

© В.Ю.Перфильев, Я.Ф.Зверев, А.Ю.Жариков, 2017  
УДК 616.613-003.7-02 : 61.001.57  
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-48-54

*В.Ю. Перфильев, Я.Ф. Зверев, А.Ю. Жариков*

## УСЛОВИЯ РАЗВИТИЯ УРАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА И ПОДХОДЫ К ЕГО МОДЕЛИРОВАНИЮ

Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия

*V.Yu. Perfiliev, Ya.F. Zverev, A.Yu. Zharikov*

## CONDITIONS OF URATE NEPHROLITHIASIS AND APPROACHES TO ITS MODELING

Department pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia

### РЕФЕРАТ

В обзоре описаны патофизиологические факторы, способствующие развитию уратного нефролитиаза. Представлены различные подходы к его моделированию. Отмечены наиболее выгодные методики с позиции современных представлений о патогенезе заболевания.

**Ключевые слова:** уратная нефропатия, модель уратного нефролитиаза.

### ABSTRACT

The review describes the pathophysiological factors that contribute to the development of uric acid nephrolithiasis. Different approaches to its modeling are presented. Noted the most favorable methods from the standpoint of modern concepts of the disease pathogenesis.

**Key words:** Urate nephropathy, model urate nephrolithiasis.

### **Патофизиологические факторы, способствующие развитию уратного нефролитиаза**

Первым исследователем, описавшим мочевую кислоту, является Karl Scheel. Произошло это в 1776 году, когда из конкремента, обнаруженного в мочевом пузыре, он выделил вещество с кислотными свойствами. Karl Scheel назвал его «литической кислотой». George Pearson и Antoine Fourcay позднее переименовали «литическую кислоту» в «мочевую», чтобы подчеркнуть наличие этого вещества в нормальной моче и его отсутствие в других камнях мочевого тракта [1].

У человека и других высших приматов мочевая кислота – конечный продукт пуринового метаболизма в связи с отсутствием у них функционирующего печеночного пероксисомального фермента уриказы (уратоксидазы). Это обусловлено рядом мутаций гена, кодировавшего ее функциональную активность, произошедших в ходе эволюционного развития [2]. У большинства млекопитающих фермент уратоксидаза активен и обеспечивает

конверсию плохо растворимой мочевой кислоты в хорошо растворимый аллантаин, который, в свою очередь, через аллантаиновую кислоту с помощью аллантаиназы и аллантаоиказы деградирует до мочевины и гипоксантина [3]. Отсутствие активной уриказы у человека ведет к значительному повышению уровня солей МК, прежде всего мононатриевого урата, в плазме крови, что обеспечивает предрасположенность человека к развитию подагры и уратного нефролитиаза [4]. Его концентрация в крови у 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 [1, 5–9].

Существуют несколько условий, определяющих развитие уратного нефролитиаза. Первое – наличие хотя бы одного или нескольких из следующих факторов: чрезмерно кислый pH мочи, гиперурикемия и гиперурикозурия, сниженный объем образующейся мочи. Второе – наличие ряда сопутствующих заболеваний и состояний, таких как подагра, сахарный диабет 2-го типа, а также метаболический синдром (МС) или его отдельные компоненты [10].

Перфильев В.Ю. 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: +7 (3852) 24-18-59, +7 (923) 566-52-45, E-mail: 1991PS@mail.ru.

Неспецифическим и универсальным фактором, способствующим образованию всех типов почечных конкрементов, является низкий объем мочи [11, 12]. В связи с ограниченной растворимостью мочевой кислоты повышение её концентрации при сниженном объеме мочи приводит к пересыщению МК и созданию условий, способствующих осаждению МК и мононатриевого урата [13, 14].

Следствием возрастания содержания урата в крови является увеличение его экскреции с мочой с развитием гиперурикозурии. Т.Уй и А.Gutman в своей работе показали строгую линейную зависимость между концентрацией мочевой кислоты в плазме крови и уратным нефролитиазом. У пациентов с уровнем МК в плазме ниже 7 мг/дл микролиты определялись лишь в 9,9% случаев, а при увеличении концентрации МК в плазме до 13 мг/дл и выше, конкременты определялись уже в 53% случаев [15]. Позже многие исследователи подтвердили эти результаты и пришли к выводу о том, что подагра является фактором повышенного риска образования почечных камней [16–19].

