех почечных камней [48, 84, 147]. При этом, как выяснено, возникновение уратного уролитиаза зависит от генетических факторов, климатических условий, особенностей диеты. Поэтому его распространение варьируется в широком диапазоне от 1-4% в Швеции и Индии до 15-25% в России, Германии и Японии и вплоть до 40% в Израиле [17, 31, 106, 147, 169, 213]. Кроме того, частота уратного уролитиаза не одинакова в различных этнических группах. Так, в одном из исследований мочекислые камни обнаруживались у 6% белых пациентов и у 35% представителей других рас [153]. А среди аборигенов индейской народности Хмонг (штат Миннесота, США) уратный уролитиаз фиксировался у 50% пациентов [187]. Выявлены также гендерные и возрастные различия, заключающиеся в том, что мужчины болеют значительно чаще женщин, а пациенты старше 65 лет – в 2 раза чаще, чем более молодые люди [86, 169]. Важно отметить, что по современным представлениям уратный уролитиаз является полиэтиологическим заболеванием и часто сочетается не

только с подагрой, но и с сахарным диабетом 2 типа, ожирением и метаболическим синдромом. Причем важнейшим фактором, способствующим прогрессированию уратного уролитиаза, считается ацидификация мочи, что, по-видимому, обусловлено рядом внутрипочечных нарушений, включающих угнетение экскреции аммония, повышение нетто-вой экскреции кислоты и усиление липотоксичности в отношении клеток проксимальных канальцев [16, 41-43, 147, 199, 200]. Без сомнения эта проблема заслуживает отдельного рассмотрения, и ее анализ будет проведен нами в ближайшее время. Здесь же, учитывая основной предмет обзора, остановимся лишь на сочетании уратного уролитиаза с гиперурикемией.

Связь гиперурикемии и подагры с образованием уратных камней в почках выглядит логичной, поскольку рост содержания урата в крови приводит к увеличению его количества, профильтрованного в почечных клубочках, с развитием гиперурикозурии. Еще в классической работе T.Yü и A.Gutman была определена строгая линейная корреляция между уровнем мочевой кислоты в плазме крови и нефролитиазом. Если камни выявлялись лишь у 9,9% лиц с плазменным уратом ниже 7 мг/дл, то у пациентов с гиперурикемией, превышающей 13 мг/дл, этот показатель составил уже 53% [239]. Следует, однако, отметить, что не все исследователи безоговорочно принимают наличие такой корреляции. С одной стороны, давно известно, что далеко не у всех людей, страдающих подагрой, диагностируются уратные камни. С другой стороны, отмечены случаи образования мочекислых камней на фоне нормального или даже сниженного уровня урикемии [50, 226]. По-этому следует согласиться с точкой зрения Ю.А.Пытеля и И.И.Золотарева, согласно которой "... до настоящего времени не существует единого мнения о взаимосвязи уратного нефролитиаза и подагры, хотя в патогенезе этих заболеваний имеется много общего..." [14].

И все же, гиперурикозурия, наряду с образованием чрезмерно кислой мочи и сниженным объемом выделяющейся мочи, по-видимому, является одним из важнейших факторов, определяющих преципитацию мочевой кислоты в почке. При этом рассматривать указанные факторы полностью изолированно друг от друга, очевидно, не следует. Так, установлено, что около 90% пациентов с гиперурикемией и подагрой имеют существенные дефекты в механизмах экскреции мочевой кислоты, приводящие к стойкому образованию чрезмерно кислой мочи [147, 227]. Как бы там ни было, вплоть до 20% пациентов с подагрой и гиперурикемией имеют уратные камни, а экскреция мочевой кислоты, преобладающая 800 мг в сутки у мужчин и 750 мг в сутки у женщин, расценивается как гиперурикозурия, способствующая образованию уратных конкрементов [34, 103].

Важно отметить, что, в отличие от синовиальной жидкости и плазмы крови, где рН стабильно поддерживается в рамках узкого диапазона, рН мочи варьирует в гораздо больших пределах. При рН ниже 5,5 моча насыщена недиссоциированной мочевой кислотой. В отличие от ионизированного урата, присутствующего в плазме крови, мочевая кислота является более гидрофобной и менее растворимой. При физиологическом рН внеклеточной жидкости, равном 7,4, подавляющая часть мочевой кислоты (98%) циркулирует в форме мононатриевого урата и лишь 2% – в форме недиссоциированной МК. Будучи слабой кислотой с константой диссоциации 5,35 при температуре 37°C, попадая в условия чрезмерно кислой мочи (рН≤5,5), МК становится в 20 раз менее растворимой, чем мононатриевый урат, что резко увеличивает преципитацию и способствует образованию конкрементов [14, 147, 156, 163, 169, 199].

Когда уровень урата превышает 6,8 мг/дл (405 мкмоль/л) плазма крови может рассматриваться как насыщенный раствор. Выше этой концентрации раствор может считаться пересыщенным, что создает благоприятные условия для кристаллизации урата. В почках в условиях гиперурикозурии микрокристаллы МК собираются в кластеры, преодолевая в растворителе силы рассеивания. Затем эти кластеры группируются вместе для образования ядра кристалла в ходе процесса нуклеации с преимущественной локализацией в области почечного сосочка [14, 164].

К сожалению, в отличие от оксалатного, при уратном уролитиазе практически не изученной остается проблема участия в камнеобразовании стимуляторов и ингибиторов этого процесса. А между тем, именно их участием можно было бы объяснить отсутствие конкрементов у многих лиц при наличии всех отмеченных выше условий, необходимых для их образования. В единичных исследованиях, проведенных *in vitro*, удалось идентифицировать ряд макро- и микромолекул, которые могут ингибировать адгезию кристаллов мочевой кислоты в клетках почечного эпителия [137, 194]. Не исключено, что ингибирующим эффектом в отношении кристаллизации мочевой кислоты обладают обнаруженные в моче гликопротеины, глюкозаминогликаны и сурфактанты [93]. Косвенным подтверждением этого явился факт, согласно которому у пациентов с уратным уролитиазом было зафиксировано значительное снижение экскреции глюкозаминогликанов [174]. В любом случае, обозначенная проблема нуждается в серьезном изучении.

Давно и хорошо известно, что избыток мочевой кислоты в почках способен инициировать острую и хроническую нефропатию. От 20 до 60% пациентов, страдающих подагрой, имеют хроническое почечное повреждение, приводящее к смерти 10-25% таких больных в результате развившейся ко-

нечной стадии почечной недостаточности [25, 38, 123, 224]. Оказалось, что превышение 7-8 мг/дл (416-475 мкмоль/л) мочевой кислоты в плазме крови увеличивает риск конечной стадии почечной болезни у мужчин в 3-4 раза, а у женщин – в 10 раз [111, 112]. При этом в результате вызываемого мочевой кислотой прямого почечного повреждения может развиваться как острая, так и хроническая нефропатия. Острая нефропатия с последующей острой почечной недостаточностью возникает как следствие преципитации мочевой кислоты внутри канальцев почек и характерна для синдрома лизиса опухоли или для ситуаций, сопровождающихся высокой продукцией и/или избыточной канальцевой секрецией МК, как это бывает при синдромах Леша-Нихана, Келли-Зигмиллера или Фанкони [15]. Хроническая нефропатия, как форма хронической почечной болезни, обусловлена преципитацией кристаллов мочевой кислоты в почечном медуллярном интерстиции с развитием хронической воспалительной реакции, гломерулосклероза, склероза почечных артерий, интерстициального фиброза [14, 92, 108, 123, 135].

Приведенные результаты нашли подтверждение в целом ряде экспериментальных исследований, убедительно продемонстрировавших нефротоксические свойства гиперурикемии и гиперурикозурии [39, 106, 123, 165, 189, 230, 237]. Главный вопрос, возникающий при этом: являются ли кристаллы мочевой кислоты прямой причиной почечного повреждения или развивающаяся нефропатия обусловлена иными причинами? Анализ накопившихся за последние 50 лет сведений показывает, что проблема почечного повреждения в условиях гиперурикемии и гиперурикозурии является многофакторной. Первоначальное и длительно доминировавшее вплоть до 2000-х годов мнение заключалось в том, что скапливающиеся в почечной ткани кристаллы МК индуцируют здесь развитие интерстициального воспалительного процесса. Гистологические находки, полученные при аутопсии почек больных подагрой, показали наличие в 79-99% случаев гломерулосклероза, интерстициального фиброза, склероза почечных артерий, часто ассоциированных с фокальным интерстициальным отложением кристаллов. Такие морфологические изменения позволили в свое время предложить термин “подагрическая почка” [92, 224]. У пациентов с длительно протекавшей гиперурикемией часто развивавшаяся уратная нефропатия характеризуется тубулоинтерстициальным нефритом с отложением кристаллов урата в наружной медулле. Эти кристаллы обычно фиксировались внутри собирательных протоков и/или в интерстиции и были окружены локальной воспалительной реакцией с накоплением лейкоцитов и гигантских клеток [71, 72, 197, 216]. Приведенные данные подтверждены в экспериментальных исследованиях на грызунах, у которых гиперурике-

мния воспроизводилась хроническим введением оксониевой кислоты, известного ингибитора уриказы. На животных моделях была показана преципитация депозитов мочевой кислоты и уратных кристаллов внутри почечных канальцев с их последующей обструкцией, повреждением эпителия и развитием воспаления и некроза. Индуцируемый у животных острый и хронический нефрит морфологически сопоставим с подагрической нефропатией у человека [117, 161, 230, 237]. По-видимому, захват кристаллов мочевой кислоты фагоцитирующими лейкоцитами и макрофагами является первым шагом в воспалительном каскаде, инициируемом МК. В фагоцитах кристаллы МК, как было показано, активируют сигнальные пути воспалительной реакции [157]. Было также установлено, что кристаллы мочевой кислоты запускают развитие воспаления, индуцируя повышение экспрессии различных медиаторов воспаления, в том числе – провоспалительных цитокинов [40, 136, 158, 214]. Так, в экспериментах на крысах, у которых уратный уролитиаз индуцировали потреблением оксониевой кислоты и мочевой кислоты, было обнаружено, что отложение кристаллов МК инициировало образование локальной воспалительной гранулемы посредством стимулирования экспрессии фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), известного медиатора гиперчувствительности замедленного типа [133]. По мнению авторов, этот фактор угнетал процесс миграции макрофагов из мест воспаления, что обусловило здесь их накопление и активацию. В результате развивалось локальное гранулематозное повреждение почечной ткани [133].

