

© Н.А. Куницкая, А.Л. Арьев, Н.Н. Кулаева, 2023
УДК 616.61-002-02 : 612.461.25

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-39-46

РОЛЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Наталья Александровна Куницкая^{1✉}, Александр Леонидович Арьев²,
Наталья Николаевна Кулаева³

¹⁻³Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

¹scvssd@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6863-6898>,

²alex.l.ariiev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8754-2870>,

³kulaevanat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2704-679X>

РЕФЕРАТ

Бессимптомная гиперурикемия часто наблюдается у пациентов с заболеваниями почек. Значительное число эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что повышенный уровень мочевой кислоты играет причинную роль в развитии и прогрессировании заболеваний почек. Но является ли гиперурикемия просто результатом снижения почечной экскреции мочевой кислоты или способствует прогрессированию болезни почек, остается спорным вопросом. За последние два десятилетия многочисленные экспериментальные исследования расширили знания о биологическом воздействии мочевой кислоты за пределы ее роли в развитии подагры. В частности, мочевая кислота индуцирует активацию иммунной системы и влияет не только на клетки тканей почек, но и на эндотелиальные клетки. Все это привело к представлению мочевой кислоты как потенциального и модифицирующего фактора риска болезни почек. В данном обзоре рассматривается влияние мочевой кислоты на иммунную систему и далее на почечную ткань при воспалении.

Ключевые слова: воспаление, иммунная система, болезнь почек, мочевая кислота, гиперурикемия

Для цитирования: Куницкая Н.А., Арьев А.Л., Кулаева Н.Н. Роль мочевой кислоты в развитии воспаления при заболеваниях почек. *Нефрология* 2023;27(2):39-46. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-39-46

THE ROLE OF URIC ACID IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATION IN KIDNEY DISEASE

Natalia A. Kunitskaya^{1✉}, Alexander L. Ariev², Natalia N. Kulaeva³

¹⁻³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

¹scvssd@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6863-6898>,

²alex.l.ariiev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8754-2870>,

³kulaevanat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2704-679X>

ABSTRACT

Asymptomatic hyperuricemia is frequently seen in patients with kidney disease. A significant number of epidemiological studies suggest that elevated uric acid levels play a causal role in the development and progression of kidney disease. But whether hyperuricemia is simply the result of reduced renal excretion of uric acid or contributes to the progression of renal disease remains controversial. Over the past two decades, numerous experimental studies have expanded the knowledge of the biological effects of uric acid beyond its role in the development of gout. In particular, uric acid induces activation of the immune system and affects not only renal tissue cells but also endothelial cells. All this has led to the presentation of uric acid as a potential and modifying risk factor for kidney disease. This review examines the effects of uric acid on the immune system and further on renal tissue during inflammation.

Keywords: inflammation, immune system, kidney disease, uric acid, hyperuricemia

For citation: Kunitskaya N.A., Ariev A.L., Kulaeva N.N. The role of uric acid in the development of inflammation in kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):39-46. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-39-46

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом распада пуринов у человека. Уровень МК у человека намного выше по сравнению с другими млекопитающими (2,0 мг/дл – млекопитающие,

6,0 мг/дл и выше – у человека), что связано с отсутствием аллантина [14], потеря которого у человека может быть результатом эволюции, поскольку МК является мощным антиоксидантом (до 60 % анти-

окислительной способности плазмы человека). МК оказывает антиоксидантное действие, инактивируя свободные радикалы и хелатируя ионы металла [9] при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера [20]. Высокая скорость метаболизма человеческого мозга делает его уязвимым к окислительному стрессу (ОС), что потенциально предполагает, что человеческий организм готов «платить премию» за мощный эндогенный антиоксидант. Эта выгодная особенность МК ограничивается тем, что она действует как антиоксидант только в гидрофильной среде биологических жидкостей, особенно в присутствии аскорбиновой кислоты. Однако в современном обществе повышенный уровень МК, по-видимому, является невыгодным наследством. С тех пор как Гаррод обнаружил, что гиперурикемия (ГУ) является причиной подагры в XIX веке, пагубное воздействие МК на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и заболеваний почек также постоянно подтверждается [43]. Поскольку ГУ у людей без подагры не вызывает никаких симптомов, бессимптомная ГУ не привлекала большого внимания медицинского сообщества в течение нескольких десятилетий. Такая асимптомная ГУ часто наблюдается у пациентов с ухудшением функции почек и считается просто результатом снижения почечного клиренса.

Эта точка зрения начала оспариваться с 2000-х годов после проведенных исследований, которые показали, что повышенный уровень МК в сыворотке является независимым фактором риска для снижения функции почек у населения в целом [30, 46]. Кроме того, у лиц, страдающих сахарным диабетом (СД) или хроническим заболеванием почек (ХБП), ГУ ассоциировалась с микроальбуминурией или прогрессированием заболеваний почек [11, 41]. Экспериментально ГУ, вызванная воздействием оксоновой кислоты у здоровых крыс, усугубила снижение скорости фильтрации (СКФ) [1, 35]. Эти данные привели к переоценке роли МК, которая может вызывать иммунные и воспалительные реакции при достижении клинически значимых концентраций [16, 47]. Было обнаружено, что ГУ также вызывает или потенцирует процесс воспаления в ткани здоровых и больных почек животных [26], что может объяснить ухудшение почечных исходов у пациентов с ГУ. В этом обзоре рассматривается механизм, с помощью которого МК активирует иммунную систему и ее роль в воспалении, являющимся основным биологическим процессом при развитии заболеваний почек.

