DOI: 10.56871/UTJ.2024.13.13.004
УДК 616.633.857.5-07+615.254.1+616-002.78+616.61+612.46+616.12-008.331.1

РОЛЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

© *Наталия Александровна Куницкая*

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова.
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Контактная информация: Наталия Александровна Куницкая — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации. E-mail: scvssd@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6863-6898 SPIN: 1015-3480

Для цитирования: Куницкая Н.А. Роль мочевой кислоты в норме и при патологии // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 44–54. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.13.13.004

Поступила: 26.02.2024 ***Одобрена: 14.05.2024*** ***Принята к печати:28.06.2024***

РЕЗЮМЕ. Ураты — конечный продукт метаболизма пуринов в организме человека. Доминирующим источником уратов являются эндогенные пурины, в то время как остальные поступают с пищей. Приблизительно две трети уратов выводятся почками, остальная часть — кишечником. Почечная элиминация уратов существенно зависит от конкретных транспортеров, включая URAT1, GLUT9 и BCRP. Исследования, в которых оценивались биологические эффекты уратов, показали очень разные результаты. Ураты обладают как антиоксидантными, так и провоспалительными свойствами. Гиперурикемия может привести к образованию кристаллов моноурата натрия, которые распознаются иммунной системой как сигналы опасности. Этот иммунный ответ приводит к активации инфламмасомы NLRP3 и, в конечном счете, к продукции и высвобождению интерлейкина-1b (IL-1b) и IL-18, которые через воспаление инициируют гибель клеток и некровоспаление. Было также продемонстрировано, что растворимые ураты опосредованно действуют на почки, вызывая гипертензию, и могут вызывать длительное перепрограммирование миелоидных клеток. Считается, что ураты опосредуют большинство физиологических эффектов гиперурикемии и подагры, что свидетельствует о том, что эта биологически активная молекула более эффективна, чем просто «конечный продукт» метаболизма пуринов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперурикемия, ураты, метаболизм уратов, транспортеры, мочевая кислота, подагра, почки, артериальная гипертензия

THE ROLE OF URIC ACID IN NORM AND PATHOLOGY

© *Natalia A. Kunitskaya*

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg
191015 Russian Federation

Contact information: Natalia A. Kunitskaya — Doctor of Medical Siences, Professor of the Department of Internal Diseases, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a course in pharmacy. E-mail: scvssd@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6863-6898 SPIN: 1015-3480

For citation: Kunitskaya NA. The role of uric acid in norm and pathology. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):44–54. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.13.13.004

Received: 26.02.2024 ***Revised: 14.05.2024*** ***Accepted: 28.06.2024***

ABSTRACT. Urates are the final product of purine metabolism in the human body. The dominant source of the rats is the endogenous purins, while the rest come with food. Approximately two thirds of the urates are excreted by the kidneys, and the rest is excreted by the intestine. Renal removal of the urates depends heavily on specific transporters including URAT1, GLUT9 and

BCRP. Studies that evaluated the biological effects of the ural showed very different results. Urates can have antioxidant and inflammatory properties in some circumstances. Hyperuricemia can lead to the formation of sodium monourate crystals that can be recognized by the immune system as danger signals. This immune response leads to the activation of NLRP3 inflammasome and, ultimately, to the production and release of interleukin-1b (IL-1b) and IL-18, which through inflammation initiate cell death, and necrosis. It has also been shown that soluble urates act indirectly on the kidneys, causing hypertension, and can cause prolonged reprogramming of myeloid cells. Together, these effects of the urates are thought to mediate most of the physiological effects of hyperuricemia and gout, suggesting that this biologically active molecule is more than just a "final product" of purine metabolism.

KEYWORDS: hyperuricemia, urates, urate metabolism, transporters, uric acid, gout, kidneys, arterial hypertension

ВВЕДЕНИЕ

Метаболическая продукция мочевой кислоты (МК) широко распространена среди животных и других форм жизни. Известно, что ураты могут играть как полезную, так и патологическую роль в организме человека. Мочевая кислота ($C_5H_4N_4O_3$) — гетероциклическое органическое соединение с молекулярной массой 168 Да. Она синтезируется из пуриновых нуклеиновых кислот — аденина и гуанина. В этом процессе аденозинмонофосфат превращается в инозин, а гуанинмонофосфат — в гуанозин. Эти два нуклеозида затем превращаются в гипоксантин и гуанин. Гипоксантин окисляется с образованием ксантина под действием ксантиноксидазы, а гуанин дезаминируется с образованием ксантина под действием ксантиноксидазы. Ксантин снова окисляется ксантиноксидазой с образованием МК.

При физиологическом pH МК в организме существует в основном в виде уратов [30]. Нормальный референсный диапазон для уратов в крови человека составляет от 1,5 до 6,0 мг/дл у женщин и от 2,5 до 7,0 мг/дл у мужчин. Если уровень уратов превышает 6,8 мг/дл (405 ммоль/л — предел растворимости в физиологических условиях), кристаллы уратов преобразуются в моноурат натрия (МУН) [30]. Обнаружено несколько факторов, влияющих на образование кристаллов МУН:

1) температура;
2) концентрация натрия и катионов;
3) pH;
4) механические повреждения, стресс;
5) антитела, связывающие МК;
6) компоненты хряща и синовиальной жидкости [8].

Эти факторы очень важны для понимания того, что в реальности физиологические условия не являются идеальными, и образование и отложение кристаллов может происходить при уровнях МК от 6 до 7 мг/дл. Следовательно, 6 мг/дл (360 ммоль/л) следует рассматривать в качестве предела растворимости как у женщин, так и у мужчин.