В то же время, согласно многим экспериментальным данным, мягкая гиперурикемия, не сопровождавшаяся образованием кристаллов мочевой кислоты, несмотря на это, приводила к развитию в почках интерстициального воспаления и нефросклероза [123, 159, 166, 188, 189]. Эти данные заставили задуматься о том, что почечное повреждение в условиях гиперурикемии может возникать и независимо от наличия кристаллов мочевой кислоты, или процессам преципитации уратов в почечном интерстиции должны предшествовать определенные внутрипочечные события, способствующие развитию интерстициального нефрита. И действительно, трудно объяснить механизм генерализованного почечного повреждения, зачастую возникающего при подагре, фокальным внутрипочечным отложением кристаллов мочевой кислоты. Кроме того, открытым остается вопрос об ослаблении прогрессирования болезни на фоне длительного и стабильного снижения гиперурикемии при эффективном лечении больных подагрой [38, 123, 184, 196]. Принимая во внимание данные последних экспериментальных исследований, можно с большей или меньшей уверенностью утверждать, что мочевая кислота, воздействуя на почку, кроме нефролитиаза

локально индуцирует воспаление, окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию и микроваскулярные нарушения [129, 166]. В свое время Ю.А.Пытель и Ю.Ю.Золотарев высказали предположение, согласно которому повышение концентрации мочевой кислоты в почечном интерстиции индуцирует здесь острое нарушение кровообращения, что сопровождается отеком окружающей ткани с развитием воспалительной реакции [14]. Последующие эксперименты подтвердили это предположение. На крысах с экспериментальной гиперурикемией в течение 6 недель наблюдались очевидные признаки сосудистых нарушений в виде увеличения толщины стенок прегломерулярных артерий и пролиферации клеток васкулатуры, что обусловило развитие в дальнейшем гломерулосклероза, почечной гипертрофии и интерстициального фиброза [123, 166]. В той же лаборатории было показано, что причиной обнаруженных изменений явилась повышенная экспрессия ренина и увеличенное образование циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в клетках гладкой мускулатуры сосудов [161]. По-видимому, наблюдавшиеся у животных изменения прегломерулярных артериол обусловили развитие ишемии почечных канальцев, локального окислительного стресса, макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрации интерстиция, нарушений экспрессии эндогенных вазоконстрикторов и вазодилататоров, что способствовало локальной вазоконстрикции [115, 202, 204].

Как показали результаты, полученные на моделях мягкой гиперурикемии, обнаруженные внутрипочечные сосудистые изменения, вероятно, обусловлены способностью мочевой кислоты активировать локальную ренин-ангиотензиновую систему (РАС), снижать активность оксида азота (NO), индуцировать эндотелиальную дисфункцию и пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов [20,77]. Определяющую роль в развитии отмеченных эффектов играет окислительный стресс, индуцируемый гиперурикемией и гиперурикозурией в почечной ткани.

Здесь необходимо отметить, что наряду с известными антиоксидантными свойствами, отмеченными ранее, мочевая кислота, подобно многим антиоксидантам, являясь по образному выражению “двуликим Янусом биохимии”, обладает и прооксидантной активностью [4, 21, 205]. Эта активность определяется рядом обстоятельств. Во-первых, установлено, что при катаболизме пуриновых нуклеотидов в ходе окисления гипоксантина и ксантина до мочевой кислоты в качестве побочного продукта образуются активные формы кислорода (АФК), в том числе и супероксиданион, играющие существенную роль в инициировании окислительного стресса [87, 102, 181, 211]. Кроме того, прямой прооксидантной активностью обладает и сам уратный радикал, образующийся в процессе окисления мочевой кислоты [90]. Таким образом, окончательно вопрос о роли мочевой кислоты в процессе свободнорадикально-

го окисления остается нерешенным. По-видимому, следует согласиться с мнением о том, что эта роль зависит от локального микроокружения, доступности уратегенерирующих субстратов, локальной концентрации окислительно-восстановительных активных ионов металлов и, возможно, ряда других факторов [4]. Не исключено, что мочевая кислота обеспечивает мощную антиоксидантную активность в условиях гидрофильной окружающей среды внеклеточной жидкости, но внутри клетки проявляет прооксидантные свойства [124, 129, 161, 206]. Именно с индуцированным мочевой кислотой локальным окислительным стрессом, по-видимому, связана ее способность уменьшать высвобождение из эндотелиальных клеток оксида азота и/или снижать его активность с последующим развитием эндотелиальной дисфункции в сосудах почек [88, 128, 201]. Показано, например, что МК стимулирует продукцию оксидантов в адипоцитах и эндотелиальных клетках через повышение NADPH-оксидазы, которая способна инактивировать NO прямо или путем подавления активности NO-синтазы [45, 70]. Имеются также сведения о том, что мочевая кислота вызывает некоторое истощение эндогенного NO за счет стимулирования экспрессии С-реактивного протеина [124]. Косвенно приведенные данные подтверждаются тем фактом, что у гиперурикемических крыс, получавших оксониевую кислоту, было зафиксировано снижение содержания метаболитов NO в моче, а хроническое введение L-аргинина, субстрата для образования эндотелиального NO, повышало их экскрецию [203, 225]. В любом случае, факт снижения содержания/активности оксида азота в клетках гладкой мускулатуры сосудов почек под влиянием мочевой кислоты указывает на роль эндотелиальной дисфункции и ишемии как медиаторов почечного повреждения, индуцируемого гиперурикемией и гиперурикозурией [17, 70, 129, 203].

Неудивительно, что окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция, индуцируемые в почке, сопровождаются развитием воспалительной реакции с исходом в виде интерстициального нефрита и фиброза почечной ткани. Уже первые эксперименты на крысах с мягкой гиперурикемией показали, что использование оксониевой кислоты приводило к развитию почечного повреждения ишемического типа с макрофагальной инфильтрацией и отложениями коллагена [159]. Воспалительная реакция с подтвержденным почечным фиброзом была продемонстрирована у крыс на модели гиперурикемии, воссозданной повышенным потреблением аденина. При этом в клетках почечной ткани выявлялась повышенная экскреция провоспалительных цитокинов [62, 66]. Не исключено, что важную роль в индуцировании воспалительной реакции в почке играет ксантиноксидаза, активность которой существенно возрастает под влиянием таких провоспалительных факторов как липополисахарид, гипоксия и цито-

кины [100, 101, 126, 167, 171]. Кроме того, как уже отмечалось, активация ксантиноксидазы вызывает избыточное образование АФК, что вносит вклад в развитие тканевого повреждения. Показано также, что мочевая кислота способна инициировать воспалительную реакцию в почечной ткани, повышая экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, ЦОГ-2 и С-реактивного протеина в клетках гладкой мускулатуры сосудов [121, 123, 124].

В последние годы обнаружен новый путь активации почечного фиброза под влиянием мочевой кислоты. Установлено, что МК прямо индуцирует в почечных канальцах процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Суть этого процесса состоит в изменении клетками почечных канальцев эпителиального фенотипа на мезенхимальный, что приводит к фиброзу процессу путем образования матрикс-продуцирующих фибробластов и миофибробластов [198]. На экспериментальной модели гиперурикемии у крыс, индуцированной оксониевой кислотой, приведенными авторами выявлено развитие тубулоинтерстициального фиброза в сочетании с признаками ЭМП в виде снижения синтеза Е-кадгерина и повышения его деградации.

Таким образом, установленные на сегодняшний день механизмы действия мочевой кислоты, включающие развитие локального окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, воспалительной реакции и активации эпителиально-мезенхимального перехода клеток почечного эпителия могут рассматриваться как важные компоненты прогрессирования почечной болезни в условиях гиперурикемии и гиперурикозурию.

Гиперурикемия, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания

Как было отмечено выше, целый ряд эффектов мочевой кислоты связан с инициированием локального окислительного стресса с вовлечением изменений внутрипочечной гемодинамики. Поэтому естественным выглядит вопрос о возможных нарушениях функционирования сердечно-сосудистой системы в целом, тем более что хорошо известно о роли окислительного стресса в патогенезе атеросклероза, коронарной и цереброваскулярной болезней, острого инфаркта миокарда. Данная проблема была обозначена давно в высказываниях многих выдающихся отечественных клиницистов [12]. Это обусловило проведение значительного количества больших клинических многоцентровых испытаний. Многие из них (хотя и не все) определили роль увеличения плазменного содержания мочевой кислоты как фактора риска ряда сердечно-сосудистых заболеваний [1, 37, 221]. В ряде публикаций показана более высокая смертность от инфаркта миокарда и инсульта среди пациентов, имевших гиперурикемию [73, 170, 191]. В исследовании J.H.Chen и соавторов

было зарегистрировано, что смертность, обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями, повышалась на 11% на каждый 1 мг/дл (60 мкмоль/л) мочевой кислоты. А сывороточный уровень МК, превышающий 7 мг/дл (416 мкмоль/л), является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности [55]. В других работах гиперурикемия идентифицировалась как независимый фактор риска атеросклероза коронарных артерий [125, 141]. В двух метаанализах, включивших 402997 пациентов с коронарной болезнью сердца и 238449 больных с цереброваскулярными нарушениями, было показано, что существует умеренная статистическая зависимость между гиперурикемией, заболеваемостью и смертностью в обоих случаях [130, 131]. Наконец, в большом исследовании с участием 83683 австрийских мужчин была подтверждена взаимосвязь между повышенным плазменным уровнем мочевой кислоты и смертностью от сердечной недостаточности и инсульта, хотя подобная статистическая зависимость гиперурикемии и коронарной болезни отсутствовала [220]. В то же время, другими авторами прямой ассоциации между повышенным содержанием мочевой кислоты в крови и риском сердечно-сосудистых заболеваний выявлено не было [63, 148, 168]. Противоречивость представленных результатов в значительной степени объясняется различиями в дизайне исследований, составе обследованных контингентов, продолжительности наблюдения и другими причинами [181].