Метаболизм мочевой кислоты

ГУ является следствием повышенного синтеза

или недостаточной экскреции МК, или сочетания обоих процессов. Содержание уратов в рационе человека очень низкое. Большинство МК эндогенно генерируются в первую очередь в печени и, в меньшей степени, в кишечнике. Фруктоза также приводит к генерации синтеза МК, а потребление ее особенно увеличено в современном питании (дисахарид фруктозы и глюкозы, кукурузный сироп). После попадания в клетку фруктоза преобразуется в фруктозо-1-фосфат путём использования АТФ в качестве донора фосфатов [13]. Этот процесс ведет к генерации АДП, который далее переходит в инозин-монофосфат, гипоксантин, ксантин и МК. Поскольку эти пути не регулируются негативной обратной связью, метаболизм фруктозы непрерывно приводит к истощению АТФ и накоплению МК внутри клеток [13].

Финальный путь деградации пуринов у человека облегчен наличием фермента ксантиноксидоредуктазы (КОР), которая катализирует преобразование гипоксантина в ксантин и далее ксантина в МК.

КОР присутствует как ксантиндегидрогеназа (КДГ), так и ксантиноксидаза (КО), которые являются двумя взаимозаменяемыми формами с различными функциями, связанными с переносом электронов: КДР преимущественно использует NAD и производит стабильное соединение NADH, тогда как КО использует O_2 и генерирует анион-супероксида (O_2^-) и H_2O_2 [27]. Из-за этой особенности КО синтез МК связан с образованием активных форм кислорода (АФК). КДГ и КО также отличаются друг от друга в экспрессии: КДГ является конститутивным экспрессом, в то время как КО генерируется в установках гипоксии и воспаления [27]. В случаях повреждения клеток многие нуклеотиды распадаются, а их пуриновые основания впоследствии деградируют до МК с дальнейшим образованием АФК с повышенной активностью КО [12]. Однако МК не может считаться просто безобидным побочным продуктом КО. МК индуцирует окислительный стресс (ОС) через активацию оксидазы НАДФН [34], стимуляцию системы ренин-ангиотензина (РАН) и митохондриальную дисфункцию [4, 16] (рисунок).

Важно отметить, что ОС демонстрирует взаимозависимую связь с воспалением во многих патологических условиях, включая и болезни почек [2, 3, 8].

Нарушенная почечная экскреция МК – главная причина стойкой ГУ [38]. У здоровых людей 60–75 % МК удаляется почками, а остальное в основном очищается в тонкой кишке, где разрушается с помощью кишечных бактерий. В почках, ~10 % МК фильтруется и, в конечном итоге, выводится в мочу после следующих действий:

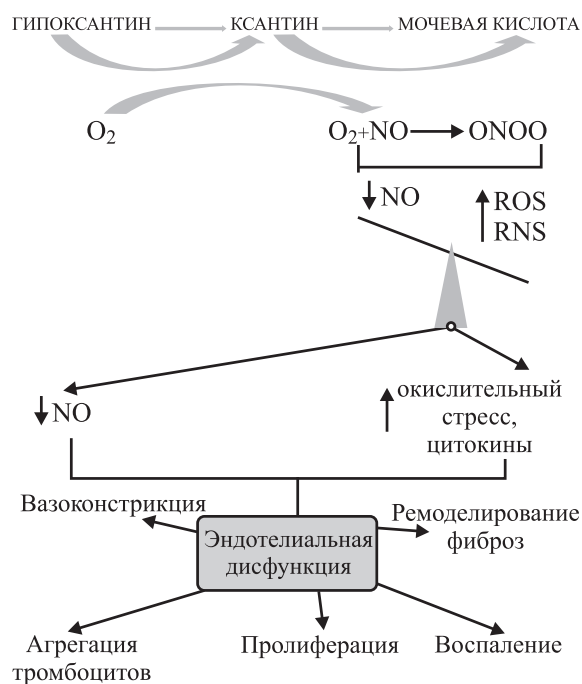


Рисунок. Метаболизм пуринов и их роль в формировании окислительного стресса.
Figure. Metabolism of purines and their role in the formation of oxidative stress.

- 1) почти вся отфильтрованная МК реабсорбируется в сегменте S₁;
- 2) 45–50% реабсорбированной МК секретируется в сегментах S₁ и S₂;
- 3) секретированная МК повторно поглощается в сегменте S₃ [38].

В этих процессах уратный транспортер 1 (URAT1), переносчики анионов (OAT)₄ и OAT₁₀ в апикальной мембране проксимальных клеток трубочек опосредуют реабсорбцию МК в клетки, в то время как транспортер глюкозы 9 (GLUT9) изоформа 1 в базолатеральной мембране этих клеток участвует в перемещении МК в интерстиций [48]. Таким образом, ингибиторы OAT, такие как пробенецид, увеличивают экскрецию МК, в то время как гиперинсулинемия стимулирует реабсорбцию МК путем увеличения активности URAT1 [39]. Другие клетки также принимают МК через мембранно-ассоциированные транспортеры. Было показано, что ингибиторы OAT снижают уровни медиаторов, индуцированных МК, в макрофагах [16], эндотелиальных клетках и гладких сосудах мышечных клетках (BSMK).