У людей и некоторых высших приматов не обнаружено заметной уриказной активности, поэтому ураты у них сохраняются из-за потери активности уриказы, возникающей в результате различных мутаций, кодирующих ее ген, еще с эпохи миоцена. На первый взгляд может казаться, что МК или ураты — это просто метаболические отходы, нуждающиеся в экскреции, но некоторые исследования предполагают обратное. Так, было высказано предположение о преимуществе высокого уровня уратов за счет отсутствия уриказы. Этими преимуществами может быть их антиоксидантная активность, лучшее поддержание артериального давления при низком потреблении соли и изменениях метаболизма фруктозы. Некоторые исследования показали, что МК является основным иммунологическим адъювантом, или сигналом «опасности», обнаруживаемым в поврежденных клетках, и что она сама может способствовать активации Т-клеток. Кроме того, как сигнал опасности МК может играть роль в противоопухолевом иммунитете. Эта потенциальная роль МК будет дополнительно обсуждаться в разделе устранения боли и воспаления, связанных с кристаллами МУН.

Синтез и катаболизм пуринов относительно постоянны и составляют от 300 до 400 мг в день, при этом около двух третей синтезированных уратов выводится через почки, а остальные — желудочно-кишечным трактом. В нормальных, полностью функционирующих нефронах этот процесс зависит от уровня уратов в сыворотке крови, что приводит к увеличению почечной экскреции с повышением уровня уратов в сыворотке. Ураты почти

не связываются с белками плазмы, поэтому они подвергаются ультрафильтрации клубочками. После фильтрации клубочками ураты попадают в сегмент S1 проксимального отдела канальца, где они подвергаются резорбции. В дистальных проксимальных канальцах резорбированные ураты транспортируются в просвет канальцев, в результате примерно 10% отфильтрованных уратов выводятся с мочой и 90% реабсорбируются [30].

Сообщалось о трех транспортерах: URAT1 (Urate transporter 1 — переносчик уратов 1), GLUT9 (Glucose transporters — мембранный транспортер глюкозы) и BCRP (Breast Cancer Resistance Protein — белок резистентности к раку молочной железы), играющих важную роль в метаболизме уратов [30].

URAT1 в проксимальных канальцах является наиболее важным и играет ключевую роль в физиологии уратного гомеостаза. Белок URAT1 кодируется геном *SLC22A12*. GLUT9 (*SLC2A9*) отвечает за базолатеральный транспорт уратов в проксимальные трубочки. *ABCG2* (ген из семейства АТФ-связывающих кассет) является одним из трех транспортеров, связывающих аденозинтрифосфат (АТФ) человека и участвующих в клеточном экспорте большого количества разнообразных химических соединений. Было показано, что он играет значительную роль в почечной и желудочно-кишечной экскреции уратов. Дополнительные исследования показали важность органического аниона транспортера (OAT) как в удержании, так и в выведении уратов из почек. Интересно, что недавние исследования выявили потенциальный урикозурический эффект ингибитора переносчика натрия-глюкозы 2 (SGLT2), который повышает возможность транспорта уратов через SGLT2 [24].

Почти шесть десятилетий назад Соренсен сообщил, что у здоровых людей кишечник отвечает за выведение 20–30% уратов ежедневно. Несмотря на то что роль кишечника в гемостазе уратов является общепризнанной уже более 50 лет, механизм внепочечной элиминации уратов до сих пор полностью не изучен. Исследование на крысах показало, что значительное количество наружно вводимых и эндогенных уратов обнаруживались в просвете кишечника с минимальным выделением желчи. Дополнительные эксперименты показали, что переносчик оттока ABCG2 способствует кишечной экскреции уратов. Эти результаты подтверждают мнение о том, что прямая кишечная секреция вносит существенный вклад во внепочечную элиминацию уратов. Важно отметить, что полиморфизмы ABCG2 ассоциированы с ранним началом подагры у пациентов моложе 30 лет [46].

Гиперурикемия (ГУ) определяется как концентрация уратов в сыворотке >6,8 мг/дл (предел растворимости МУН *in vitro*). Подагра обычно возникает у лиц с содержанием уратов в сыворотке >6,8 мг/дл (360 ммоль/л), и ее распространенность возрастает при увеличении содержания уратов в сыворотке выше этого порога [14]. Рекомендуется снижать уровень уратов в сыворотке до <6 мг/дл. (360 ммоль/л — уровень, клинически воспринимаемый как предел растворимости), т.к. отложение может происходить на уровне около 6,8 мг/дл *in vivo*, как уже отмечалось выше. В рекомендациях также отмечается, что некоторых пациентов следует лечить более агрессивно для достижения уровня МК в сыворотке ниже 5 мг/дл (ммоль/л) (это касается пациентов с наличием множественных тофусов и с рецидивирующими обострениями).

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Диетические факторы

Доказано, что диетические факторы играют значительную роль в развитии ГУ. Избыточное потребление алкоголя и продуктов, богатых пуринами (например, мяса, морепродуктов, некоторых овощей и животного белка) предрасполагают к развитию ГУ, т.к. ураты являются конечным продуктом распада пуринов.

Результаты NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey — Американская национальная программа социального исследования) показали, что более высокие уровни потребления мяса и морепродуктов были связаны с более высокими уровнями уратов в сыворотке. Потребление молочных продуктов было обратно пропорционально концентрации уратов в сыворотке крови.