Так что предполагаемая рядом исследователей и отмеченная выше взаимосвязь выявляется (хотя и не всегда!) лишь на уровне статистических закономерностей и до сих пор является предметом оживленных дискуссий. Кроме того, остается неясным важный момент причинно-следственных взаимоотношений рассматриваемых факторов. Является ли повышенный сывороточный уровень мочевой кислоты фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний или гиперурикемия является предиктором их возникновения и прогрессирования? Отметим еще один недавно сформулированный вопрос: что является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний – гиперурикемия как таковая или развившаяся подагра? Так, статистическая зависимость, выявлявшаяся между повышением плазменного содержания МК и смертностью от сердечно-сосудистых причин у мужчин среднего возраста, исчезала, когда из анализа удалялись пациенты с диагностированной подагрой [142]. Несомненно, для ответов на поставленные вопросы требуются дальнейшие исследования.

Гораздо больше ясности существует в вопросе, рассматривающем взаимосвязь гиперурикемии и повышенного артериального давления (АД). Ранее мы уже отмечали, что эволюционная потеря гоминидами уриказы способствовала сохранению в организме натрия и поддержанию уровня АД, что,

в конечном счете, создало условия для прямохождения. Однако существенное изменение жизненного уклада человечества, особенно на протяжении последнего столетия, выразившееся, в том числе, и в резком увеличении потребления поваренной соли, по мнению ряда исследователей, трансформировало систему сохранения натрия из адаптивной в механизм, способствующий возникновению современной эпидемии гипертензии [119]. Действительно, если в начале периода палеолита предположительно содержание натрия в диете было очень низким, составляя около 690 мг/день (1,9 г NaCl), сегодня в развитых странах этот показатель составляет в среднем 4000 мг/день или 10 г NaCl [26, 69, 231].

Факт сочетания гиперурикемии и гипертензии фиксировался в последние годы многими клиницистами [80, 116, 140, 185]. При этом естественным выглядит вопрос: какое из этих нарушений является первичным? Ранее бытовало исторически сложившееся мнение, согласно которому гипертензия, приводящая к изменению почечного кровотока и снижению скорости клубочковой фильтрации, обуславливает нарушение экскреции уратов, что и приводит к развитию гиперурикемии [25, 79, 82]. Однако экспериментальные данные, показавшие, что введение животным мочевой кислоты неизменно вело к повышению артериального давления уже через несколько недель после возникновения гиперурикемии, заставило пересмотреть эту точку зрения в пользу причинной роли МК [159-161]. Важно отметить, что повышение АД удавалось предотвратить введением препаратов, снижающих гиперурикемию, ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола или урикозурического агента бензодарона [29].

Клинические наблюдения подтвердили приведенные выше данные. Выяснилось, что повышенный уровень мочевой кислоты в крови имеет место у 40-60% пациентов с нелеченной гипертензией и у 90% юношей с недавно диагностированной эссенциальной гипертензией [76]. С этими результатами перекликаются данные, согласно которым гиперурикемия фиксировалась у пациентов с пограничным повышением АД, особенно при наличии микроальбуминурии [9, 145, 222]. Здесь следует подчеркнуть, что сочетание гиперурикемии с гипертензией наиболее явно прослеживалось у молодых людей с недавно зафиксированным повышением АД и было менее выраженным у пациентов с длительным анамнезом гипертонической болезни [95, 114, 240]. По-видимому, это связано с тем, что у пожилых людей может присутствовать множество дополнительных факторов в виде иных сопутствующих заболеваний, что несколько искажает регистрируемую у юношей четкую корреляцию [25, 44]. В этой связи наиболее наглядными представляются результаты лечения 30 подростков 11-17 лет с начальной гипертензией и пограничной гиперурикемией (≥ 360 мкмоль/л), которым давали аллопуринол или плацебо на про-

тяжении 4 недель [78]. В результате лечения аллопуринолом у 90% пациентов была достигнута нормализация АД, тогда как при применении плацебо – лишь у 3% [78].

Относительно механизма гипертензивного действия мочевой кислоты отметим вполне вероятную связь повышенного системного АД с описанными выше нарушениями почечной гемодинамики, выявленными у экспериментальных животных под влиянием МК. Как уже отмечалось, у гиперурикемических крыс обнаруживалось повышение капиллярного давления в почечных клубочках с утолщением и констрикцией афферентных артериол, что могло приводить к соответствующим изменениям системного давления [202]. Вполне вероятно, что возникающая эндотелиальная дисфункция, снижение системного уровня NO и активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) также вносят вклад в развитие гипертензивного эффекта мочевой кислоты. Совокупность приведенных фактов позволила S.Watanabe с сотрудниками выдвинуть гипотезу относительно механизмов гипертензивного действия мочевой кислоты [231]. Согласно этой гипотезе уже неоднократно упоминавшаяся потеря в свое время гоминидами энзима уриказы стала важным моментом в поддержании более высокого уровня АД. При этом существуют два механизма, обеспечивающих развитие гипертензии. Один из них острый – через активацию РАС, другой – хронический, посредством инициирования микрососудистых и интерстициальных изменений в почке. При этом пусковым механизмом перечисленных эффектов, по-видимому, становится повышение солевой чувствительности под влиянием повышенной концентрации мочевой кислоты [231].

И все же, представляется, что приведенная гипотеза, хотя и очень важна, не является исчерпывающей. По-нашему мнению, следует поддержать мысль, недавно высказанную хорватскими исследователями D.Pasalic и соавторами. Цитируемые авторы полагают, что недооцененной остается роль возможных нарушений почечного транспорта уратов в механизме их гипертензивного эффекта. Идентифицированное недавно большое количество почечных уратных транспортеров, обеспечивающих реабсорбцию 90% профильтрованной МК, их возможные генетические полиморфизмы, роль почек как таковых в повышении артериального давления – все эти факторы вполне могут вносить решающий вклад в развитие гипертензии [181].

В этом контексте особо следует отметить идею о тесной взаимосвязи гиперурикемии, хронической болезни почек и артериальной гипертензии, развиваемую в последние годы отечественными клиницистами [3, 10, 12]. Причем высказано предположение, согласно которому повышение мочевой кислоты в сыворотке, с одной стороны, может расцениваться как предиктор артериальной гипертензии. С другой

стороны, гиперурикемию, выявляемую у пациентов с гипертензивной болезнью, следует рассматривать в качестве важного маркера почечного повреждения [5, 6].

Польза гиперурикемии. Миф или реальность?

Несмотря на представленные выше убедительные данные, относительно многих вредоносных эффектов гиперурикемии, сохраняется целый ряд предпосылок, позволяющих с полным основанием образно назвать мочевую кислоту "двуликим Янусом биохимии" [4]. От себя добавим – возможно, не только биохимии! И хотя сведения, позволяющие высказать такое предположение, зачастую являются косвенными, не подтвержденными доказательными клиническими наблюдениями, а порой даже несколько наивными, по нашему мнению, они таят в себе ряд серьезных вопросов и перспектив. Что можно ответить на вопросы, сформулированные еще в 1955 году E.Orowan и затем систематизированные в монографии В.П.Эфроимсона [22, 175] относительно наличия положительной корреляции между содержанием мочевой кислоты в крови и уровнем умственной активности? Как следует относиться к выраженной антиоксидантной активности мочевой кислоты? Наконец, какой биологический смысл заключен в том, что 90% профильтрованной в почечных клубочках мочевой кислоты подвергается реабсорбции в канальцах? Поставленные вопросы заставляют задуматься современных исследователей.

Гиперурикемия и интеллект

Давным-давно человечество обратило внимание на определенную связь между подагрой (гиперурикемией) и интеллектуальными способностями человека. Еще врачи Древнего мира заметили необычайно высокий интеллект у многих подагриков, что неоднократно фиксировалось впоследствии [22]. При этом изначально развитие подагры связывали с особыми условиями питания, как показателя более высокого уровня жизни. Величайший врач древности Гиппократ определил подагру как "артрит богатых", отличая ее от "артрита бедных", имея в виду в последнем случае ревматоидные заболевания, обусловленные бактериальной инфекцией. Это разделение позволило Гиппократу выдвинуть гипотезу, согласно которой развитие подагры зависит от социальных условий жизни человека, в первую очередь – от лучшего питания [64]. В 1683 году английский врач Thomas Sydenham подтвердил гипотезу Гиппократа, связав подагру с высокими жизненными стандартами и уловив связь более высокого интеллекта и креативности пациентов с диетой и хорошим питанием [64]. Важным этапом в исследо-

вании данной проблемы явилась небольшая работа E.Ogawa, в которой автор подчеркнул наличие сходства химической структуры мочевой кислоты, кофеина и теобромбина и предположил, что потеря уриказной активности с последующим увеличением уровня МК в крови определила возможность количественного и качественного скачка в интеллектуальных способностях гоминид в ходе эволюционного процесса [22]. С тех пор появилось множество работ, посвященных описываемой проблеме, составлены биографические списки десятков и сотен выдающихся исторических личностей, страдавших подагрой, делались попытки проведения соответствующих корреляционного анализа. К сожалению, большая часть этих исследований носит в основном описательный и, как правило, научно-популярный характер и не содержит убедительных данных с точки зрения доказательной медицины, а экспериментальных работ, предпринятых в попытке исследовать эту проблему, крайне мало [229]. И все же, на некоторых публикациях следует остановиться более подробно.