КАК МОЧЕВАЯ КИСЛОТА АКТИВИРУЕТ ИММУННЫЙ ОТВЕТ?

Влияние МК на нативные иммунные клетки

Типичным примером провоспалительного влияния МК является подагра, где воспаление обусловлено осаждением кристаллов МУН (моноуратнатрия), что подтверждается увеличенным

уровнем лейкоцитов в синовиальной жидкости у пациентов с острым приступом подагры. Как кристаллы МУН фактически индуцируют реакцию воспаления было до конца неизвестно до 2006 года, пока Martinon и соавт. [25] не обнаружили, что кристаллы МК вызывают подагру, активируя NOD-, LRR- и NLRP3 в инфламасомах. NLRP3 действует как цитозольный детектор в нативных иммунных клетках. После их активации специфическими повреждающими стимулами NLRP3 начинает олигомеризировать и рекрутировать ассоциированный с апоптозом белок, содержащий CARD (ASC) и прокаспазу-1. В цитоплазматическом мультипротеиновом комплексе (NLRP3, ASC) прокаспазу-1 расщепляется в свою активную форму, каспазу-1, которая затем преобразует про-ИЛ-1 и про-ИЛ-18 в биологически активные цитокины ИЛ-1 и ИЛ-18 соответственно. Исследование *in vitro* показало, что кристаллы МУН активируют внутриклеточные NLRP3-инфламасомы в культивируемых моноцитах и макрофагах мышей, а затем индуцируют производство ИЛ-1 и ИЛ-18 [25]. Растворимая МК также активирует NLRP3-инфламасомы в макрофагах и повышает риск развития воспаления. Таким образом, растворимая МК является потенциальным триггером воспаления вместе с кристаллами МУН. Растворимая МК также стимулирует секрецию ИЛ-1 из макрофагов костного мозга в NLRP3-зависимом пути при гипоксии [4]. Антиоксиданты, направленные на митохондрии, ослабляют активацию NLRP3 и секрецию ИЛ-1, индуцированную МК. Эти результаты показывают, что растворимая МК, подобно своей кристаллической форме, также действует как эндогенное повреждение – ассоциированное молекулярное образование (ПАМО) и активирует NLRP3-инфламасомы в макрофагах. Внутривенная инъекция некротической легочной ткани, забранной у трансгенных мышей, которая содержала уменьшенный запас внутриклеточной мочевой кислоты, привела к более низкому количеству нейтрофилов и моноцитов в брюшной полости, чем инъекция ткани от мышей другого типа. Этот факт подтверждает предположение о том, что МК является важным эндогенным триггером для врожденной иммунной клеточной реакции, вызванной смертью клеток. Рассмотрение всех этих результатов приводит к выводу, что как кристаллизованная, так и растворимая МК являются потенциально опасными и сигнализируют об этом через NLRP3-инфламасомы нативных иммунных клеток.

Влияние мочевой кислоты: от нативных к адаптивным иммунным клеткам

МК модулирует адаптивную иммунную систему через нативные иммунные клетки, в основном

с участием дендритных клеток [23, 28, 33, 51]. Эта особенность хорошо проиллюстрирована синергетическим эффектом МК на CD8-Т-клетки, во время которого МК индуцирует экспрессию молекул костимулятора в дендритных клетках. Кроме того, исследователи обнаружили, что МК стимулировала дендритные клетки и макрофаги для экспрессии костимулирующих молекул CD80 и CD86, тем самым повышая иммунный ответ CD8-Т-лимфоцитов. В соответствии с этим экспериментом Wang и соавт. [45] сообщили, что дендритные клеточные противоопухолевые вакцины, смешанные с МК, привели к меньшему росту опухоли, чем вакцины без МК у мышей, сталкивающихся с опухолевыми клетками. Они обнаружили, что МК повышает противоопухолевую активность вакцин на основе дендритных клеток через CD8-Т-лимфоциты и активацию естественных клеток-киллеров. Эти данные показывают, что МК играет вспомогательную роль в активации цитотоксичных Т-лимфоцитов, активируя антиген-представляющие клетки, такие как дендритные клетки. МК также косвенно вовлечена в процессы аллергизации. Kool и соавт. [19] продемонстрировали, что МК индуцировала активацию дендритной клетки (Ly6C CD11b) и тем самым способствовала Т-хелпер (Th)2 опосредованному клеточному иммунному ответу. Концентрация МК в бронхоальвеолярных лаважах мышей и человека была существенно увеличена при внутриносовой инъекции или вдыхании аллергенов (домашний пыльный клещ, рожь или береза). Этот эффект связан с ослабленным иммунным ответом клеток Th2, представленным снижением числа эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже и уменьшением концентрации прото-2-цитокинов в гомогенатах легких. Молекулярный процесс, посредством которого МК стимулирует подмножество дендритных клеток (Ly6C CD11b), включает тирозинкиназу селезенки и фосфатидилинозитол-3-киназу, а не NLRP3. Еще одним эффектом МК на адаптивную иммунную систему является поляризация Th17 Т-клеток CD4. Нативные CD4-Т-клетки дифференцировались в сторону линии Th17 с дендритными клетками, обработанными МК, о чем свидетельствует увеличение производства IL-17A в супернатанте. Дифференциация клеток CD4-Т по отношению к линии Th17 была опосредована IL-1 / и IL-18, которые были произведены индуцированной МК активацией NLRP3-инфламмасом внутри дендритных клеток в присутствии NF-18. Кроме того, некоторые исследования показали, что МК непосредственно активирует Т-лимфоциты антиген-независимым образом. Эксперимент с использованием человеческих Т-клеток, выделенных из здо-