Сэр Уильям Ослер назвал потребление сахара фактором риска подагры более ста лет назад. Данные NHANES показали увеличение содержания уратов в организме выше 0,33 мг/дл у участников, выпивающих 1–3,9 порций сладких напитков в день по сравнению с участниками, не использующими сахар. Другие исследования, посвященные данному вопросу, подтвердили эту связь, но она оказалась слабой [3, 10, 15, 36]. С точки зрения физиологии метаболизм фруктозы по сравнению с сахарозой приводит к образованию дополнительных

субстратов для образования МК, но необходимы проспективные исследования, чтобы улучшить наше понимание роли фруктозы в развитии ГУ и подагры [36].

Хотя социальные и медицинские догмы диктуют важность диеты для предотвращения образования уратов и впоследствии развития подагры (особенно острых приступов подагры), недавний метаанализ поставил под сомнение абсолютную роль потребления пуринов в развитии ГУ. В исследовании почти 17 000 лиц европейского происхождения Мейджор и его коллеги действительно обнаружили связь между диетическим потреблением алкоголя, мяса и безалкогольных напитков с ГУ и обратную связь с обезжиренным молоком, яйцами, сыром и нецитрусовыми фруктами [31]. Эти результаты согласовывались с другой диетой, но, что интересно, авторы выявили роль диеты, не способствующей более 0,3% дисперсии уровней уратов в сыворотке. И наоборот, они обнаружили, что 23,9% дисперсии уровней уратов в сыворотке объясняются наличием одной нуклеотидной вариации в геноме. Это исследование не только освещает влияние диеты и факторов окружающей среды на уровень уратов в сыворотке крови, но также и на фактор, который мы не можем контролировать, — генетический.

Генетические факторы

Развитию ГУ способствуют многочисленные генетические факторы. Полногеномные ассоциативные исследования выявили несколько локусов, связанных с развитием ГУ. Полиморфизмы и мутации в генах *SLC22A12*, *SLC2A9* и *ABCG2*, кодируемые ранее описанными транспортерами (URAT1, GLUT9 и BCRP соответственно), были вовлечены в формирование ГУ и подагры [32]. Задействованы и другие важные гены в развитии ГУ и подагры, которые включают *SLC22A11*, кодирующий OAT4, *SLC17A1*, *SLC17A3*, кодирующий NPT4, *PDZK1*, содержащий 1 каркасный белок, участвующий в сборке уратного транспортосома, и *GCKR*, кодирующий регулятор глюкокиназы (регуляторный белок, ингибирующий глюкокиназу в печени и поджелудочной железе) [41]. Другие локусы, связанные с изменениями в сыворотке концентрации уратов, включают области в или вблизи TRIM46, INHBB, SFMBT1, TMEM171, VEGFA, BAZ1B, PRKAG2, STC1, HNF4G, A1CF, ATXN2, UBE2Q2, IGF1R, NFAT5, MAF, HLF, ACVR1B-ACVRL1 и B3GNT4. Они включают гены, кодирующие транспортеры, транскрипционные факторы, сигнальные рецепторы и ферменты. Важно отметить, что не у всех людей с ГУ развивается подагра (т.е. симптоматическая ГУ), и что некоторые люди с высоким уровнем уратов остаются бессимптомными [4, 45]. Многоэтапное полногеномное ассоциативное исследование привело к открытию трех локусов: *17q23.2* (*rs11653176*, *BCAS3*), *9p24.2* (*rs12236871*, *RFX3*) и *11p15.5* (*rs179785*, *KCNQ1*), содержащих воспалительные гены-кандидаты, которые, по-видимому, связаны с прогрессированием от ГУ до подагры. Второе исследование GWAS (Genome-wide association study) продемонстрировало три локуса (*CNTN5*, *MIR302F* и *ZNF724*), ассоциированные с механизмами развития подагры, которые отличаются от известных повышенным уровнем уратов в сыворотке. *CNTN5* является членом семейства контактинов и связано с воспалительными заболеваниями, включая анкилозирующий спондилит и болезнь Бехчета. *MIR302F*, по-видимому, участвует в развитии рака. Точная функция *ZNF724* неизвестна [17].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ УРАТОВ

Существует предположение, что ураты действуют как поглотители свободных радикалов и считаются одними из важнейших природных антиоксидантов человека. Антиоксидантные эффекты уратов побудили к изучению их нейропротекторных эффектов. Несколько полезных действий были предложены на основе результатов исследований. Так, введение уратов улучшает когнитивные функции у пациентов с умственной отсталостью. Механизм, благодаря чему ураты положительно влияют на неврологическую функцию, включает подавление накопления кислородных радикалов, стабилизацию гомеостаза, сохранение митохондриальной функции и защиты нейронов от глутамат-ассоциированной токсичности.

Ураты позиционируются как нейропротекторы при ряде заболеваний, включая инсульт, болезнь Паркинсона (БП), рассеянный склероз (РС) и болезнь Альцгеймера (БА). Наличие высоких циркулирующих уровней уратов было связано с меньшей тяжестью неврологического повреждения и меньшим объемом инфаркта головного мозга у пациентов с инсультом [42].

Введение уратов при остром ишемическом инсульте было связано с меньшей церебральной ишемией. В рандомизированном двойном

слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 2b/3, оценивающем 411 пациентов с острым инсультом, было показано, что добавление 1000 мг МК внутривенно к тромболитической терапии не увеличивало долю пациентов, достигших отличных результатов (определяется как оценка по модифицированной шкале Рэнкина от 0 до 1 или 2, если преморбидная оценка составила 2). Однако дальнейший анализ этого исследования показал, что в группе с МК раннее ухудшение ишемии было менее выраженным по сравнению с плацебо, особенно у пациентов с хорошим коллатеральным кровообращением [1].