Так, в одном из исследований было изучено распространение подагры у высокоталантливых людей с показателем интеллекта IQ более 148, а также у членов их семей [217]. Оказалось, что среди таких мужчин пациенты с подагрой составили 1,8%, тогда как в общей популяции число больных находилось на уровне 1,5%. Сходные пропорции выявлялись и среди родственников больных подагрой в сравнении с близкими контрольной группы лиц. Использование в качестве критерия коэффициента IQ показало сопоставимую тенденцию и в других исследованиях [53, 179]. В недавно опубликованной статье U.Patil и соавторы сообщили о результатах обследования здоровых студентов-медиков [183]. Оказалось, что сывороточный уровень МК у лиц с высоким IQ (>160) значительно превышал этот показатель у молодых людей со средним показателем интеллекта (IQ 81-120). В другом исследовании, проведенном с привлечением детей штата Мичиган (США), показано, что высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке был связан не столько с IQ, сколько с уровнем интеллектуальной активности [109].

Приведенные результаты позволили высказать предположение, согласно которому повышенный уровень мочевой кислоты в крови гоминид обусловил стимулирующее воздействие на кору головного мозга в сравнении с другими млекопитающими, что обеспечило развитие более высокого мозгового объема, интеллекта и, в конечном счете, эволюционное верховенство в животном мире [64]. Правда, здесь существует серьезное и до сих пор не опровергнутое возражение. Как уже отмечалось, мутации гена уриказы у человекообразных обезьян произошли в период миоценовой эпохи от 13 до 24 млн. лет тому назад. Однако увеличение объема мозга у го-

минид произошло значительно позднее. Так, прямоходящие австралопитеки еще 3,5-4 млн. лет тому назад имели объем мозга в пределах 375-500 см³, т.е. такой же, как и современные человекообразные обезьяны, и который должен был утроиться за последующие 2,5 млн. лет [234]. Как объяснить такой колоссальный временной разрыв пока неясно.

Гиперурикемия и нейродегенеративные заболевания

При анализе роли гиперурикемии в развитии нейродегенеративных заболеваний складывается впечатление, что антиоксидантные свойства мочевой кислоты в полной мере проявляются именно в мозговой ткани. Известно, что мозг весьма уязвим по отношению к оксидативным повреждениям, поскольку, с одной стороны, для обеспечения высокой скорости метаболизма мозговой ткани требуется очень большое количество кислорода, составляющее около 20% от общего объема, потребляемого организмом с вдыхаемым воздухом. С другой стороны, мозговая ткань характеризуется обилием липидного материала с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот. Поэтому в мозгу создаются все условия для липидной перекисидации, роль которой, по-видимому, весьма велика в патогенезе ряда нейродегенеративных заболеваний. Исходя из этого и предполагается важное значение мочевой кислоты, проявляющей свои антиоксидантные свойства в нейронах головного мозга [25, 26, 33, 212].

Хорошо известно, что распространенность таких заболеваний как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорея Хантингтона, боковой амиотрофической склероз, а также рассеянный склероз значительно выросла в последние десятилетия, приводя к развитию деменции и других тяжелых состояний [51, 74, 155, 177, 223]. При всем различии этиологических и патофизиологических факторов, определяющих развитие этих заболеваний, выяснилось, что все они сопровождаются, с одной стороны, признаками оксидативного повреждения, с другой стороны – снижением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови [29, 59, 64, 113, 152, 178, 195, 207]. Так, в большом клиническом исследовании, проведенном в Канаде, была выявлена отрицательная корреляция между подагрой и болезнью Паркинсона среди пациентов старше 65 лет [65]. Оказалось, что за 8 лет наблюдения частота возникновения нейродегенеративного заболевания в группе из 11258 пациентов с подагрой была на 30% ниже, чем у 56199 контрольных лиц, не страдающих этим заболеванием. При этом зафиксированное снижение риска развития болезни Паркинсона не зависело от пола, возраста, предшествовавших заболеваний, применения нестероидных противовоспалительных средств и диуретиков. Подобная тенденция выявлялась и другими авторами. Показано, что пациен-

ты с болезнью Паркинсона, хореей Хантингтона, болезнью Альцгеймера и рассеянным склерозом имели значительно меньшую по сравнению с контрольными лицами сывороточную концентрацию мочевой кислоты и других антиоксидантов. Повышение же уровня МК, напротив, сочеталось со снижением риска нейродегенеративных заболеваний и с замедлением прогрессирования сопутствующих когнитивных нарушений [27, 35, 54, 83, 110, 132, 150, 190, 228, 233]. А относительно рассеянного склероза вообще существует мнение о том, что это заболевание никогда не сочетается с подагрой [143, 212].

Одним из мощных факторов, обуславливающих воздействие окислительного стресса на мозговую ткань, является пероксинитрит, образующийся в нейронах в ходе реакции супероксидных радикалов с оксидом азота. Этот токсин, как полагают, индуцирует нейрональное повреждение при инсульте, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, боковом амиотрофическом склерозе, рассеянном склерозе. Оказалось, что мочевая кислота подавляет прооксидативные эффекты пероксинитрита, во-первых, предотвращая его образование, путем нейтрализации клеточного супероксида с предупреждением его последующего взаимодействия с оксидом азота. Во-вторых, МК действует как сквенджер радикалов CO_3 и NO_2 , которые являются активными промежуточными продуктами реакции пероксинитрита с CO_2 [4, 90, 143, 176, 212, 219].

Возможно, антиоксидантное действие мочевой кислоты связано с повышением содержания в нейронах головного мозга известного антиоксиданта глутатиона. В экспериментах на клеточных культурах мышечной ткани показано, что МК усиливала поглощение нейронами глутатиона путем активации транспортера возбуждающих аминокислот EAAT-1. В результате этого CA1 пирамидальные клетки глутатиона после воздействия мочевой кислоты приобретали резистентность к оксидативному повреждению [32].

Не исключено, что определенный вклад в антиоксидантную активность мочевой кислоты вносит ее способность хелатировать переходные металлы. Связывая железо, МК может ингибировать зависимое от этого металла окисление аскорбата, предупреждая посредством этого возникновение повреждения мозговой ткани, инициируемое окислительным стрессом [74, 96]. Следует также иметь в виду, что повышение уровня мочевой кислоты может способствовать защите эндотелиальных энзимов от окислительной модификации, предотвращая нарушение эндотелиальной функции, возникающее в условиях окислительного стресса [4, 36].

Отметим, что антиоксидантные свойства мочевой кислоты в отношении мозговой ткани нашли подтверждение в ряде экспериментальных исследований. На клеточной модели болезни Паркинсона МК в мезенцефальной культуре клеток мышечной

жала концентрацию 1-метил-4-фенилпиридина, токсического метаболита, который вовлекается в процесс гибели дофаминовых нейронов при этом нейродегенеративном заболевании [61]. В той же лаборатории было показано протекторное действие мочевой кислоты при воздействии перекиси водорода на астроциты, что, по мнению авторов, индуцировало высвобождение молекулы(ы), защищающих дофаминергические нейроны от окислительного стресса [60]. В экспериментах на трансгенных мышцах с мутацией гена уриказы параллельно с повышенным содержанием МК в мозговой ткани фиксировалось ослабление токсического воздействия 6-гидроксидофамина (6-OHDA), гидроксиглированного аналога дофамина, используемого для моделирования паркинсонизма, в отношении дофаминергических нейронов черной субстанции мозга [56]. Приведенные данные соответствуют результатам, полученным в экспериментах *in vivo*, когда внутрибрюшинное введение мочевой кислоты мышам ослабляло токсическое воздействие 6-OHDA в отношении потери дофаминергических нейронов в черной субстанции, снижения содержания дофамина и его метаболитов в нейронах полосатого тела, истощения глутатиона, накопления продуктов липидной перекисидации и ухудшения двигательной активности животных [91]. Наконец, в опытах на мышцах с экспериментальным аллергическим энцефаломиелиитом, моделирующим рассеянный склероз человека, введение мочевой кислоты существенно и независимо от дозы облегчало течение заболевания [105, 218].

В то же время, в последнее время появились сведения, согласно которым нейропротекторное действие мочевой кислоты обусловлено не только ее антиоксидантными свойствами. Показано, например, что МК стимулирует в клетках астроглии экспрессию глутаматного транспортера. В результате этого усиливается гомеостатическая функция астроглии, приводящая к усилению обратного захвата глутамата из синаптической щели спинномозговых нейронов, что обуславливает защиту мозговой ткани от индуцируемой глутаматом токсичности [68].

Исходя из приведенных данных, можно сделать вывод о том, что сегодня появились серьезные основания говорить о наличии выраженных протекторных свойств мочевой кислоты при нейродегенеративных заболеваниях ЦНС и рассеянном склерозе. Отмеченный факт требует дальнейшего изучения в плане потенциальных возможностей клинического применения мочевой кислоты в будущем.

Заключение

Анализ приведенных литературных данных показывает, что биологическая целесообразность, усматриваемая в исчезновении энзима уриказы в ходе эволюции приматов, была, по-видимому, направ-

лена на повышение содержания мочевой кислоты в крови для обеспечения антинатрийуретического и сосудистого эффектов, что, в свою очередь, позволило поддерживать относительно высокое артериальное давление в условиях низко-солевой диеты и обеспечило создание условий для прямохождения гоминид.

Однако резко изменившиеся условия питания и жизненного стиля в ходе нескольких последних столетий трансформировали по сути адаптивные черты гиперурикемии в предпосылки развития ряда заболеваний и патологических состояний, включая подагру, уролитиаз и уратную нефропатию, метаболический синдром, гипертензию и другие сердечно-сосудистые заболевания.

С другой стороны, выраженные антиоксидантные свойства мочевой кислоты, проявляемые в отношении мозговой ткани, позволяют предположить наличие благоприятного воздействия гиперурикемии на предотвращение прогрессирования ряда нейродегенеративных заболеваний и рассеянного склероза, развитие интеллекта и когнитивных функций.