ровых образцов крови человека, показал, что МК не только увеличила экспрессию CD25 и секрецию NLRP3-инфламмасом, зависящую от IL-1, но также индуцировала пролиферацию Т-клеток [6]. Обобщая эти данные, становится очевидным, что МК вызывает изменения в иммунной системы, стимулируя дендритные клетки, макрофаги и Т-клетки. Учитывая, что биологическим последствием активации иммунной системы является воспаление, МК, очевидно, вносит вклад в его развитие через активацию иммунных клеток. Более того, провоспалительный характер МК в настоящее время признается во влиянии не только на иммунные клетки, но и на неиммунные клетки.

КАК МОЧЕВАЯ КИСЛОТА АКТИВИРУЕТ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ В ПОЧКАХ?

Почки содержат несколько классов стационарных иммунных клеток, таких как дендритные клетки, макрофаги и лимфоциты, хотя эти клетки и составляют небольшую популяцию в нормальных почках [42]. При повреждении почек воспалительная реакция усиливается согласованным взаимодействием этих иммунных клеток с эндотелиальными, мезангиальными и тубулярными эпителиальными клетками (ТЭК), что приводит к мобилизации циркулирующих иммунных клеток. Далее описываются потенциальные механизмы, с помощью которых МК вовлекается в процесс воспаления в соответствии с отделами почек (сосудистым, гломерулярным и тубулоинтерстициальным) с акцентом на почечных паренхиматозных клетках.

Сосудистое повреждение

Почки поддерживают постоянное почечное давление через настройку сопротивления афферентных и эфферентных артериол в ответ на изменение давления крови и потока жидкости в канальцах. МК изменяет этот физиологический баланс, вызывая васкулопатию, характеризующуюся эндотелиальной дисфункцией, медиальным утолщением стенки и увеличением фильтрации макрофагов в сосудистую стенку [35], особенно в афферентных артериолах. Ренальные гемодинамические исследования у людей показывали, что уровни МК сыворотки положительно связаны с увеличением почечной сосудистой устойчивости и снижением почечного кровотока. Эта модель была воспроизведена в исследованиях нормальных и остаточных моделей почек, в которых было показано, что ГУ увеличивает сопротивление как афферентных, так и эфферентных артериол, с большим увеличением афферентной, чем эфферентной устойчивости [35]. Васкулопатия, вызванная МК, может быть объяснена прямым воздействием ее на эндотелиальные

клетки. В исследованиях *in vitro* эндотелиальных клеток, обработанных МК, было показано снижение пролиферации, уменьшение высвобождения оксида азота и увеличение адгезии к моноцитам. Активация РАС считается одной из основных причин васкулопатии, вызванной МК. ГУ увеличила экспрессию ренина в юкстагломерулярных клетках и (про)экспрессии рецептора ренина в эндотелиальных клетках, уменьшая экспрессию синтазы-1 оксида азота в макулах [50]. Важно, что эналаприл и лозартан предотвратили развитие прегломерулярной артериолопатии в условиях спровоцированной ГУ крыс, не влияя при этом на давления крови. Еще один ключевой механизм, касающийся воздействия МК на эндотелиальные клетки, заключается в ее провоспалительном характере. МК индуцирует экспрессию или высвобождение высокоподвижной группы цитокинов и хемокинов, в том числе, С-реактивного белка, IL-6, IL-8, моноцитов, хемоктрактанта-1 (MCP-1) в эндотелиальных клетках и VSMCs [5]. МК также увеличивает экспрессию молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1) в эндотелиальных клетках, облегчая адгезию макрофагов [5]. Выборочно следующие пути и молекулы были вовлечены в вызванные МК изменения в эндотелиальных клетках (p38 и ERK 1/2), NF-κB, ангиотензин-II, Толл-рецепторы (TLR)2, TLR4 и циклооксигеназу-2 [31, 50]. Эти результаты показывают, что МК играет вспомогательную роль в развитии сосудистого воспаления, а в дальнейшем способствует развитию эндотелиальной дисфункции и пролиферации.

Гломерулярное повреждение

Исследование образцов почечной биопсии человека показало, что ГУ является независимым фактором риска для сегментарного гломерулосклероза [7]. В образцах почек крыс ГУ также была связана с гломерулярной гипертрофией, в основном связанной с пролиферацией мезангиальных клеток, и гломерулосклерозом. В соответствии с этими изменениями исследования *in vitro* показали, что МК напрямую индуцировала пролиферацию клеток [21], механизмы пролиферации мезангиальных клеток, включают активацию простагландин – Е-синтазы-1-производную простагландин Е2 [21], мощного посредника воспаления и NADPH-оксидазу-активируемую активными формами кислорода. МК также индуцирует фенотипическое изменение мезангиальных клеток в антиген-представляющие клетки. Растворимая МК увеличила экспрессию антигена NLRP3, ИЛ-1. Кроме того, кристаллы МК стимулировали экспрессию ICAM-1 в клетках человека и, таким образом, способствовали клеточной адгезии между клетками человека и моноцитами [22].