Высокий уровень уратов в сыворотке крови был связан со снижением риска для развития БП и более медленным прогрессированием у пациентов с диагнозом БП и РС. Эпидемиологические исследования предполагают, что ГУ может иметь защитный эффект и против БА. Дальнейшее подтверждение этого наблюдения было продемонстрировано в проспективном исследовании пациентов с легкой деменцией [42].

Автор обнаружил, что пациенты с самым низким квинтилем МК в сыворотке крови имели значительно большее прогрессирование снижения когнитивных функций по сравнению с теми, кто находился в самом высоком квинтиле за 36-месячный период. На мышиной РС-модели наблюдалась дозозависимая связь между высоким уровнем МК и прогрессированием заболевания. Однако попытки замедлить прогрессирование РС путем введения инозина для повышения уровня уратов не были эффективными и также увеличивали риск почечных осложнений. Другие исследования видели сходные результаты относительно влияния ГУ, особенно на сосудистую деменцию [21]. Уратснижающая терапия (УСТ), по-видимому, снижала риск деменции у больных подагрой [37].

Вопреки данным, подтверждающим противовоспалительное действие уратов, было обнаружено, что урат является прооксидантом, образуя радикалы в реакциях с другими оксидантами, и эти радикалы, по-видимому, нацелены преимущественно на липиды (например, липопротеины низкой плотности). Ураты также могут нарушать нормальную функцию эндотелия, ингибируя оксид азота (NO) в условиях окислительного стресса [25]. Кроме того, было показано, что урат увеличивает активность НАДФН-оксидазы (никотинамидадениндинуклеотидфосф-оксидаза) и производство активных форм кислорода (АФК) в зрелых адипоцитах.

Стимуляция НАДФН-оксидазозависимых АФК уратами была доказана. Была доказана стимуляция уратами НАДФН-оксидазозависимых АФК. Показано, что ураты активируют митоген-активируемую протеинкиназу p38, что снижает биодоступность NO и увеличивает нитрозилирование белков и окисление липидов.

В качестве контраргумента было отмечено, что противовоспалительное действие уратов достаточно скромное. Исследование на крысах показало, что ураты вряд ли играют важную роль в защите нейронов путем тушения кислородных радикалов [25, 26]. Другие исследования показали, что ураты могут не оказывать существенного антиоксидантного действия. Окислительный стресс оценивают по измерению F2-изопростанов (F2-IsoPs) и карбонилов белков, а снижение уровня уратов до 1 мг/дл у пациентов с рефрактерной подагрой путем введения пеглотиказы не изменило концентрации ни F2-IsoP, ни РС. Авторы этого исследования пришли к выводу, что ураты не являются основным фактором, контролирующим окислительный стресс *in vivo*.

Дополнительные исследования либо не продемонстрировали нейропротекторный эффект уратов у людей, либо предполагают побочные эффекты, а лонгитюдное исследование 1598 здоровых пожилых людей показало, что риск деменции, особенно сосудистой или смешанной, может повышаться при высоком уровне уратов в сыворотке. Тем не менее систематический обзор и метаанализ показали противоречивые отношения между всеми типами деменции и уровнями уратов в сыворотке [19].

Данные, связанные с потенциальным антиоксидантным и органозащитным действием уратов и, следовательно, потенциальным риском снижения уровня уратов, носят неоднозначный характер, и доступные проспективные данные не дают четких доказательств.

И наоборот, провоспалительные эффекты уратов могут перевешивать потенциальные противовоспалительные эффекты, особенно при превышении предела растворимости (>6,8 мг/дл). ГУ и ее провоспалительные эффекты были связаны с неблагоприятными метаболическими, сердечно-сосудистыми и почечными последствиями.

ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Метаболические эффекты

Ряд исследований доказали, что более высокие уровни уратов в сыворотке связаны

с повышенным риском развития сахарного диабета и синдромом нарушения обмена веществ [38]. Высокий уровень уратов в сыворотке также связан с повышенным индексом массы тела, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, повышением уровня глюкозы в плазме натощак и резистентностью к инсулину. Эти данные свидетельствуют о влиянии уровня уратов на риск метаболического синдрома и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [27, 28].

Сердечно-сосудистые эффекты

Хорошо известны неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты повышенного уровня уратов в сыворотке крови. Результаты нескольких обсервационных исследований продемонстрировали значительную связь между ГУ и артериальной гипертензией (АГ), сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными нарушениями [35] и сердечной недостаточностью. Предполагается, что повышенный уровень уратов в сыворотке крови может способствовать сердечно-сосудистым заболеваниям через несколько механизмов, включая эндотелиальную дисфункцию, увеличение жесткости сосудов, повышение окислительного стресса, апоптоз эндотелиальных клеток, сосудистый, сердечный и почечный фиброз. Небольшое количество проспективных интервенционных исследований предоставило доказательства того, что снижение уровня уратов может уменьшать сердечно-сосудистый риск. Показано, что введение аллопуринола больным с хронической болезнью почек снижает уровень С-реактивного белка, замедляет прогрессирование почечной недостаточности и снижает риск сердечно-сосудистых событий [13]. Было также продемонстрировано, что лечение фебуксостатом предотвращает повышение жесткости артерий при измерении скорости пульсовой волны у больных тяжелой хронической рефрактерной тофусной подагрой. Кроме того, есть некоторые доказательства действия пеглотиказы и последующего снижения уровня уратов, снижения артериального давления у пациентов с хронической рефрактерной подагрой, хотя для подтверждения этого необходимы дальнейшие исследования [16].