В любом случае, определение содержания мочевой кислоты в крови представляется важной, а в ряде случаев – необходимой процедурой, поскольку, с одной стороны, нивелирование гиперурикемии может облегчить течение ряда заболеваний, а с другой стороны, сама гиперурикемия может служить важным предиктором возникновения тех или иных патологических состояний. Это лишь подчеркивает, что к манипуляциям, направленным на резкое изменение концентрации мочевой кислоты в крови, следует относиться с осторожностью.

Никто из авторов не имеет конфликта интересов.

Литература

1. *Алмувайрах А.А., Тыренко В.В., Блохин М.П., Качнов В.А.* Изменения факторов сердечно-сосудистого риска и особенностей клинической картины у мужчин с подагрой за прошедшие 20 лет. Современная ревматология. 2011. №3: 25-30.
2. *Арьев А.А.* Подагра. СПб.: МАПО, 2009. 109 с.
3. *Балкаров И.М., Щербак А.В., Лебедева М.В., Фомин В.В.* Уратная нефропатия в семьях больных подагрой. Клиническая геронтология. 2005. 11 (4): 42-46.
4. *Галушка Б., Паскалев Д., Янкова Т., Чанкова П.* Двукратный Янус биохимии: мочевая кислота – оксидант или антиоксидант? Нефрология. 2004. 8 (4): 25-31.
5. *Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Мильто А.С.* Мочевая кислота – ключевой компонент “кардиоренометаболического континуума”. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. 7 (4): 95-100.
6. *Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В.* Мочевая кислота – независимый предиктор сердечно-сосудистых событий. Урикозурический потенциал лозартана. Клиническая фармакология и терапия. 2011. 20 (3): 9-17.
7. *Марков А.* Эволюция человека. Том 1: Обезьяны, кости и гены. М.: Астрель, 2011. 496 с.
8. *Молодан Д.В.* Изменения функционального состояния эндотелия у больных гипертензивной болезнью с ожирением и бессимптомной гиперурикемией. Мир науки, культуры и образования. 2013. № 5: 395-398.
9. *Мухин Н.А., Балкаров И.М., Шоничев Д.Г., Лебедева М.В.* Формирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. Тер. Архив. 1999. 71 (6): 23-27.
10. *Мухин Н.А., Фомин В.В., Лебедева М.В.* Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома. Тер. Архив. 2011. 83 (6): 5-13.
11. *Насонов Е.А., Насонова В.А., Барскова В.Г.* Механизмы развития подагрического воспаления. Тер. Архив. 2006. 78 (6): 77-84.
12. От редакции. Гиперурикемия, артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек: интерпретация взаимосвязи и стратегия действий. Клиническая нефрология. 2010. № 4: 4-11.
13. *Пихлак Э.Г.* Подагра. М.: Медицина, 1970. 322 с.
14. *Пытель Ю.А., Золотарев И.И.* Уратный уролитиаз. М.: Медицина, 1995. 176 с.
15. *Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Бессонова Л.А. и др.* Синдром Леша-Найхана: фенотипическое разнообразие и ДНК-диагностика. Медицинская генетика. 2010. 9 (9): 41-48.
16. Руководство по нефрологии. Под ред. Р.В.Шрайера (Пер с англ. под ред. Н.А.Мухина). М.: ГЭОТАР-Медиа, М., 2009. 560 с. (Manual of Nephrology. Ed. R.V.Shroyer (Translated from English ed N.A.Muhin). М.: GEOTAR Media, 2009. 560.
17. *Саенко В.С., Винаров А.З., Песегов С.В.* Гиперурикемия – маркер риска эндотелиальной дисфункции в развитии эректильной дисфункции. Урология. 2014. № 4: 100-103.
18. *Селицкая О.В., Борисенко Н.А.* Современные представления о подагре. Сибирское медицинское обозрение. 2009. № 2 (56): 3-9.
19. *Тиктинский О.А.* Уролитиаз. Л.: Медицина, 1980. 192 с.
20. *Титов В.Н., Дмитриев В.А., Гуцина О.В. и др.* Физико-химическая активность мочевой кислоты. Гиперурикемия – нарушение биологических функций эндоэкологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и гидродинамического артериального давления. Успехи современной биологии. 2011. 131 (5): 483-502.
21. *Халфина Т.Н., Валева И.Х., Салихов И.Г.* Мочевая кислота как про-/антиоксидант у пациентов с подагрой. Практическая медицина. 2011. №4 (52): 129-132.
22. *Эфрويمсон В.П.* Генетика гениальности. М.: Тайдекс Ко, 2002. 376 с.
23. *Abrams B.* Sleep apnea as a cause of gout flares. Medscape J. Med. 2009. 11 (1): 3.
24. *Agusti J., Andrews P., Fortelius M., Rook L.* Hominoid evolution and environmental change in the Neogene of Europe: a European Science Foundation network. J. Hum. Evol. 1998. 94: 103-107.
25. *Álvarez-Lario B., Macarròn-Vicente J.* Is there anything good in uric acid? Q. J. Med.. 2011. 104: 1015-1024.

26. *Álvarez-Lario B., Macarrón-Vicente J.* Uric acid and evolution. *Rheumatology*. 2010. 49 (11): 2010-2015.
27. *Andreadou E., Nikolaou C., Gournaras F. et al.* Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: their relationship to treatment and disease duration. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2009. 111: 724-728.
28. *Andrews P.* Evolution and environment in the Hominoidae. *Nature*. 1992. 360: 641-646.
29. *Annamaki T., Muuronen A., Murros K.* Low plasma uric acid level in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2007. 22: 1133-1137.
30. *Annemans J., Snaenen E., Gaskin M. et al.* Gout in the UK and Germany: prevalence, co-morbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann. Rheum. Dis*. 2008. 67: 960-966.
31. *Ansari M.S., Gupta N.P., Hemal A.K. et al.* Spectrum of stone composition: structural analysis of 1050 upper urinary tract calculi from northern India. *Int. J. Urol*. 2005. 12: 12-16.
32. *Aoyama K., Matsumura N., Watanabe M. et al.* Caffeine and uric acid mediate glutathione synthesis for neuroprotection. *Neuroscience*. 2011. 181: 206-215.
33. *Ascherio A., LeWitt P.A., Xu K. et al.* Urate as predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease. *Arch. Neurol*. 2009. 66: 1460-1468.
34. *Asplin J.R.* Uric acid stones. *Semin. Nephrol*. 1996. 16 (5): 412-424.
35. *Auinger P., Kiebertz K., McDermott M.P.* The relationship between uric acid levels and Huntington's disease progression. *Mov. Disord*. 2010. 25: 224-228.
36. *Becker B.* Towards physiological function of uric acid. *Free Radic. Biol. Med*. 1993. 14 (6): 615-631.
37. *Bergamini C., Ciccoira M., Rossi A., Vassanelli C.* Oxidative stress and hyperuricemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail*. 2009. 11: 444-452.
38. *Berger L., Yü T.* Renal function in gout: IY: An analysis of 524 gouty subjects including long-term follow-up studies. *Am. J. Med*. 1975. 59: 605-613.
39. *Bluestone R., Waisman J., Klinenberg J.R.* Chronic experimental hyperuricemic nephropathy. *Lab. Invest*. 1975. 33 (3): 273-279.
40. *Bo S., Gambino R., Durazzo M. et al.* Associations between serum uric acid and adipokines, markers of inflammation, and endothelial dysfunction. *J. Endocrinol. Invest*. 2008. 31 (6): 499-504.
41. *Bobulescu I.A., Dubree M., Zhang J. et al.* Effect of renal lipid accumulation on proximal tubule Na^+/H^+ exchange and ammonium secretion. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2008. 294: F1315-F1322.
42. *Bobulescu I.A., Dubree M., Zhang J. et al.* Reduction of renal triglyceride accumulation: effects on proximal tubule Na^+/H^+ exchange and urinary acidification. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2009. 297: E1419-E1426.
43. *Bobulescu I.A., Maalouf N.M., Capolongo G. et al.* Renal ammonium excretion after an acute acid load: blunted response in uric acid stone formers but not in patients with type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2013. 305: E1498-E1503.
44. *Bobulescu I.A., Moe O.W.* Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv. Chronic Kidney Dis*. 2012. 19 (6): 358-371.
45. *Brodsky S.V., Yamamoto T., Tada T. et al.* Endothelial dysfunction in ischemic acute renal failure: Rescue by transplanted endothelial cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2002. 282: F1140-F1149.
46. *Burns C.M., Wortmann R.L.* Disorders of purine and pyrimidine metabolism. In: *Faci AS, Longo DL, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill, New York, 2012: 215-219.*
47. *Burt H.M., Dutt Y.C.* Growth of monosodium urate monohydrate crystals: effect of cartilage and synovial fluid components on *in vitro* growth rates. *Ann. Rheum. Dis*. 1986. 45 (10): 858-864.
48. *Bushinsky D.A.* Kidney stones. *Adv. Intern. Med*. 2001. 47: 219-238.
49. *Busso N., So A.* Microcrystals as DAMPs and their role in joint inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2012. 51 (7): 1154-1160.
50. *Campion E., Glynn R., DeLabry L.* Asymptomatic hyperuricemia: risks and consequences in the in the Normative Aging Study. *Am. J. Med*. 1987. 82: 421-426.
51. *Cascalbeira J.F., Joao S.S., Pinbancos S.S. et al.* Serum homocysteine: interplay with other circulating and genetic factors in association to Alzheimer's type dementia. *Clin. Biochem*. 2009. 42: 783-790.
52. *Caulfield M.J., Munroe P.B., O'Neill D. et al.* SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med*. 2008. 5 (10): 1509-1522.
53. *Cervini C., Burrioni M., Zampa A.M.* Genes for superintelligence? *J. Med. Genet*. 1982. 19: 392.
54. *Chen H., Mosley T.H., Alonso A., Huang X.* Plasma urate and Parkinson's disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am. J. Epidemiol*. 2009. 169: 932-936.
55. *Chen J.H., Chuang S.Y., Chen H.J. et al.* Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause cardiovascular and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009. 61: 225-232.
56. *Chen X., Burdett T.C., Desjardins C.A. et al.* Disrupted and transgenic urate oxidase alter urate and dopaminergic neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. 110 (1): 300-305.
57. *Choi H.K., Curhan G.* Gout: epidemiology and lifestyle choices. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2005. 17: 341-345.
58. *Choi H.K., Mount D.B., Reginato A.M.* Pathogenesis of gout. *Ann. Intern. Med*. 2005. 143 (7): 499-516.
59. *Christen Y.* Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2000. 71: 621S-629S.
60. *Cipriani S., Desjardins C.A., Burdett T.C. et al.* Protection of dopaminergic cells by urate requires its accumulation in astrocytes. *J. Neurochem*. 2012. 123 (1): 172-181.
61. *Cipriani S., Desjardins C.A., Burdett T.C. et al.* Urate and its transgenic depletion modulate neuronal vulnerability in a cellular model of Parkinson's disease. *PLoS One*. 2012. 7: e37331.
62. *Correa-Costa M., Braga T.T., Smedo P. et al.* Pivotal role of tolllike receptors 2 and 4, its adaptor molecule MyD88, and inflammasome complex in experimental tubulointerstitial nephritis. *PLoS One*. 2011. 6 (12): e29004.
63. *Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D.* Serum

- uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 1999. 131: 7-13.
64. *De Giorgi A., Fabbian F., Pala M. et al.* Uric acid: friend or foe? Uric acid and cognitive function. "Gout kills more wise men than simple". *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. 19 (4): 640-646.
65. *De Vera M., Rahman M.M., Rankin J. et al.* Gout and the risk of Parkinson's disease: a cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008. 59: 1549-1554.
66. *Divan V., Mistry A., Gobe G., Brown L.* Adenine-induced chronic kidney and cardiovascular damage in rats. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 2013. 68 (2): 197-207.
67. *Doherty M.* New insights into epidemiology of gout. *Rheumatology.* 2009. 48 (Suppl 2): ii2-ii8.
68. *Du Y., Chen C.P., Tseng C.Y. et al.* Astroglia-mediated effects of uric acid to protect spinal cord neurons from glutamate toxicity. *Glia.* 2007. 55: 463-472.
69. *Eaton S.B., Konner M.* Paleolithic nutrition. *N. Engl. J. Med.* 1985. 312: 283-289.
70. *Ejaz A.A., Mu W., Kang D-H. et al.* Could uric acid have a role in acute renal failure? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. 2 (1): 16-21.
71. *Emmerson B.T., Row P.G.* Editorial: An evaluation of the pathogenesis of gouty kidney. *Kidney Int.* 1975. 8: 65-71.
72. *Emmerson B.T., Thompson L.* The spectrum of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *Q. J. Med.* 1973. 42: 423-440.
73. *Fang J., Alderman M.H.* Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES epidemiologic follow-up study, 1971-1992: National Health and Nutrition Examination Survey. *J.A.M.A.* 2000. 283: 2404-2410.
74. *Fang P., Li X., Luo J.J. et al.* A double-edged sword: uric acid and neurological disorders. *Brain Disord. Ther.* 2013. 2 (2): 109.
75. *Feig D.I., Johnson R.J.* Uric acid and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2009. 360: 540-541.
76. *Feig D.I., Kang D-H., Johnson R.J.* Uric acid and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2008. 359: 1811-1821.
77. *Feig D.I., Kang D.H., Nakagawa T. et al.* Uric acid and hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2006. 8: 111-115.
78. *Feig D.I., Soletsky B., Johnson R.J.* Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *J.A.M.A.* 2008. 300 (8): 924-932.
79. *Ferris T.F., Gordon P.* Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance in man. *Am. J. Med.* 1968. 44: 359-365.
80. *Forman J.P., Choi H., Curhan G.C.* Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. 18: 287-292.
81. *Frincu M.C., Fogarty C.E., Swift J.A.* Epitaxial relationships between uric acid crystals and mineral surfaces: a factor in urinary stone formation. *Langmuir.* 2004. 20 (16): 6524-6529.
82. *Frohlich E.D.* Uric acid: a risk factor for coronary artery disease. *J.A.M.A.* 1993. 270: 354-359.
83. *Gao X., Chen H., Choi H.K. et al.* Diet, urate, and Parkinson's disease risk in men. *Am. J. Epidemiol.* 2008. 167: 831-838.
84. *Gault M.H., Chafe L.* Relationship of frequency, age, sex, stone, weight, and composition in 15,624 stones: comparison of results for 1980 to 1993 and 1995 to 1998. *J. Urol.* 2000. 164: 302-307.
85. *Gebo D.L.* Climbing, brachiation and terrestrial quadrupedalism: historical precursors of hominoid bipedalism. *Am. J. Phys. Anthropol.* 1996. 101: 55-92.
86. *Gentle D.L., Stoller M.L., Bruce J.E., Leslie S.W.* Geriatric urolithiasis. *J. Urol.* 1997. 158: 2221-2224.
87. *George J., Struthers A.D.* Role of urate, xanthine oxidase and the effects of allopurinol in vascular oxidative stress. *Vasc. Health Risk Manag.* 2009. 5: 265-272.
88. *Gersch C., Pali S.P., Kim K.M. et al.* Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008. 27: 967-978.
89. *Gibson T., Watenworth R., Hatfield P. et al.* Hyperuricaemia, gout and kidney function in New Zealand Maori men. *Br. J. Rheumatol.* 1984. 23: 276-282.
90. *Glantzounis G.K., Tsimoyiannis E.C., Kappas A.M., Galaris D.A.* Uric acid and oxidative stress. *Curr. Pharm. Des.* 2005. 11 (32): 4145-4151.
91. *Gong L., Shang O.L., Zhang N. et al.* Neuroprotection by urate on 6-OHDA-lesioned rat model of Parkinson's disease: linking to Akt/GSK 3 β signaling pathway. *J. Neurochem.* 2012. 123: 876-885.
92. *Gonick H.C., Rubini M.D., Gleason I.O., Sommers S.C.* The renal lesion in gout. *Ann. Int. Med.* 1965. 62: 667-674.
93. *Grases F., Ramis M., Villacampa A.I., Costa-Bauza A.* Uric acid urolithiasis and crystallization inhibitors. *Urol. Int.* 1999. 62: 201-204.
94. *Grassi D., Ferri L., Desideri G. et al.* Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Curr. Pharm. Des.* 2013. 19 (13): 2432-2438.
95. *Grayson P.C., Kim S.Y., Lavalley M., Choi H.K.* Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Care Res.* 2011. 63: 102-110.
96. *Guerreiro S., Ponceau A., Tonlorge D. et al.* Protection of midbrain dopaminergic neurons by the end-product of purine metabolism uric acid: potentiation by low-level depolarization. *J. Neurochem.* 2009. 109: 1118-1128.
97. *Gutman A.B.* Renal excretion of uric acid in normal and gouty man. *Arthritis Rheum.* 1965. 8 (5): 665-670.
98. *Hak A.E., Choi H.K.* Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women – the Third National Health and Nutrition Examination Study. *Arthritis Res. Ther.* 2008. 10: R116.
99. *Hallfrisch J.* Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J.* 1990. 4: 2652-2660.
100. *Han H.J., Lim M.J., Lee Y.J. et al.* Uric acid inhibits renal proximal tubule cell proliferation via at least two signaling pathways involving PKC, MAPK, cPLA2, NF- κ B. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007. 292 (1): F373-F381.
101. *Hassoun P.M., Yu F-S., Cote C.G. et al.* Upregulation of xanthine oxidase by lipopolysaccharide, interleukin-1, and hypoxia: role in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. 158 (1): 299-305.
102. *Hayden M.R., Tyagi S.C.* Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle (Abstract). *Nutr. Metab. (Lond)* 2004. 1: 10.