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА И ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Воспаление является основным патофизиологическим механизмом при остром повреждении почек (ОПП) и хронической болезни почек (ХБП), включая метаболические заболевания, такие как диабетическая болезнь почек (ДБП). Хотя воспаление является ответом на повреждение и первоначально направлено на восстановление ткани, пролонгированное и нескоординированное воспаление способствует гломерулосклерозу и тубулинтерстициальному фиброзу. В этом контексте мы обсуждаем влияние МК на болезнь почек в данном разделе.

Мочевая кислота и воспаление при диабетической болезни почек

ДБП развивается у 20–40% пациентов с СД во всем мире, является ведущей причиной ХБП. Оптимизация гликемического контроля имеет важное значение для предотвращения развития ХБП, однако, не является достаточным для изменения общего клинического курса прогрессирования ХБП, так как имеет значение дополнительный патофизиологический фактор ХБП – воспаление, что доказано при проведении анализа биопсий диабетической почки человека, который показал, что это процесс, ассоциированный с воспалением, наиболее выраженным в тубулоинтерстициальном отделе и характеризующимся интерстициальной инфильтрацией макрофагами и активированными лимфоцитами. Имеются данные, продемонстрировавшие, что понижение уровней МК ингибиторами КО уменьшает макрофагальную инфильтрацию, а также тубулинтерстициальное воспаление в моделях диабетической почки [16]. Учитывая, что фиброз в почках является неизбежным последствием устойчивого воспаления, влияние на маркеры фиброза (трансформирующий фактор роста, коллаген и гладкий актин мышцы) с помощью ингибиторов ХО в моделях ДБП [16] является перспективным.

Мочевая кислота и воспаление при остром повреждении почек

ОПП развивается при воздействии различных вредных стимулов, таких как ишемия, нефротоксические вещества и образование кристаллов. Независимо от этиологии, повреждение почек следует за общим каскадом травм, характеризующихся гибелью нефронов и инфильтрацией иммунных клеток, что приводит к интерстициальному фиброзу. Предполагается, что МК может участвовать в данном процессе как через кристалл-зависимые и кристалл-независимые механизмы [10]. Острая уратная нефропатия является типичным примером ОПП, вызванного осаждением кристаллов МК, и обычно происходит при лизисе опухоли. Разрушение опухолевой ткани при химиотерапии вызыва-

ет высвобождение внутриклеточных нуклеотидов, которые впоследствии метаболизируются в МК печени. Соответственно уровни МК в сыворотке значительно повышаются, обычно до уровней 12 мг/дл, и увеличивается почечная экскреция МК, что приводит к ее кристаллизации внутри трубчатого люмена. Образование кристаллов МК вызывает обструкцию канальцев, а также оказывает прямое повреждение клеток нефрона. В дополнение к кристаллам мочевой кислоты растворимая МК также неблагоприятно воздействует на нефроны, как это было показано в экспериментальных моделях ОПП. В модели крыс с цисплатин-индуцированной ОПП ГУ выявлялась даже при концентрациях, которые не повышали внутрипочечное осаждение кристаллов. В частности, снижение уровня МК рекомбинантной уратной оксидазой (расбуриказа) и фебуксостатом улучшает функцию нефрона. Дополнительным эффектом фебуксостата в этом исследовании было и снижение ОС.

В мета-анализе обсервационных исследований показано, что у людей с ГУ более высокий уровень заболеваемости ОПП после коронарного вмешательства и контрастного воздействия в сравнении с лицами без ГУ [15, 49]. Кроме того, повышенные уровни МК были связаны с развитием ОПП после сердечно-сосудистых вмешательств. Относительно лечения ГУ мета-анализ рандомизированных контролируемых испытаний продемонстрировал, что профилактическое использование аллопуринола может уменьшить риск возникновения контрастно-индуцированного ОПП у пациентов после коронарной ангиографии [24]. Доказано, что МК может усилить ОПП даже при отсутствии кристаллообразования. Хитрая природа МК заключена в том, что низкие уровни МК в сыворотке могут также быть вредными для почек.

Мочевая кислота и воспаление при ХБП

Повышенные уровни цитокинов в плазме и интратубулярные инфильтрации макрофагов и Т-клеток представляют системную и локальную природу хронического воспаления при ХБП. Патологические механизмы, лежащие в основе ХБП, сложны и включают в себя неадекватную клеточную реакцию на повреждение [37]. Мышиные модели ХБП показали, что МК способствует этим патологическим процессам. В модели почек по сравнению с крысами с нормоурикемией гиперурикемические крысы показали более высокие уровни кровяного давления и протеинурии, гистологически связанные с большим гломерулосклерозом, интерстициальным фиброзом и васкулопатией [35].