Артериальная гипертензия

Результаты многочисленных анализов продемонстрировали сильную связь между повышенным уровнем уратов и артериальной гипертензией. Метаанализ, который включал 25 исследований (97 824 участника), показал, что ГУ была связана со значительно повышенным риском возникновения гипертензии. Аналогичные результаты были получены в более раннем метаанализе 18 проспективных когортных исследований, представляющих данные 55 607 участников. Результаты нескольких исследований, включавших подростков и взрослых, продемонстрировали, что снижение уровня уратов в сыворотке с помощью ингибитора ксантиноксидазы и урикозурические средства у пациентов с бессимптомной ГУ или подагрой также снижают артериальное давление [16]. И наоборот, недавнее исследование, оценивающее избыточную массу тела и ожирение у пациентов с пробенецидом и аллопуринолом, не выявило каких-либо значительных изменений эндотелиальной функции или среднего артериального давления [6]. Это важно признать, потому что данная популяция пациентов была не с ГУ (средний уровень уратов в сыворотке был 6,1 мг/дл + 0,9 мг/дл), что может повлиять на результаты сравнительного исследования популяций, имеющих более высокий исходный уровень уратов в сыворотке.

Почечные эффекты

Повышенный уровень уратов связан как с изменениями структуры, так и функции почек. Урат значительно увеличивает содержание toll-подобных рецепторов (TLR) 4, семейства NOD-подобных рецепторов, содержащий Nacht Domain-, Leucine-Rich Repeat- и PYD-Containing Protein 3 (NALP3), каспазы-1, интерлейкина-1b (IL-1b) и экспрессии молекулы межклеточной адгезии-1 в проксимальных канальцах почек. Ураты также уменьшают экспрессию Е-кадгерина в эпителиальных клетках, что далее приводит к потере межклеточного контакта между клетками почечных канальцев и снижению секреции веществ (например, NO), которые увеличивают почечный кровоток. Повышенное содержание уратов также приводит к эндотелиальной дисфункции, пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов и усилению синтеза IL-6, что способствует прогрессированию хронической болезни почек (ХБП). У пациентов с ХБП III–V стадий повышен уровень МК в сыворотке крови, что связано с повышенным систолическим артериальным давлением, более высокой концентрацией С-реактивного белка, более низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и более низкой дилатацией, опосредованной потоком. Повышенный уровень уратов в сыворотке также коррелирует

с ухудшением функции почек независимо от возраста, пола, расы, диабета, гипертонии, употребления алкоголя, курения, липидов и исходного уровня функции почек [43].

Ретроспективное исследование, включающее 12 751 пациента с ХБП II, III и IV стадий и уровнями уратов в сыворотке >7 мг/дл за 8-летний период, позволило оценить влияние снижения уратов на прогрессирование ХБП [23]. Из 2690 пациентов, получавших уратснижающую терапию, 42% достигли цели — МК в сыворотке <6 мг/дл. У больных ХБП II и III стадии наблюдалось достижение целевого уровня <6 мг/дл и вероятность улучшения СКФ оказалась на 30% выше, в то время как у пациентов с ХБП IV стадии разницы не наблюдалось.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Кимура и его коллеги оценили эффекты фебуксостата на снижение уровня МК в сыворотке при снижении СКФ у пациентов с бессимптомной ГУ и III стадией ХБП [20]. После двух лет наблюдения исследование не выявило существенной разницы между группой, принимавшей фебуксостат, и группой, получавшей плацебо. Примечательно, что в группе плацебо СКФ снизилась всего на 1%. Последующее исследование было направлено на сравнение аллопуринола и фебуксостата по сравнению со стандартом лечения. Оценивали пациентов с ХБП III стадии и ГУ (определяется как >7 мг/дл) [22]. 40 пациентов получили аллопуринол в средней дозе 164 мг, 30 пациентов получали фебуксостат в средней дозе 55 мг и 71 пациент получал стандартное лечение. За период наблюдения, который колебался от 24 до 87 месяцев, в группе фебуксостата средний уровень уратов в сыворотке крови по сравнению с аллопуринолом и контролем поддерживал более высокую среднюю СКФ и имел более длительное время выживаемости без почечной недостаточности от начала прогрессирования заболевания [12].

ОБРАЗОВАНИЕ КРИСТАЛЛОВ МУН И ФОРМИРОВАНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ И ПОВРЕЖДЕНИЯ ОРГАНОВ

Хотя ГУ необходима для процессов образования кристаллов МУН, только у части (2–6%) пациентов с ГУ развивается клиническая подагра. Это может быть результатом изменчивой биологической реакции к повышенному уровню уратов или неадекватному выявлению заболевания. Наоборот, некоторые пациенты имеют нормальный уровень уратов в сыворотке (6,0 мг/дл) во время острых приступов подагры, что указывает на сложность связи между содержанием уратов в сыворотке и их кристаллизацией. Уровни уратов снижаются во время острого приступа, возможно, вторично из-за урикозурических эффектов медиаторов воспаления и продукции гормонов, таких как IL-6 и адренокортикотропный гормон соответственно.

Процесс кристаллизации МУН аналогичен процессу образования других кристаллов и, как считается, зависит как от концентрации уратов, так и от других факторов. Было предложено, что МУН остается в растворе до тех пор, пока не произойдет событие, изменяющее его растворимость (например, повышенная концентрация и пониженная температура). Это приводит к кластеризации молекул МУН еще в растворе, эти кластеры обеспечивают основу для дополнительных кристаллов и их дальнейшего роста. Местные факторы могут способствовать зарождению и росту кристаллов (например, низкий pH, повышенный уровень кальция, органические молекулы, происходящие из хряща или синовиальной оболочки, альбумин, антитела, ионы натрия) [8]. Боль и воспаление, связанные с кристаллами МУН, активируют специфический воспалительный каскад в лейкоцитах, приводящий к продукции IL-1 и IL-18. Иммунная система распознает патогены и эндогенные молекулы, высвобождаемые клетками-хозяевами, и реагирует на них посредством обнаружения связанных с патогенами и опасностью молекулярных паттернов. Таким образом, воспаление, вызываемое кристаллами МУН, оказалось более сложным, чем предполагалось изначально.