Помимо подагры, существуют другие состояния, которые сопровождаются увеличением экскреции МК с мочой. Среди них следует выделить генетический дефект фермента гипоксантингуанинфосфорибозил-трансферазы (синдром Леша–Нихена). Этот фермент предотвращает клеточное разрушение пуринов, а нарушение его активности приводит к развитию тяжелой гиперурикемии [5, 20, 21]. Некоторые наследственные заболевания также характеризуются гиперурикемией и могут сопровождаться развитием уратного нефролитиаза. Среди них болезнь Вильсона–Коновалова, Хартнапа, Гирке, синдромы Келли–Зигмиллера, Фанкони [22–25]. Гиперурикемия может развиваться на фоне химиотерапии при миело- и лимфопролиферативных заболеваниях вследствие катаболизма опухолевых клеток, гемолитической и серповидно-клеточной анемии, полицитемии и псориаза в результате усиленного клеточного оборота [20, 21, 26]. Кроме того, гиперурикемия может быть следствием длительного применения ряда лекарственных препаратов, к которым относятся тиазидовые и петлевые диуретики, ингибиторы карбоангидразы, ряд нестероидных противовоспалительных препаратов, некоторые антибиотики, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, статины, современные противовирусные средства [5, 27].

Не менее важным патогенетическим фактором, способствующим образованию уратных кам-

ней, является гиперурикозурия. При увеличении концентрации МК в первичной моче создаются хорошие условия для ее преципитации в почечном интерстиции с последующей кристаллизацией [5, 28].

К развитию гиперурикозурии могут приводить как генетические причины, так и воздействие приобретенных факторов. Врожденная гиперурикозурия может возникать вследствие нарушений почечного транспорта урата по причине мутаций почечных транспортеров МК [21, 29–31]. Приобретенная гиперурикозурия может быть обусловлена диетой, богатой пуринами, и применением урикозурических лекарственных средств, таких как пиразинамид, пробеницид, бензбромарон, сульфипиразон, фенилбутазон, ацетилсалициловая кислота в больших дозах, лозартан, фенофибрат, аторвастатин [21, 32–36].

Главным условием формирования уратных микролитов является ацидификация мочи. В крови, рН которой составляет 7,34–7,36, МК находится в ионизированном состоянии в форме растворимого мононатриевого урата. Попадая в условия чрезмерно кислой мочи ( $\text{pH} \leq 5,5$ ), МК становится в 20 раз менее растворимой, чем мононатриевый урат, что резко увеличивает преципитацию и способствует образованию конкрементов [21, 23, 37–40]. К возникновению повышенной ацидификации мочи могут привести нарушение буферной емкости мочи и повышение образования титруемых кислот [40–43].

#### **Подходы к моделированию уратного нефролитиаза**

Необходимость детального изучения любой патологии требует наличия адекватной экспериментальной модели на лабораторных животных. Присутствие активной уриказы у большинства млекопитающих обуславливает низкий уровень МК в плазме, что делает их использование в качестве экспериментальной модели уратного нефролитиаза весьма затруднительным.

Несмотря на то, что уратный нефролитиаз хорошо известен с античных времен, серьезных попыток воссоздать эту патологию не предпринималось вплоть до 90-х годов XIX века, когда О. Minkowski, изучая влияние пищи, богатой адеином, на организм собак, отметил появление у них почечных конкрементов [44]. Он предположил, что введение предшественников синтеза МК в организм животного извне должно привести к повышению ее синтеза и, как следствие, отложению МК в почках. Исследователь полагал, что камни, которые он фиксировал у собак, состояли из МК и описывал их в виде мелких депозитов,

которые преимущественно располагались на границе коркового и мозгового слоя почек.