Аллопуринол предотвратил развитие этих гистологических особенностей и ослабил тубулоинтерстициальную инфильтрацию клеток CD5 в модели

ХБП [35]. Аналогично в модели на крысах с хронической циклоспориновой нефропатией одновременное введение циклоспорина и оксоновой кислоты привело к увеличению макрофагальной инфильтрации, повреждению трубочек и осаждению коллагена по сравнению с циклоспорином [26]. В этих двух моделях ГУ оказывала дополнительное повреждение и, таким образом, смещала патологическую реакцию на повреждение в сторону повышенной инверсии и фиброза. Несколько клинических исследований показали, что увеличение интерстициальных макрофагов и посредников воспаления в плазме и моче тесно связано с быстрой потерей функции почек у пациентов с ХБП [29]. В свете этих наблюдений провоспалительные эффекты МК могут объяснить положительную связь ГУ с прогрессией ХБП, наблюдаемой в перспективных когортных исследованиях и мета-анализе [32, 40, 41].

Однако интервенционные исследования с ингибиторами ОС не всегда показывали одинаковые результаты при ХБП. В недавних перспективных рандомизированных исследованиях фебуксостат задержал ухудшение почечной функции в одном исследовании [18], в то время как тот же препарат не предотвратил ухудшение почечной функции в другом исследовании [17]. Это несоответствие не позволяет интерпретировать экспериментальные данные управления асимптоматической ГУ в клиническую практику [36]. Еще одно соображение при интерпретации интервенционных испытаний заключается в том, что оптимальный уровень сывороточной МК в настоящее время еще не установлен. Учитывая, что МК может действовать как антиоксидант, снижение ее уровня ниже определенной точки может быть вредным для почек. У пациентов с крайне низким уровнем содержания МК в сыворотке (0,8 мг/дл) также наблюдалась эндотелиальная дисфункция. Кроме того, кросс-секционные и перспективные когортные исследования показали, что гипоурикемия была связана с нарушением функции почек у населения в целом, предполагая, что низкие уровни МК могут увеличить развитие и прогрессирование ХБП. В настоящее время существует разрыв в знаниях между экспериментальными и клиническими исследованиями.

ПЕРСПЕКТИВЫ

Одной из основных трудностей исследований, связанных с МК, является отсутствие долгосрочной и стабильной гиперурикемической модели на животных. Поскольку у большинства млекопитающих, в том числе, крыс и мышей, конечным продуктом катаболизма пуринов является аллантоин, то ГУ у них обычно индуцируется оксоновой кислотой или добавлением в рацион питания

фруктозы. Предпринимались попытки разработки генетической мышинной модели, имитирующей ГУ человека, в том числе, с помощью технологии таргетирования эмбриональных стволовых клеток и истощением ксантиноредуктазы. Текущие клинические исследования оценивали влияние мочевыделительных кислотоуничтожающих агентов при болезни почек и не смогли показать направления влияния, предотвращающие прогрессирования.