Кристаллы МУН вызывают высвобождение активных форм кислорода, а активные формы азота высвобождаются из фибробластов и фибробластоподобных синовиоцитов и вызывают гибель клеток [9]. Исследования *in vitro* также показали, что кристаллы МУН (помимо пирофосфата кальция, оксалата кальция и кристаллов цистеина) могут вызывать прямую цитотоксичность, воспаление и вызванную воспалением цитотоксичность. Это индуцированное кристаллами воспаление называют некровоспалением [9]. Высвобождение некротических клеток, стимулирующих молекулы, такие как DAMP, IL-1a и другие алармины, продолжает воздействовать на иммунные клетки, такие как нейтрофилы и макрофаги, привлекая их в синовиальную

оболочку и окружающие мягкие ткани [11]. Этот ответ опосредуется рецепторами распознавания образов, которые включают TLRs, внутриклеточные RIG-подобные хеликазы и NOD-подобные рецепторы (NLR). NLR реагируют на PAMP/DAMP посредством образования инфламмасом воспаления NLRP3. Это мультимерные цитоплазматические белковые комплексы, которые действуют в качестве молекулярных платформ для активации воспалительных каспаз после стимуляции чужеродными агонистами. Типичная инфламмасома состоит из NLR, адапторного белка, такого как связанный с апоптозом пятнистый белок, содержащий CARD, и эффекторной каспазы, которая активирует провоспалительные цитокины, в частности IL-1b. Кристаллы МУН (и мочевая кислота) могут действовать как сигнал «опасности» для клеток, подобно микробным патогенам, и приводят к активации инфламмасом [9].

Каспаза-1 расщепляет про-IL-1b и про-IL-8 с образованием IL-1b и IL-18, обеспечивая высвобождение этих цитокинов во внеклеточное пространство. Секреция IL-1b запускает продукцию других хемокинов и цитокинов, что приводит к привлечению лейкоцитов. Внутриклеточный IL-1b сигнализирует о воспалении посредством активации ядерных фактор-κB (NFκB) и других воспалительных молекул. IL-1b признан главным цитокином при подагре, IL-1a и IL-8 также могут играть важную роль в инициировании воспалительных каскадов при этом заболевании [39].

Боль, связанная с отложением кристаллов МУН, опосредована несколькими воспалительными веществами, которые образуются после повреждения клеток кристаллами. Эти молекулы (простагландины, брадикинин, цитокины, субстанция Р) проявляют свои эффекты через различные подтипы рецепторов, присутствующих в периферических сенсорных нейронах спинного мозга. С помощью методов визуализации (например, ультразвук высокого разрешения и специфическая двухэнергетическая компьютерная томография) было выявлено отложение кристаллов МУН еще на фоне бессимптомной ГУ, а при дальнейшем течении заболевания большое количество факторов, таких как длинноцепочечные жирные кислоты, комплемент, кинины, микроРНК, IL-37 и нейтрофильные микровезикулы, оказывали влияние как на клинические проявления заболевания, так и на процессы накопления кристаллов МУН [20, 44].

КРИСТАЛЛЫ МУН И ПРОЦЕССЫ ВОСПАЛЕНИЯ В СИСТЕМАХ И ОРГАНАХ

Суставы: острая и хроническая патология суставов

Существует тесная связь между осаждением кристаллов МУН и поражением суставов. У людей с прогрессирующей подагрой эрозия костей часто обнаруживается при обзорной рентгенографии. Кроме того, часто наблюдаются другие структурные повреждения, включая сужение суставной щели, остеосклероз и образование шпор. К факторам, способствующим повреждению суставов, относятся активация рецептора лиганда NFκB (RANKL — мембранный белок, цитокин семейства факторов некроза опухоли), экспрессирующего остеокласты, и Т-клетки, присутствующие в тканях подагрического тофуса, а инфильтрирующие клетки экспрессируют воспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6 и ФНО (фактор некроза опухоли-альфа) [7]. Кристаллы МУН могут также взаимодействовать с суставными тканями, влияя на развитие структурных повреждений суставов. Было также показано, что кристаллы МУН снижают жизнеспособность остеоцитов и, взаимодействуя с макрофагами, способствуют изменению функций остеоцитов, увеличивая резорбцию кости и воспаление. Кристаллы также могут вызывать гибель хондроцитов посредством аутофагии.

Сердечно-сосудистая система

Отложения кристаллов МУН, как правило, связаны с более тяжелыми случаями коронарной кальцификации [2]. При проведении двухэнергетической компьютерной томографии было продемонстрировано отложение МУН в аорте и коронарных артериях больных подагрой [18]. Однако эпидемиологическое исследование показало, что присутствие кристаллов МУН, по-видимому, не привело к дальнейшему повышению уже существующего высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с ГУ [5, 31, 34].