Однако в 1950 г. А. Bendich опубликовал работу, где он с помощью хроматографии доказал, что при введении аденина млекопитающим в почках образуются не уратные камни, а конкременты, которые состоят из 2,8-дигидроксиаденина (2,8-ДГА) [45]. 2,8-ДГА – метаболический продукт, который в обычных условиях у человека не встречается. В норме у человека аденин трансформируется в аденозинмонофосфат под действием фермента аденин-фосфорибозилтрансферазы. У людей выявлена редкая наследственная аутосомно-рецессивная патология, при которой аденин не может преобразовываться в аденозинмонофосфат вследствие дефекта аденин-фосфорибозилтрансферазы. В результате аденин с помощью фермента ксантиноксидазы превращается в плохо растворимый 2,8-ДГА, который откладывается в почках [46]. Результаты, которые продемонстрировал А. Bendich, подтвердила группа исследователей под руководством Т. Yokozawa. С 1976 по 1985 год она опубликовала серию работ, в которых крысам длительно вводился аденин [47–52]. Уже на 6-й день эксперимента авторы обнаружили в почках депозиты, которые в основном были замечены в просветах и клетках канальцев, а также в почечном интерстиции. Кроме того, они отмечали отложения кристаллов в мочевом пузыре и моче. В почечных клубочках и других органах крыс отложений микролитов не наблюдалось. С увеличением продолжительности эксперимента количество депозитов значительно возрастало. Длительное введение аденина крысам также приводило к существенному повышению уровня МК в плазме на 6-е сутки до  $2,3 \pm 0,09$  мг/дл против  $1,94 \pm 0,10$  в контрольной группе. Но экскреция МК с мочой у таких животных снижалась. Однако при проведении анализа микролитов авторы установили, что они состоят из 2,8-ДГА [53].

Попутно отметим недавнюю работу, которая опубликована в 2013 году [54]. Она также посвящена изучению влияния аденина на почки у крыс. Как и предполагалось, у всех животных, получавших аденин, авторы отметили повышение концентрации МК в плазме, но описали лишь воспалительные и фиброзные изменения в почках. При этом о наличии каких-либо конкрементов в почках лабораторных животных не сообщается.

Таким образом, введение аденина крысам может служить моделью заболевания человека, связанного с генетическим дефектом аденин-фосфорибозилтрансферазы и сопровождающегося гиперурикемией.

S. Adachi и соавт. изучали влияние множества предшественников МК на способность гепатоцитов мышей синтезировать МК [55]. Они продемонстрировали на культуре клеток печени мышей AML12 увеличение продукции МК гепатоцитами после добавления прекурсоров или пуриновых нуклеотидов в среду инкубации. Причем максимальная продукция МК гепатоцитами наблюдалась при добавлении в культуру клеток ксантина – продукта пуринового катаболизма, прямого предшественника МК (270 ммоль/мг протеина). На мышинной модели *in vivo* цитируемые авторы показали, что одновременное однократное введение инозинмонофосфата и гуанозинмонофосфата в дозе 400 мг/кг через 2 ч приводило к повышению уровня МК в плазме до 180 ммоль (5 мг/дл).

Исторический интерес представляет работа F.H. Epstein и G. Pigeon, опубликованная в 1964 году. Авторы вызывали острое поражение почек собак, путем непродолжительного в течение 90 мин внутривенного вливания урата лития, однако добиться отложения уратных микролитов за столь короткий срок им не удалось [56].

В 60-х годах XX века В. Stavric и соавт. предложили первую успешную модель уратной нефропатии у крыс [57]. В своих опытах они скармливали молодым крысам стандартную лабораторную смесь с добавлением МК и родственного соединения оксониевой кислоты (ОК). Последняя конкурентно ингибирует уриказу крыс, предотвращая тем самым деградацию МК до хорошо растворимого аллантаина. У животных, получавших МК и ОК в течение 3–4 нед, развивались гиперурикемия, гиперурикозурия, отмечались воспалительные изменения в почечной ткани, а также формировались уратные конкременты. Причем почечное повреждение было максимально выражено в почечном сосочке [58]. Позднее в своих исследованиях ряд авторов успешно использовали данную модель.

В 1975 году J. Waisman с помощью электронной микроскопии подробно описал морфологические изменения, происходящие в почке у крыс, получавших оксониевую и мочевую кислоты [59]. Почечные канальцы были значительно расширены, а в собирательных трубках выявлялись депозиты МК. Важно отметить, что были обнаружены признаки, указывающие на то, что при этом почечные эпителиальные клетки поглощают уратные кристаллы, а это вносит свой вклад в дальнейшее развитие воспалительного повреждения ткани. Это согласуется с рядом литературных данных, зафиксировавших сходные изменения в дру-

гих органах и тканях. Установлено, например, что синовиальные покровные клетки в коленном суставе собак, а также нейтрофилы человека быстро поглощают кристаллы мононатрия урата [60–62].