Большая часть имеющихся знаний о биологической роли МК пришла из экспериментальных исследований, которые показали, что она вовлечена в активацию иммунной системы и воспаление. Однако перевод экспериментальных данных на клинические исследования не всегда прост. Является ли коррекция ГУ, необходимой у пациентов с болезнью почек, долгое время была спорным вопросом, в основном из-за дискордантных результатов в интервенционных испытаниях терапии понижения МК. Известно, что МК является обуюдоострым мечом в контексте здоровья человека, поскольку она обладает антиоксидантными и прооксидантными свойствами в зависимости от окружающей среды. Действительно, концепция «чем ниже, тем лучше» не подходит для МК, основанной на U-образной ассоциации МК с измеренным гломерулярным фиброзом и потерей функции почек [44]. Исходя из этой точки зрения, будущие исследования дадут четкие ответы на вопросы, касающиеся необходимости лечения асимптомной ГУ и уровня, до которого МК должны быть скорректированы в случае необходимости.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Asakawa S, Shibata S, Morimoto C et al. Podocyte injury and albuminuria in experimental hyperuricemic model rats. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 1–14, 2017. doi: 10.1155/2017/3759153
- Atukeren P. Novel Prospects in Oxidative and Nitrosative Stress. London: IntechOpen, 2018: 156. doi: 10.5772/intechopen.70102
- Biswas SK. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? *Oxid Med Cell Longev* 2016; 1–9, 2016. doi: 10.1155/2016/5698931
- Braga TT, Forni MF, Correa-Costa M et al. Soluble uric acid activates the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep* 7: 39884, 2017. doi: 10.1038/srep39884
- Cai W, Duan XM, Liu Y, Yu J et al. Uric Acid Induces Endothelial Dysfunction by Activating the HMGB1/RAGE Signaling Pathway. *Biomed Res Int* 2017;2017:4391920. doi: 10.1155/2017/4391920
- Eleftheriadis T, Pissas G, Sounidaki M et al. Urate crystals directly activate the T-cell receptor complex and induce T-cell proliferation. *Biomed Rep* 7: 365–369, 2017. doi: 10.3892/br.2017.960
- Fan S, Zhang P, Wang AY et al. Hyperuricemia and its related histopathological features on renal biopsy. *BMC Nephrol* 2019 Mar 18;20(1):95. doi: 10.1186/s12882-019-1275-4
- Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS et al. Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling. *Circ Res* 2018 Mar 16;122(6):877–902. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311401
- Frei B, Stocker R, Ames BN. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 Dec;85(24):9748–9752. doi: 10.1073/pnas.85.24.9748
- Hahn K, Kanbay M, Lanaspas MA, Johnson RJ, Ejaz AA. Serum uric acid and acute kidney injury: A mini review. *J Adv Res* 2017 Sep;8(5):529–536. doi: 10.1016/j.jare.2016.09.006
- Hovind P, Rossing P, Tarnow L et al. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes* 2009 Jul;58(7):1668–1671. doi: 10.2337/db09-0014
- Isaka Y, Takabatake Y, Takahashi A et al. Hyperuricemia-induced inflammasome and kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2016 Jun;31(6):890–896. doi: 10.1093/ndt/gfv024
- Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, Shafiu M, Segal M, Glasscock RJ, Shimada M, Roncal C, Nakagawa T. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev* 2009 Feb;30(1):96–116. doi: 10.1210/er.2008-0033
- Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005 Jan;25(1):3–8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.09.002
- Kanbay M, Solak Y, Afsar B et al. Serum Uric Acid and Risk for Acute Kidney Injury Following Contrast. *Angiology* 2017 Feb;68(2):132–144. doi: 10.1177/0003319716644395
- Kim SM, Lee SH, Kim YG et al. Hyperuricemia-induced NLRP3 activation of macrophages contributes to the progression of diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015 May 1;308(9):F993–F1003. doi: 10.1152/ajprenal.00637.2014
- Kimura K, Hosoya T, Uchida S et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2018 Dec;72(6):798–810. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.028
- Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Pre-Event Study. *Eur Heart J* 2019 Jun 7;40(22):1778–1786. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119
- Kool M, Willart MA, van Nimwegen M et al. An unexpected role for uric acid as an inducer of T helper 2 cell immunity to inhaled antigens and inflammatory mediator of allergic asthma. *Immunity* 2011 Apr 22;34(4):527–540. doi: 10.1016/j.immuni.2011.03.015
- Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther* 2008 Jan;324(1):1–7. doi: 10.1124/jpet.107.129031
- Li S, Sun Z, Zhang Y, Ruan Y, Chen Q, Gong W, Yu J, Xia W, He JC, Huang S, Zhang A, Ding G, Jia Z. COX-2/mPGES-1/PGE2 cascade activation mediates uric acid-induced mesangial cell proliferation. *Oncotarget* 2017 Feb 7;8(6):10185–10198. doi: 10.18632/oncotarget.14363
- Luo SF, Chin CY, Ho LJ, Tseng WY, Kuo CF, Lai JH. 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* 2020 Feb;53(1):23–32. doi: 10.1016/j.jmii.2017.12.004
- Li LL, Ma YH, Bi YL, Sun FR et al. Serum Uric Acid May Aggravate Alzheimer's Disease Risk by Affecting Amyloidosis in Cognitively Intact Older Adults: The CABLE Study. *J Alzheimers Dis* 2021;81(1):389–401. doi: 10.3233/JAD-201192
- Ma G, Wang G, Xiao D, Teng W, Hui X, Ma G. Meta-analysis on allopurinol preventive intervention on contrast-induced acute kidney injury with random controlled trials: PRISMA. *Medicine (Baltimore)* 2019 Jun;98(25):e15962. doi: 10.1097/MD.00000000000015962
- Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006 Mar 9;440(7081):237–241. doi: 10.1038/nature04516
- Mazzali M, Kim YG, Suga S et al. Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* 2001 Apr 15;71(7):900–905. doi: 10.1097/00007890-200104150-00014
- Meneshian A, Bulkley GB. The physiology of endothelial xanthine oxidase: from urate catabolism to reperfusion injury to inflammatory signal transduction. *Microcirculation* 2002 Jul;9(3):161–175. doi: 10.1038/sj.mn.7800136
- Mullan K, Cardwell CR, McGuinness B, Woodside JV, McKay GJ. Plasma Antioxidant Status in Patients with Alzheimer's Disease and Cognitively Intact Elderly: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J Alzheimers Dis* 2018;62(1):305–317. doi: 10.3233/JAD-170758
- Niewczasz MA, Pavkov ME, Skupien J et al. A signature of circulating inflammatory proteins and development of end-stage renal disease in diabetes. *Nat Med* 2019 May;25(5):805–813. doi: 10.1038/s41591-019-0415-5
- Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G et al. Elevated uric

acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 Dec;19(12):2407–2413. doi: 10.1681/ASN.2008010080

31. Oğuz N, Kırca M, Çetin A et al. Effect of uric acid on inflammatory COX-2 and ROS pathways in vascular smooth muscle cells. *J Recept Signal Transduct Res* 2017 Oct;37(5):500–505. doi: 10.1080/10799893.2017.1360350

32. Oh TR, Choi HS, Kim CS et al. Hyperuricemia has increased the risk of progression of chronic kidney disease: propensity score matching analysis from the KNOW-CKD study. *Sci Rep* 2019 Apr 30;9(1):6681. doi: 10.1038/s41598-019-43241-3

33. Qiao M, Chen C, Liang Y et al. The Influence of Serum Uric Acid Level on Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Biomed Res Int* 2021 Jun 2;2021:5525710. doi: 10.1155/2021/5525710

34. Sanchez-Lozada LG, Andres-Hernando A, Garcia-Arroyo FE et al. Uric acid activates aldose reductase and the polyol pathway for endogenous fructose and fat production causing development of fatty liver in rats. *J Biol Chem* 2019 Mar 15;294(11):4272–4281. doi: 10.1074/jbc.RA118.006158

35. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005 Jan;67(1):237–247. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x

36. Shin DH. To treat or not to treat asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract* 2019 Sep 30;38(3):257–259. doi: 10.23876/j.krcp.19.074

37. Strausser SA, Nakano D, Souma T. Acute kidney injury to chronic kidney disease transition: insufficient cellular stress response. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018 Jul;27(4):314–322. doi: 10.1097/MNH.0000000000000424

38. Terkeltaub R, Bushinsky DA, Becker MA. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Res Ther* 2006;8 Suppl 1(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/ar1909

39. Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017 Sep 1;313(3):F826–F834. doi: 10.1152/ajprenal.00012.2017

40. Tsai CW, Chiu HT, Huang HC et al. Uric acid predicts adverse outcomes in chronic kidney disease: a novel insight from trajectory analyses. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Feb 1;33(2):231–241. doi: 10.1093/ndt/gfx297

41. Choi WJ, Hong YA, Min JW, Koh ES, Kim HD, Ban TH, Kim YS, Kim YK, Shin SJ, Kim SY, Kim YO, Yang CW, Chang YK. The Serum Uric Acid Level Is Related to the More Severe Renal Histopathology of Female IgA Nephropathy Patients. *J Clin Med* 2021 Apr 27;10(9):1885. doi: 10.3390/jcm10091885

42. Turner JE, Becker M, Mittrücker HW, Panzer U. Tissue-Resident Lymphocytes in the Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2018 Feb;29(2):389–399. doi: 10.1681/ASN.2017060599

43. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001 Jun 15;87(12):1411–1414. doi: 10.1016/s0002-9149(01)01566-1

44. Uedono H, Tsuda A, Ishimura E, Nakatani S, Kurajoh M, Mori K, Uchida J, Emoto M, Nakatani T, Inaba M. U-shaped relationship between serum uric acid levels and intrarenal hemodynamic parameters in healthy subjects. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017 Jun 1;312(6):F992–F997. doi: 10.1152/ajprenal.00645.2016

45. Wang Y, Ma X, Su C et al. Uric acid enhances the antitumor immunity of dendritic cell-based vaccine. *Sci Rep* 5, 16427 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep16427>

46. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008 Jun;19(6):1204–1211. doi: 10.1681/ASN.2007101075

47. Xiao J, Fu C, Zhang X et al. Soluble monosodium urate, but not its crystal, induces toll like receptor 4-dependent immune activation in renal mesangial cells. *Mol Immunol* 2015 Aug;66(2):310–318. doi: 10.1016/j.molimm.2015.03.250

48. Xu L, Shi Y, Zhuang S, Liu N. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget* 2017 Aug 10;8(59):100852–100862. doi: 10.18632/oncotarget.20135

49. Xu X, Hu J, Song N et al. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017 Jan 17;18(1):27. doi: 10.1186/s12882-016-0433-1

50. Yang X, Gu J, Lv H, Li H, Cheng Y, Liu Y, Jiang Y. Uric acid induced inflammatory responses in endothelial cells via up-regulating (pro) renin receptor. *Biomed Pharmacother* 2019 Jan;109:1163–1170.

doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.129

51. Yao C, Niu L, Fu Y, Zhu X, Yang J, Zhao P, Sun X, Ma Y, Li S, Li J. Cognition, motor symptoms, and glycolipid metabolism in Parkinson's disease with depressive symptoms. *J Neural Transm (Vienna)* 2022 Jun;129(5–6):563–573. doi: 10.1007/s00702-021-02437-6

Сведения об авторах:

Проф. Куницкая Наталья Александровна, д-р мед. наук 191015, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел.: (812) 303-50-00, e-mail: scvssd@yandex.ru. ORCID 0000-0001-6863-6898

Проф. Арьев Александр Леонидович, д-р мед. наук 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел.: (812) 303-50-00, e-mail: alex.l.ariiev@gmail.com, ORCID 0000-0001-8754-2870

Доц. Кулаева Наталья Николаевна, канд. мед. наук 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел.: (812) 303-50-00, e-mail: kulaevanat@mail.ru, ORCID 0000-0003-2704-679X

About the authors:

Prof. Natalia A. Kunitskaya, MD, PhD, DMedSci 191015, Russia, Saint Petersburg, Piskarevsky, 47, Federal State Educational Institution of Higher Education "I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Tel.: (812) 303-50-00, e-mail: scvssd@yandex.ru. ORCID 0000-0001-6863-6898

Prof. Alexander L. Ariev, MD, PhD, DMedSci 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41, Federal State Educational Institution of Higher Education "I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Tel.: (812) 303-50-00, e-mail: alex.l.ariiev@gmail.com, ORCID 0000-0001-8754-2870

Associate prof. Natalia N. Kulaeva, MD, PhD, 191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Tel.: (812) 303-50-00, e-mail: kulaevanat@mail.ru, ORCID 0000-0003-2704-679X

Вклад авторов: все авторы сделали одинаковый вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 20.11.2022;
одобрена после рецензирования 01.03.2022;
принята к публикации 10.04.2023.
The article was submitted 20.11.2022;
approved after reviewing 01.03.2022;
accepted for publication 10.04.2023.