Почки

Результаты исследования *in vitro* подтвердили вывод о том, что окислительный стресс, вызванный кристаллами МУН, способствует апоптозу клеток почек через митохондриальный каспазозависимый путь апоптоза. Другое исследование *in vitro* показало, что кристаллы МУН цитотоксичны для почечных клеток,

и эта цитотоксичность связана с некроптозом, формой регулируемой гибели клеток *in vitro* и *in vivo* [33]. Результаты исследования клеток почек эмбриона человека в лабораторных условиях показали, что кристаллы МУН способствуют экспрессии активных форм кислорода, индуцируемых синтезом оксида азота и циклооксигеназы-2. Кроме того, усиленная экспрессия каспазы при стимуляции кристаллами МУН также приводила к апоптозу, инкубация МУН в мезангиальных клетках почек человека (МКПЧ) стимулирует экспрессию межклеточной молекулы адгезии-1 и последующую клеточную адгезию между МКПЧ и моноцитарными клетками. Инфильтрация моноцитов в клубочковый мезангий способствует развитию гломерулонефрита [29].

Сложен как воспалительный процесс, так и его разрешение. Существует множество факторов и посредников, вовлеченных в подавление воспаления, вызванного кристаллом МУН. Предполагается, что макрофаги могут играть роль как провоспалительных, так и противовоспалительных факторов. Также типичные противовоспалительные медиаторы иммунной системы, такие как трансформирующий фактор роста бета (TGF-b), IL-10, IL-37 и меланокортин, участвуют в остром подагрическом артрите, разрешении воспаления. Шауэр и его коллеги показали, что как только воспалительный процесс достигает пика, в частности обилием нейтрофилов, привлеченных к месту воспаления, образуются нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ), что приводит к угнетению воспалительной реакции и облегчению разрешения обострения [40, 42].

Анализ тофусов показал, что внеклеточная ДНК находится в прямом контакте с кристаллами МУН. Фагоцитоз кристаллов МУН нейтрофилами вызывает гибель клеток, а быстрое выдавливание клеточной ДНК приводит к образованию НВЛ.

При рекрутировании сети увеличиваются и начинают группироваться кристаллы, образуя агрегированные сети (aggNET). Эта упаковка кристаллов и формирование тофусов считается переломным моментом от воспаления к разрешению приступа подагры.

ВЫВОДЫ

Таким образом, баланс образования и экскреции уратов определяется несколькими факторами. Проведенные исследования показали, что множественные генетические полиморфизмы могут влиять на экскрецию МК. Урат имеет как про-, так и противовоспалительное действие. Однако было показано, что повышенный уровень растворимых уратов в сыворотке играет важную роль при многих заболеваниях, включая подагру и дегенеративные заболевания суставов, а также сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз и патологию почек. На развитие кристаллов МУН влияет концентрация уратов и ряд дополнительных факторов, которые могут быть целями для достижения и поддержания уратного гомеостаза. Влияние урата на нашу биологию сложный, даже парадоксальный процесс, и этот «конечный продукт» пуринового обмена до сих пор заслуживает большего внимания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Competing interests. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Amaro S., Laredo C., Remu A., Liull L., Rudilosso S. et al. Uric acid therapy prevents early ischemic stroke progression a tertiary analysis of the URICO-ICTUS Trial (Efficacy study of combined treatment with uric acid and r-tPA in acute ischemic stroke. Stroke. 2016;47(11):2874–2876.
2. Andres M., Quintanilla M.A., Sivera F. S., Anchez-Pava J. et al. Silent monosodium urate crystals deposits associate with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: An exploratory study. Arthritis Rheumatol. 2016;68(6):1531–9. DOI: 10.1002/art.39581.
3. Ayoub-Charette S., Liu Q., Khan T.A., Au-Yeung F. et al. Important food sources of fructose-containing