В 2000 году Y.G. Kim и соавт. изучили роль фактора, ингибирующего миграцию макрофагов в развитии уратного нефролитиаза на экспериментальной модели длительного совместного введения мочевой и оксониевой кислот крысам [63]. Было установлено, что образование интратанальных гранул вокруг кристаллов МК может быть обусловлено реакцией гиперчувствительности замедленного типа, опосредованной фактором, ингибирующим миграцию макрофагов.

Интересно отметить, что введение крысам только оксоната без добавления МК в течение 7 нед индуцировало лишь легкую гиперурикемию до 1,7–3,0 мг/дл (100–120 ммоль), что вызывало слабую воспалительную реакцию, фиброз, легкое тканевое повреждение, нарушение почечной функции и системную гипертензию, несмотря на отсутствие внутривисцерального отложения кристаллов МК [64–67].

На фоне бурного развития геномной инженерии в 1994 г. X. Wu и соавт. опубликовали работу, в которой описали альтернативный метод моделирования уратного нефролитиаза на мышах. Исследователи с помощью геномной рекомбинации мышинных ES-клеток создали трансгенных животных, имеющих мутацию в локусе гена, отвечающего за синтез уриказы [68]. Это привело к десятикратному повышению концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, резко выраженной гиперурикемии и обструктивной нефропатии за счет образования уратных микролитов внутри просвета канальцев. Однако полная утрата активности уриказы обусловила значительную летальность животных – 65% мышей не доживали до зрелого возраста, что, по существу, сделало данный метод неприемлемым. Кроме того, результаты этого исследования указывают на то, что уриказа играет жизненно важную роль в клиренсе МК у мышей.

Принимая во внимание тот факт, что лишь 30% МК элиминируется из организма посредством желудочно-кишечного тракта, а 70% – экскретируется почками, становится ясно, что развитие гиперурикемии в значительной степени зависит от изменений движения урата в почках [69]. Поэтому на протяжении многих десятков лет исследователей волнует проблема почечного транспорта мочевой кислоты.

За последние 70 лет взгляды на эту проблему существенно менялись. В 40-х годах XX века

считалось, что МК в почках подвергается только фильтрации [70], в 1950 г. в лаборатории Роберта Берлинера доказали, что в почках она также подвергается активной канальцевой реабсорбции [71]. Позже, в 1961 году A.V. Gutman и T.F. Yu сформулировали трехкомпонентную модель почечного транспорта урата, согласно которой мочевая кислота, профильтровавшись в клубочках, подвергается активной реабсорбции, а затем активной секреции в проксимальных канальцах почек [72]. В настоящее время лидирует четырехкомпонентная модель транспорта МК в почках, согласно которой конечная экскреция составляет 10–12% от величины профильтровавшейся в клубочке мочевой кислоты [10, 73].

В начале XXI века были идентифицированы ряд белков-переносчиков, ответственных за транспорт МК через биологические мембраны в почке, а также других органах. Это сделало возможным новый подход к моделированию уратной нефропатии – изменение активности специфических транспортеров МК. Примером этого может служить работа, опубликованная в 2013 году коллективом авторов под руководством F. Preitner, в которой были продемонстрированы мыши с печень-специфической аблацией GLUT9, уратного транспортера, который в почках переносит урат через базальную мембрану эпителиоцита, а в печени обеспечивает его доступ к уриказе (LY9KO мыши) [9]. Интересно, что изначально GLUT9 считался исключительно транспортером глюкозы и фруктозы, но сегодня установлено, что его транспортная активность в отношении урата значительно выше [74, 75].