103. Hediger M.A., Johnson R.J., Miyazaki H., Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Am. Physiol. Sci.* 2005. 20 (2): 125-133.
104. Hollis-Moffatt J.E., Xu X., Dalbeth N. *et al.* Role of the urate transporter SLC2A9 gene in susceptibility to gout in New Zealand Maori Pacific Island and Caucasian casecontrol sample sets. *Arthritis Rheum.* 2009. 60: 3485-3492.
105. Hooper D.C., Spitsin S., Kean R.B. *et al.* Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. 95 (2): 675-680.
106. Hossain R.Z., Ogawa Y., Hokama S. *et al.* Urolithiasis in Okinawa, Japan: a relatively high prevalence of uric acid stones. *Int. J. Urol.* 2003. 10: 411-415.
107. Huang C.-C., Lou B.-S., Hsu F.-L., Hou C.-C. Use of urinary metabolomics to evaluate the effect of hyperuricemia on the kidney. *Food Chem. Toxicol.* 2014. 74: 35-44.
108. Idle J.R., Gonzalez F.J. *Metabolomics.* Cell Metab. 2007. 6: 348-351.
109. Inoye E., Park K.S., Asaka A. Blood uric acid level and IQ: a study in twin families. *Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma).* 1984. 33: 237-242.
110. Irizarry M.C., Raman R., Schwarzschild M.A. *et al.* Plasma urate and progression of mild cognitive impairment. *Neurodegener. Dis.* 2009. 6: 23-28.
111. Iseki K., Ikemiya Y., Kinjo K. *et al.* Prevalence of high fasting plasma glucose and risk of developing end-stage renal disease in screened subjects in Okinawa, Japan. *Clin. Exp. Nephrol.* 2004. 8: 250-256.
112. Iseki K., Oshiro S., Tozawa M. *et al.* Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens. Res.* 2001. 24: 691-697.
113. Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008. 23: 1653-1657.
114. Johnson R.J., Feig D.I., Nakagawa T. *et al.* Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. *J. Hypertens.* 2008. 26: 381-391.
115. Johnson R.J., Herrera-Acosta J., Schreiner G.F., Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002. 346: 913-923.
116. Johnson R.J., Kang D.H., Feig D. *et al.* Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 2003. 41 (6): 1183-1190.
117. Johnson R.J., Kivlighn S.D., Kim Y.G. *et al.* Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1999. 33: 225-234.
118. Johnson R.J., Rideout R.A. Uric acid and diet insights into epidemic of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2004. 350: 1071-1073.
119. Johnson R.J., Segal M.S., Srinivas T. *et al.* Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenic link? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. 16 (7): 1909-1919.
120. Johnson R.J., Tittle S., Cade J.R. *et al.* Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin. Nephrol.* 2005. 25 (1): 3-8.
121. Kanellis J., Watanabe S., Li J.H. *et al.* Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension.* 2003. 41 (6): 1287-1293.
122. Kang D.H., Kim J.H., Shin K.S. *et al.* Uric acid induced apoptosis of HUVEC via ROS-dependent pathway, but not of HVSMEC (Abstract). *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. 16: 167A.
123. Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. *et al.* A role for uric acid in the progression of renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. 13: 2888-2897.
124. Kang D.H., Park S.-K., Lee I.-K., Johnson R.J. Uric acid induced C reactive protein (CRP) expression: Implication on cell proliferation and nitric oxide production in human vascular cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. 16: 3553-3562.
125. Kaya E.B., Yorgun H., Canpolat U. *et al.* Serum uric acid levels predict the severity and morphology of coronary atherosclerosis detected by multidetector computed tomography. *Atherosclerosis.* 2010. 213: 178-183.
126. Kayyali U.S., Donaldson C., Huang H. *et al.* Phosphorylation of xanthine dehydrogenase/oxidase in hypoxia. *J. Biol. Chem.* 2001. 276 (17): 14359-14365.
127. Kelly S.J., Delnomdedieu M., Oliverio M.I. *et al.* Diabetes insipidus in uricase-deficient mice: A model for evaluating therapy with poly (ethylene glycol)-modified uricase. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. 12 (5): 1001-1009.
128. Kbosla U.M., Zharikov S., Finch J.L. *et al.* Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 2005. 67: 1739-1742.
129. Kim I.Y., Lee D.W., Lee S.B., Kwak I.S. The role of uric acid in kidney fibrosis: experimental evidences for the causal relationship. *Biomed. Res. Int.* 2014. 2014: 638732.
130. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M. *et al.* Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2010. 62 (2): 170-180.
131. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M. *et al.* Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009. 61 (7): 885-892.
132. Kim T.S., Pae C.U., Yoon S.J. *et al.* Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2006. 21: 344-348.
133. Kim Y.-G., Huang X.-R., Suga S. *et al.* Involvement of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in experimental uric acid nephropathy. *Mol. Med.* 2000. 6 (10): 837-848.
134. Kim Y.-J., Kim C.-H., Sung E.-J. *et al.* Association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components. *Metabolism.* 2013. 62 (6): 808-813.
135. Kjellstrand C.M., Campbell D.C., von Hartzsch B., Buselmeier T.J. Hyperuricemic acute renal failure. *Arch. Intern. Med.* 1974. 133: 349-359.
136. Kobayashi T., Kouzaki H., Kita H. Human eosinophils recognize endogenous danger signal crystalline uric acid and produce proinflammatory cytokines mediated by autocrine ATP. *J. Immunol.* 2010. 184 (11): 6350-6358.
137. Koka R.M., Huang E., Lieske J.C. Adhesion of uric acid crystals to the surface of renal epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 2000. 278: F989-F998.
138. Kramer H.J., Choi H.K., Atkinson K. *et al.* The association between gout and nephrolithiasis in men: The Health Professional's Follow-Up Study. *Kidney Int.* 2003. 64: 1022-1026.
139. Kratzer J.T., Lanasa M.A., Murphy M.N. *et al.* Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian

- uricas. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014. 111 (10): 3763-3768.
140. *Krishnan E., Kwob C.K., Schumacher H.R., Kuller J.* Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension*. 2007. 49: 298-303.
 141. *Krishnan E., Pandya B.J., Chung L., Dabbous O.* Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis – data from a prospective observational cohort study *Arthritis Res. Ther.* 2011. 13: R66.
 142. *Krishnan E., Svendsen K., Neaton J.D. et al.* Long-term cardiovascular mortality among middleaged men with gout. *Arch. Intern. Med.* 2008. 168: 1104-1110.
 143. *Kutzina M.K., Firestein R.J.* Altered uric acid levels and disease states. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008. 324: 1-7.
 144. *Kuzkaya N., Weissmann N., Harrison D.G., Dikalov S.* Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem. Pharmacol.* 2005. 70 (3): 343-354.
 145. *Lee J.A.E., Kim Y.G., Choi Y.H. et al.* Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension*. 2006. 47: 962-967.
 146. *Li H., Klett D.E., Littleton R., Sammon J.D.* Role of insulin resistance in uric acid nephro-lithiasis. *World J. Nephrol.* 2014. 3 (4): 237-242.
 147. *Liebman S.E., Taylor J.G., Busbinsky D.A.* Uric acid nephrolithiasis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2007. 9 (3): 251-257.
 148. *Lim H.E., Kim S.H., Kim E.J. et al.* Clinical value of serum uric acid in patients with suspected coronary artery disease. *Korean J. Intern. Med.* 2010. 25: 21-26.
 149. *Lin K.C., Lin H.Y., Chou P.* The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J. Rheumatol.* 2000. 27 (6): 1501-1505.
 150. *Liu B., Shen Y., Xiao K. et al.* Serum uric acid levels in patients with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurol. Res.* 2012. 34: 163-171.
 151. *Loeb J.N.* The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972. 15 (2): 189-192.
 152. *Mahad D.H., Trapp B.D., Lassmann H.* Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015. 14 (2): 183-193.
 153. *Maloney M.E., Springhart W.P., Ekeruo W.O. et al.* Ethnic background has minimal impact on the etiology of nephrolithiasis. *J. Urol.* 2005. 173: 2001-2004.
 154. *Mandel N.S., Mandel G.S.* Monosodium urate monohydrate, the gout culprit. *J. Am. Chem. Soc.* 1976. 98 (8): 2319-2323.
 155. *Marrie R.A.* Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol.* 2004. 3 (12): 709-718.
 156. *Martillo M.A., Nazzari L., Crittenden D.B.* The crystallization of monosodium urate. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2014. 16 (2): 400.
 157. *Martinon F.* Update on biology: uric acid and the activation of immune and inflammatory cells. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2010. 12: 135-141.
 158. *Martinon F., Petrilli V., Mayor A. et al.* Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006. 440 (7081): 237-241.
 159. *Mazzali M., Hughes J., Kim Y-G. et al.* Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001. 38 (5): 1101-1106.
 160. *Mazzali M., Kanbay M., Segal M.S. et al.* Uric acid and hypertension: cause or effect? *Curr. Rheumatol. Rep.* 2010. 12: 108-117.
 161. *Mazzali M., Kanellis J., Han L. et al.* Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2002. 282: F992-F997.
 162. *McGill N.W., Dieppe P.A.* Evidence for a promoter of urate crystal formation in gouty synovial fluid. *Ann. Rheum. Dis.* 1991. 50 (8): 558-561.
 163. *Menon M., Resnick M.I.* Urinary lithiasis: etiology, diagnosis, and medical management. In: Walsh PC, ed. *Campbell's Urology*, 8th ed. Saunders, Philadelphia. 2002. P. 3229-3305.
 164. *Mullin J.W.* Nucleation. In: *Crystallization*. Butterworth-Heinemann, Oxford. 1993. P. 172-201.
 165. *Mwasi L.M., Waisman J., Bluestone R., Klinenberg J.R.* A brief note on the ultrastructure of renal glomeruli in acutely hyperuricemic rats. *Invest. Urol.* 1976. 13 (4): 321-324.
 166. *Nakagawa T., Mazzali M., Kang D-H. et al.* Uric acid – a uremic toxin? *Blood Purif.* 2006. 24: 67-70.
 167. *Nakai K., Kadiiska M.B., Jiang J-J. et al.* Free radical production requires both inducible nitric oxide synthase and xanthine oxidase in LPS-treated skin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. 103 (12): 4616-4621.
 168. *Neogi T., Terkeltaub R., Ellison R.C. et al.* Serum urate is not associated with coronary artery calcification: The NHLBI Family Heart Study. *J. Rheumatol.* 2011. 28: 111-117.
 169. *Ngo T.C., Assimos D.G.* Uric acid nephrolithiasis: recent progress and future directions. *Rev. Urol.* 2007. 9 (1): 17-27.
 170. *Niskanen L.K., Laaksonen D.E., Nyyssönen K. et al.* Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2004. 164: 1546-1551.
 171. *Nomura I., Busso N., Ives A. et al.* Febuxostat, an inhibitor of xanthine oxidase, suppresses lipopolysaccharide-induced MCP-1 production via MAPK phosphatase-1-mediated inactivation of JNK. *PLoS One*. 2013. 8 (9): e75527.
 172. *Nuki G., Simkin P.A.* A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res. Ther.* 2006. 8 (Suppl 1): S1.
 173. *Oda M., Satta Y., Takenaka O., Takenata N.* Loss of urate oxidase activity in homonoids and its evolutionary implications. *Mol. Biol. Evol.* 2002. 19 (5): 640-653.
 174. *Ombra M.N., Casula S., Biino G. et al.* Urinary glycosaminoglycans as risk factors for uric acid nephrolithiasis: case control study in a Sardinian genetic isolate. *Urology*. 2003. 62: 416-420.
 175. *Orowan E.* The origin of men. *Nature*. 1955. 175 (4459): 683-684.
 176. *Pacher P., Beckman J.S., Tiaudet T.* Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.* 2007. 87: 315-424.
 177. *Paganoni S., Zhang M., Quiroz Zarate A. et al.* Uric acid levels predict survival in men with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 2012. 259: 1923-1928.
 178. *Pan M., Gao H., Long L. et al.* Serum uric acid in patients with Parkinson's disease and vascular parkinsonism: a cross-

sectional study. *Neuroimmunomodulation*. 2013. 20: 19-28.