sugars and incident gout: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. BMJ Open. 2019;9:241–271.
4. Benn C.L., Dua P., Gurrell R., Loudon P., Pike A. et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. Front Med. 2018;5:160.
5. Biscaglia S., Ceconi C., Malagu M. et al Uric acid and coronary artery disease: an elusive link deserving further attention. Int. J. Cardiol. 2016;13:28–32.
6. Borgi L., McMullan C., Wohlhueter A., Curhan G.C., Fisher N.D., Forman J.P. Effect of uric acid lowering agents on endothelial function: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. Hypertension. 2017;69(2):243–248.
7. Cavalcanti N.G., Marques C.D., Lins E., Lins T.U. et al. Cytokine profile in gout: inflammation driven by IL-6 and IL-18. Immunol Investig. 2016;45:383–395.
8. Chhana A., Pool B., Callon K.E. et al. Monosodium urate crystals reduce osteocyte viability and indirectly promote a shift in osteocyte function towards a proinflammatory and proresorptive state. Arthritis Res Ther. 2018;20:208.
9. Desai J., Steiger S., Anders H.J. Molecular pathophysiology of gout. Trends Mol Med. 2017;23:756–768.
10. Ebrahimpour-Koujan S., Saneei P., Larijani B., Esmaillzadeh A. Consumption of sugar sweetened beverages and dietary fructose in relation to risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr. 2018;6:1–10.
11. Franklin B.S., Mangan M.S., Latz E. Crystal formation in inflammation. Annu Rev Immunol. 2016;34:173–202.
12. Gunawardhana L., McLean L., Punzi H.A. et al. Effect of febuxostat on ambulatory blood pressure in subjects with hyperuricemia and hypertension: a phase 2 randomized placebo-controlled study. J. Am. Heart Assoc. 2017;6:56–67.
13. Hannawi S., AlSalmi I., Moller I., Naredo E. Uric acid is independent cardiovascular risk factor, as manifested by increased carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients. Clin Rheumatol. 2017;36:1897–1902.
14. Hyndman D., Liu S., Miner J.N. Urate handling in the human body. Curr Rheumatol Rep. 2016;18:34–38.
15. Jamnik J., Rehman S., Blanco Mejia S. et al. Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. BMJ Open. 2016;6:131–139.
16. Johnson R.J., Choi H.K., Yeo A.E., Lipsky P.E. Pegloticase treatment significantly decreases blood pressure in patients with chronic gout. Hypertension. 2019;74:95–101.
17. Kawamura Y., Nakaoka H., Nakayama A. et al. Genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricaemia into gout. Ann Rheum Dis.2019;78:1430–1437.
18. Klauser A.S., Halpern E.J., Strobl S. et al. Dual-energy computed tomography detection of cardiovascular monosodium urate deposits in patients with gout. JAMA Cardiol. 2019;4(10):1019–1028. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.3201.
19. Khan A.A., Quinn T.J., Hewitt J. et al. Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: systematic review and metaanalysis. Age. 2016;38:16.
20. Kimura K., Osova T., Uchida S., Inaba M. et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. Am J Kidney Dis. 2018;72(6):798–810.
21. Latourte A., Soumare A., Bardin T. et al. Uric acid and incident dementia over 12 years of follow-up: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2018;77:328–335.
22. Lee J.W., Lee K.H. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease. Int Urol Nephrol. 2019;51:467–473.
23. Levy G., Shi J.M., Cheetham T.C., Rashid N. Urate lowering therapy in moderate to severe chronic kidney disease. Perm J. 2018;22:17–142.
24. Li J., Badve S., Zhou Z.L., Oh R. et al. The effects of canagliflozin on uric acid and gout in patients with type 2 diabetes in the CANVAS program. poster presentation at the 79th scientific session of the American Diabetes Association. June 711. 2019;1(4):e220–e228. DOI:10.1016/S2665-9913(19)30078-5.
25. Li P., Zhang L., Zhang M, Zhou C. et al. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: a mechanism for uric acidinduced endothelial dysfunction. Int J Mol Med. 2016;37:989–997.
26. Liu D., Yun Y., Yang D. et al. What is the biological function of uric acid? an antioxidant for neural protection or a biomarker for cell death. Dis Markers. 2019;4081962.
27. Liu C.W., Chang W.C., Lee C.C. et al. Hyperuricemia Is associated with a higher prevalence of metabolic syndrome in military individuals. Mil Med. 2018;83:391–395.
28. Liu C.W., Chen K.H, Tseng C.K. et al. The dose-response effects of uric acid on the prevalence of metabolic syndrome and electrocardiographic left ventricular hypertrophy in healthy individuals. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2019;29:30–38.
29. Luo S.F., Chin C.Y., Ho L.J. et al Monosodium urate crystals induced ICAM-1 expression and cell-cell adhesion in renal mesangial cells: implications for the pathogenesis of gouty nephropathy. J Microbiol Immunol Infect. 2018;7:1684–1182.
30. Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S., Muscoli C., Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. Int J Cardiol. 2016;213:8–14.

31. Major T.J., Topless R.K., Dalbeth N., Merriman T.R. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta analysis of population based cohorts. BMJ. 2018;363:39-51.
32. Major T.J., Dalbeth N., Stahl E.A., Merriman T.R. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. Nat Rev Rheumatol. 2018;1:341–353.
33. Mulay S.R., Desai J., Kumar S.V. et al. Cytotoxicity of crystals involves RIPK3-MLKLmediated necroptosis. Nat Commun. 2016;7:10274.
34. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. Clin Chim Acta. 2018;484:150–163.
35. Pagidipati N.J., Clare R.M., Keenan R.T. et al. Association of gout with long-term cardiovascular outcomes among patients with obstructive coronary artery diseaeю J Am Heart Assoc. 2018;7:16.
36. Siqueira J.H., Mill J.G., Velasquez-Melendez G. et al. Sugar-sweetened soft drinks and fructose consumption are associated with hyperuricemia: cross-sectional analysis from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Nutrients. 2018;10:981.
37. Singh J.A., Cleveland J.D. Comparative effectiveness of allopurinol versus febuxostat for preventing incident dementia in older adults: a propensity-matched analysis. Arthritis Res Ther. 2018;20(1):167.
38. Sumiyoshi H., Ohyama Y., Imai K. et al. Association of uric acid with incident metabolic syndrome in a Japanese general population. Int Heart J. 2019;60:830–835.
39. So A.K., Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. Nat Rev Rheumatol. 2017;13:639–647.
40. Schauer C., Janko C., Munoz L.E., Zhao Y. et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. Nat Med. 2014;20(5):511–517.
41. Tai V., Merriman T.R., Dalbeth N. Genetic advances in gout: potential applications in clinical practice. Curr Opin Rheumatol. 2019;31(2):144–151.
42. Tana C., Ticinesi A., Prati B. et al. Uric acid and cognitive function in older individuals. Nutrients. 2018;10(8):975. DOI: 10.3390/nu10080975
43. Tiku A., Badvesv, Johnson D.W. Urate-lowering therapy for preventing kidney disease progression: are we there yet. Am J Kidney Dis. 2018;72(6):776–778.
44. Terkeltaub R. What makes gouty inflammation so variable? BMC Med. 2017;15:158.
45. Wong K., Briddon S.J., Holliday N.D., Kerr I.D. Plasma membrane dynamics and tetrameric organisation of ABCG2 transporters in mammalian cells revealed by single particle imaging techniques. Biochim Biophys Acta. 2016;1863:19–29.
46. Zaidi F., Narang R.K., Phipps-Green A. et al. Systematic genetic analysis of early-onset gout: ABCG2 is the only associated locus. Rheumatology. 2020:685–689.