Блокада GLUT9 у мышей путем трехкратного введения тамоксифена в дозе 1 мг не позволила достигнуть гиперурикемии, сопоставимой с таковой у человека, а уровень МК в плазме таких животных был недостаточно высоким (120 ммоль). Аналогичного результата возможно добиться введением оксониевой кислоты крысам. Интересно отметить, что у мышей LY9KO на этом фоне, в отличие от крыс, получавших ОК, не развивается почечное воспаление: на фоне лёгких изменений почечной функции (снижалась концентрационная способность почек) не было изменений уровня плазменного креатинина или морфологических нарушений [76]. Такое противоречие между этими моделями может быть обусловлено разницей в экспериментальных подходах, а также некоторым различием физиологии использованных лабораторных животных. Несмотря на повышение уровня МК в плазме у мышей, нокаутных по печень-

специфическому GLUT 9, эти величины были еще малосопоставимы с таковыми у человека. Для увеличения урикемии LY9KO мышам F. Preitner и соавт. в течение 3 дней вводили инозин, метаболический прекурсор урата [76]. В результате у таких мышей к 3-му дню удавалось повысить уровень МК в плазме до 150–200 ммоль. Однако это не приводило к образованию уратных микролитов в почках. Используя свою модель, добиться отложения уратных микролитов в почках им удалось лишь у мышей LY9KO, которые, помимо 3-дневного введения инозина в течение 6 нед, получали богатую жирами пищу. У них уровень pH мочи снижался до 5,6, и отмечалось обширное образование мочекислых камней с развитием обструктивной ОПН [77]. Заметим, что путем длительного совместного введения мочевой и оксониевой кислот крысам удалось добиться аналогичного эффекта [63,78].

Таким образом, подходы к моделированию уратной нефропатии можно условно разделить на следующие группы:

1. Введение животным солей МК извне.
2. Использование прекурсоров МК.
3. Нарушение активности фермента уриказы путем ее ингибирования специфическим веществом-блокатором (оксониевая кислота) или выключением гена, ответственного за ее активность.
4. Нарушение доступа МК к ферменту уриказа в печени путем инактивации специфического переносчика урата, что приведет к накоплению солей МК в плазме.

Очевидно, что не все из предложенных подходов возможно использовать для адекватного воспроизведения заболевания человека. Генетическая модель ингибирования уриказы у мышей не пригодна для изучения новых подходов к фармакотерапии уратного нефролитиаза, так как экспериментальные животные погибают, не достигнув зрелого возраста. Селективное нарушение транспорта МК через мембраны представляет определенный интерес, однако такая модель, тем не менее, оставляет уриказу активной, чего у человека не происходит. Введение прекурсоров МК также может быть перспективным направлением, однако важно понимать, что не все прекурсоры подходят для формирования уратных камней, наиболее выгодно в данном качестве выглядит ксантин.

С точки зрения патогенеза уратного нефролитиаза, в большей степени таковому заболеванию у человека соответствует фармакологическая модель ингибирования уриказы у крыс путем совместного длительного введения мочевой и оксо-