179. Park K.S., Inouye E., Asaka A. Plasma and urine uric acid levels: heritability estimates and correlation with IQ. *Jinrui Igdenaku Zasshi*. 1980. 25: 193-202.

180. Parman M.S. Uric acid and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2009. 360: 539.

181. Pasalic D., Marinkovic N., Feber-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders – facts and controversies. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2012. 22 (1): 63-75.

182. Pascual E., Martinez A., Ordonez S. Gout: the mechanism of urate crystal nucleation and growth. A hypothesis based in facts. *Joint Bone Spine*. 2013. 80 (1): 1-4.

183. Patil U., Divekar S., Vaidya S. et al. Study of serum uric acid and its correlation with intelligence quotient and other parameters in normal healthy adults. *IJCST*. 2013. 6: 64-66.

184. Perez-Ruiz F., Calabozo M., Fernandez-Lopez M.J. et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment. An open, randomized actively controlled study. *J. Clin. Rheumatol.* 1999. 5: 49-55.

185. Perlestein T.S., Gumieniak O., Williams G.H. et al. Uric acid and the development of hypertension: the Normative Aging Study. *Hypertension*. 2006. 48: 1031-1036.

186. Pilbeam D. Genetic and morphological records of the Hominoidea and hominid origins: a synthesis. *Mol. Phylogenet. Evol.* 1996. 5: 155-168.

187. Portis A.J., Hermans K., Culbane-Pera K.A., Curban G.C. Stone diseased in the Hmong of Minnesota: initial description of a high-risk population. *J. Endourol.* 2004. 18: 853-857.

188. Preitner F., Bonny O., Laverriere A. et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. 106: 15501-15506.

189. Preitner F., Laverriere-Loss A., Metref S. et al. Urate-induced acute renal failure and chronic inflammation in liver-specific Glut9 knockout mice. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2013. 305 (5): F786-F795.

190. Rentzos M., Nikolaou C., Anagnostouli M. et al. Serum uric acid and multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2006. 108: 527-531.

191. Reunanen A., Takkenen H., Knekt P., Aromaa A. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular mortality. *Acta Med. Scand. Suppl.* 1982. 668: 49-59.

192. Riches P.J., Wright A.F., Ralston S.H. Recent insights into the pathogenesis of hyperuricemia and gout. *Hum. Mol. Genet.* 2009. 18: R177-R184.

193. Richette P., Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010. 375: 318-328.

194. Rimer J.D., An Z., Zhu Z. et al. Crystal growth inhibitors for the prevention of L-cystine kidney stones through molecular design. *Science*. 2010. 330 (6002): 337-341.

195. Rinaldi P., Polidori M.C., Metastasio A. et al. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2003. 24: 915-919.

196. Rosenfeld J.B. Effect of long-term allopurinol administration on serial GFR in normotensive and hypertensive hyperuricemic subjects. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1974. 41B: 581-596.

197. Rudichenko V.M. Hyperuricaemia, gout and chronic kidney diseases – important questions in the activity of general practitioner-family doctor. *Український журнал нефрології та*

діалізу. 2011. № 2 (30): 60-71.

198. Ryu E.-S., Kim M.J., Shin H.-S. et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2013. 304 (5): F471-F480.

199. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2009. 75 (6): 585-595.

200. Sakhaee K., Maalouf N.M. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. *Semin. Nephrol.* 2008. 28 (2): 174-180.

201. Sánchez-Lozada L.G., Soto V., Tapia E. et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008. 295 (4): F1134-F1141.

202. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2002. 283 (5): F1105-F1110.

203. Sánchez-Lozada L.G., Tapia E., López-Molina R. et al. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007. 292 (4): 1238-1244.

204. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Santamaria J. et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Intern.* 2005. 67 (1): 237-247.

205. Sautin Y.Y., Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008. 27 (6): 608-619.

206. Sautin Y.Y., Nakagawa T., Zharikov S., Johnson R.J. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes. NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007. 293: C584-C596.

207. Schlesinger I., Schlesinger N. Uric acid in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008. 23: 1653-1657.

208. Schlesinger N. Diagnosis of gout: clinical, laboratory, and radiologic findings. *Am. J. Manag. Care*. 2005. 11 (15 Suppl): S443-S450. quiz S465-S468.

209. Schlesinger N., Norquist J.M., Watson D.J. Serum urate during acute gout. *J. Rheumatol.* 2009. 36 (6): 1287-1289.

210. Schorn C., Janke C., Munoz L. et al. Sodium and potassium urate crystals differ in their inflammatory potential. *Autoimmunity*. 2009. 42 (4): 314-316.

211. Schulz F., Gori T., Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens. Res.* 2011. 34: 665-673.

212. Scott G.S., Hooper D.C. The role of uric acid in protection against peroxynitrite-mediated pathology. *Med. Hypotheses*. 2001. 56: 95-100.

213. Shekarri B., Stoller M.L. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J. Urol.* 2002. 168: 1307-1314.

214. Shi Y., Evans J.E., Rock K.L. Molecular identification of a danger signal that alters the immune system to dying cells. *Nature*. 2003. 425: 516-521.

215. Simmonds H.A., McBride M.B., Hatfield P.J. et al. Polynesian women are also at risk for hyperuricaemia and gout because of a genetic defect in renal urate handling. *Br. J. Rheumatol.* 1994. 33: 932-937.

216. Simmonds H.A., Warren D.J., Cameron J.S. et al. Familial gout and renal failure in young women. *Clin. Nephrol.* 1980.

14: 176-182.

217. *Sofaer J.A., Emery A.E.H.* Genes for super-intelligence? *J. Med. Genet.* 1981. 18: 410-413.

218. *Spitsin S.V., Scott G.S., Mikheeva T. et al.* Comparison of uric acid and ascorbic acid in protection against EAE. *Free Radic. Biol. Med.* 2002. 33 (10): 1363-1371.

219. *Squadrito G.L., Cueto R., Splenser A.E. et al.* Reaction of uric acid with peroxy-nitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch. Biochem. Biophys.* 2000. 376: 333-337.

220. *Strasak A., Ruttman E., Brant L. et al.* Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: A prospective long-term study of 83 683 Austrian men. *Clin. Chem.* 2008. 54: 273-284.

221. *Strazzullo P., Puig J.G.* Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2007. 17: 409-414.

222. *Syamala S., Li J., Shankar A.* Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J. Hypertens.* 2007. 25: 1583-1589.

223. *Tabunoki H., Ono H., Ode H. et al.* Identification of key uric acid synthesis pathway in a unique mutant silkworm *Bombyx mori* model of Parkinson's disease. *PLoS One.* 2013. 8: e69130.

224. *Talbott J.H., Terplan K.L.* The kidney in gout. *Medicine.* 1960. 39: 405-467.

225. *Tapia E., Sanchez-Lozada L.G., Sanchez-Gonzalez D.J. et al.* Amelioration of inflammation and oxidative stress preserves microvascular structure, and decrease systemic and glomerular pressure, and proteinuria in albumin overload (OA) rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. 17: 685A.

226. *Terkeltaub R.A.* Clinical practice. Gout. *N. Engl. J. Med.* 2003. 349: 1647-1655.

227. *Terkeltaub R., Bushinsky D., Becker M.* Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Res. Ther.* 2006. 8: S4.

228. *Toncev G., Milicic B., Toncev S., Samardzic G.* Serum uric acid levels in multiple sclerosis patients correlate with activity

of disease and blood-brain barrier dysfunction. *Eur. J. Neurol.* 2002. 9: 221-226.

229. *Tovchiga O., Shtrygol S.* The influence of oxonate-induced hyperuricemia and allopurinol on behavioral reactions of random-bred mice. *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.* 2012. 23 (4): 147-152.

230. *Waisman J., Mwasi L.M., Bluestone R., Klinenberg J.R.* Acute hyperuricemic nephropathy in rats. An electron microscopic study. *Am. J. Pathol.* 1975. 81 (2): 367-378.

231. *Watanabe S., Kang D-H., Nakagawa T. et al.* Uric acid, hominoid evolution, and pathogenesis of salt sensitivity. *Hypertension.* 2002. 40 (3): 355-360.

232. *Wilcox W.R., Khalaf A.A.* Nucleation of monosodium urate crystals. *Ann. Rheum. Dis.* 1975. 34 (4): 332-339.

233. *Winqvist A., Steenland K., Shanker A.* Higher serum uric acid associated with decreased Parkinson's disease prevalence in a large community-based survey. *Mov. Disord.* 2010. 25: 932-936.

234. *Wood B.* Origin and evolution of the genus *Homo*. *Nature.* 1992. 355: 783-790.

235. *Wu X.W., Lee C.C., Muzny D.M., Caskey C.T.* Urate oxidase: Primary structure and evolutionary implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989. 86 (23): 9412-9416.

236. *Wu X.W., Muzny D.M., Lee C.C., Caskey C.T.* Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J. Mol. Evol.* 1992. 34 (1): 78-84.

237. *Wu X., Wakamiya M., Vaishnav S. et al.* Hyperuricemia and urate nephropathy in urate oxidase-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994. 91: 742-746.

238. *Yeldandi A.V., Yeldandi V., Kumar S. et al.* Molecular evolution of the urate oxidase-encoding gene in hominoid primates: Nonsense mutations. *Gene.* 1991. 109 (2): 281-284.

239. *Yu T.F., Gutman A.B.* Uric acid nephrolithiasis in gout. *Ann. Intern. Med.* 1967. 67: 1133-1148.

240. *Zhang W., Sun K., Yang Y. et al.* Plasma uric acid and hypertension in a Chinese community: prospective study and metaanalysis. *Clin. Chem.* 2009. 55: 2026-2034.

Дата получения статьи: 10.05.2015

Дата принятия к печати: 23.11.2015