ниевой кислот. Эта модель связана с описанными выше особенностями метаболизма пуринов у человека и была использована нами в дальнейших исследованиях.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Advances in chronic kidney disease* 2012; 19 (6): 358-371
2. Wu X et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *Journal of molecular evolution* 1992; 34 (1): 78-84
3. Alvarez-Lario B, Macarrón-Vicente J. Uric acid and evolution. *Rheumatology* 2010; 49 (11): 2010-2015
4. Doherty M. New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology* 2009; 48: ii2-ii8
5. Пытель ЮА, Золотарев ИИ. Уратный нефролитиаз. *Медицина, М.*, 1995; 176 с [Pytel' YUA, Zolotarev II. Uratny nefrolitiaz. M.: Medicina, 1995; 176 s]
6. Burns CM, Wortmann RL. 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
7. Kratzer JT, Lanaspá MA, Murphy MN et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111 (10): 3763-3768
8. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis *The Lancet Neurology* 2015; 14 (2): 183-193
9. Preitner F et al. Urate-induced acute renal failure and chronic inflammation in liver-specific Glut9 knockout mice *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2013; 305 (5): F786-F795
10. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Современный взгляд на механизмы развития уратного нефролитиаза. *Клин нефролог* 2015; (5-6): 39-47 [Zverev YaF, Bryuhanov VM. Sovremennyy vzglyad na mekhanizmy razvitiya uratnogo nefrolitiaz. Klin nefrolog 2015; (5-6): 39-47]
11. Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Лампатов ВВ. и др. Влияние питьевых режимов на движущие силы кристаллизации при экспериментальном нефролитиазе. *Урология* 2011; 1: 6-11 [Bryuhanov VM, Zverev YAF, Lampatov VV i dr. Vliyaniye pit'evykh rezhimov na dvizhushchie sily kristallizatsii pri ehksperimental'nom nefrolitiaz. Urologiya 2011; 1: 6-11]
12. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ, Жариков АЮ. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза. *Нефрология* 2009; 13 (1): 39-50 [Zverev YAF, Bryuhanov VM, Lampatov VV, ZHarikov AYU. Sovremennyye predstavleniya o roli fiziko-himicheskikh faktorov v patogeneze kal'cievogo nefrolitiaz. Nefrologiya 2009; 13 (1): 39-50]
13. Atan L et al. High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology* 2005; 65 (5): 858-861
14. Robertson WG. Renal stones in the tropics. *Seminars in nephrology* 2003; 23 (1): 77-87
15. Yu TF, Gutman A.B. Uric acid nephrolithiasis in gout. *Annals of internal medicine* 1967; 67 (6): 1133-1148
16. Барскова ВГ, Мукагова МВ. Современные представления о патогенезе и методах коррекции уратного нефролитиаза у больных подагрой. *Современная ревматология* 2011; 4: 39-43 [Barskova VG, Mukagova MV. Sovremennyye predstavleniya o patogeneze i metodah korrektsii uratnogo nefrolitiaz u bol'nykh podagroy. Sovremennaya revmatologiya 2011; 4: 39-43]
17. Alvarez-Nemegyei J et al. Prevalence and risk factors for urolithiasis in primary gout: is a reappraisal needed? *The Journal of rheumatology* 2005; 32 (11): 2189-2191
18. Kramer HM, Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 40 (1): 37-42
19. Kramer HJ et al. The association between gout and

- nephrolithiasis in men: The Health Professionals' Follow-Up Study. *Kidney international* 2003; 64 (3): 1022-1026
20. Davidson MB et al. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *The American journal of medicine* 2004; 116 (8): 546-554
21. Liebman SE, Taylor JG, Bushinsky DA. Uric acid nephrolithiasis. *Current rheumatology reports* 2007; 9 (3): 251-257
22. Руденская ГЕ, Захарова ЕЮ, Бессонова ЛА и др. Синдром Леша-Найхана: фенотипическое разнообразие и ДНК-диагностика. *Медицинская генетика* 2010; 9 (9): 41-48 [Rudenskaya GE, Zaharova EYU, Bessonova LA i dr. Sindrom Leshi-Najhana: fenotipicheskoe raznoobrazie i DNK-diagnostika. *Medicinskaya genetika* 2010; 9 (9): 41-48]
23. Ngo TC, Assimos DG. Uric acid nephrolithiasis: recent progress and future directions. *Reviews in urology* 2007; 9 (1): 17
24. Talente GM et al. Glycogen storage disease in adults. *Annals of internal medicine* 1994; 120 (3): 218-226
25. Wilson JM, Young AB, Kelley WN. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency: the molecular basis of the clinical syndromes. *New England Journal of Medicine* 1983; 309 (15): 900-910
26. Tsimberidou A, Keating MJ. Hyperuricemic syndromes in cancer patients *Hyperuricemic Syndromes: Pathophysiology and Therapy*. Karger Publishers, 2004; 147: 47-60
27. Burckhardt G. Drug transport by organic anion transporters (OATs). *Pharmacology & therapeutics* 2012; 136 (1): 106-130
28. Mullin JW. Nucleation. In: *Crystallization*. Butterworth-Heinemann, Oxford. 1993; 172-201
29. Anzai N et al. Recent advances in renal urate transport: characterization of candidate transporters indicated by genome-wide association studies. *Clinical and experimental nephrology* 2012; 16 (1): 89-95
30. Lipkowitz MS. Regulation of uric acid excretion by the kidney. *Current rheumatology reports* 2012; 14 (2): 179-188
31. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *The Journal of clinical investigation* 2010; 120 (6): 1791-1799
32. Bach MH, Simkin PA. Uricosuric drugs: the once and future therapy for hyperuricemia? *Current opinion in rheumatology* 2014; 26 (2): 169-175
33. Endou H, Anzai N. Urate transport across the apical membrane of renal proximal tubules. *Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids* 2008; 27 (6-7): 578-584
34. Richette P, Garay R. Novel drug discovery strategies for gout. *Expert opinion on drug discovery* 2013; 8 (2): 183-189
35. Torralba KD, Jesus E, Rachabattula S. The interplay between diet, urate transporters and the risk for gout and hyperuricemia: current and future directions. *International journal of rheumatic diseases* 2012; 15 (6): 499-506
36. Villegas R et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: the Shanghai Men's Health Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2012; 22 (5): 409-416
37. Кадыров ЗА, Истратов ВГ, Сулейманов СИ. Некоторые вопросы этиологии и патогенеза мочекаменной болезни. *Урология* 2006; 5: 98-102 [Kadyrov ZA, Istratov VG, Sulejmanov SI. Nekotorye voprosy etologii i patogeneza mochekamennoj bolezni. *Urologiya* 2006; 5: 98-102]
38. Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Current rheumatology reports* 2014; 16 (2): 1-8
39. Menon M, Resnick MI. Urinary lithiasis: etiology, diagnosis, and medical management. In: *Walsh PC*, ed. *Campbell's Urology*, 8th ed. Saunders, Philadelphia. 2002; 3229-3305
40. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney international* 2009; 75 (6): 585-595
41. Вандер А. Физиология почек. Под ред. Ю.В.Наточина (Пер с англ. Г.А. Лалиса), Питер, СПб., 2000. 256 с. (Renal physiology. Ed. Yu.V.Natochina (Translated from English G.A.Lapis). St Petersburg: Piter, 2000. 256. [Vander A. Fiziologiya pochek. Pod red. YU.V.Natochina (Per s angl. G.A. Lapis), Piter, SPb., 2000. 256 c. (Renal physiology. Ed. Yu.V.Natochina (Translated from English G.A.Lapis). St Petersburg: Piter, 2000. 256.]
42. Kamel KS, Cheema-Dhadli S, Halperin ML. Studies on the pathophysiology of the low urine pH in patients with uric acid stones. *Kidney international* 2002; 61 (3): 988-994
43. Sakhaee K et al. Pathophysiologic basis for normouricemic uric acid nephrolithiasis. *Kidney int* 2002; 62(3): 971-979
44. Minkowski O. Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure bei Säugethieren. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 1898; 41 (6): 375-420
45. Bendich A et al. The direct oxidation of adenine in vivo. *Journal of Biological Chemistry* 1950; 183 (1): 267-277
46. Simmonds HA, Van Acker KJ. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency: 2, 8-dihydroxyadenine lithiasis. *Metabolic basis of inherited disease* Edited by John B. Stanbury et al. 1983
47. Yokozawa T et al. Adenine-induced hyperuricemia and renal damage in rats. *Journal of the agricultural chemical society of japan* 1982; 56 (8): 655-663
48. Yokozawa T et al. Animal model of adenine-induced chronic renal failure in rats. *Nephron* 1986; 44 (3): 230-234
49. Yokozawa T et al. Influence of dietary purine on the level of uric acid in the serum and urine. *J Jpn Soc Food Nutr* 1981; 34: 35-41
50. Yokozawa T et al. Metabolic effects of dietary adenine in rats *Journal of the Agricultural Chemical Society of Japan* 1981
51. Yokozawa T et al. Metabolic effects of dietary purine and pyrimidine bases in rats. *Agricultural and biological chemistry* 1983; 47 (6): 1297-1304
52. Yokozawa T, Oura H, Koizumi F 2, 8-Dihydroxyadenine urolithiasis induced by dietary adenine in rats. *Nihon Jinzo Gakkai shi* 1985; 27 (3): 371-378
53. Yokozawa T, Zheng PD, Oura H. Biochemical features induced by adenine feeding in rats. Polyuria, electrolyte disorders, and 2, 8-dihydroxyadenine deposits. *Journal of nutritional science and vitaminology* 1984; 30 (3): 245-254
54. Diwan V et al. Adenine-induced chronic kidney and cardiovascular damage in rats. *Journal of pharmacological and toxicological methods* 2013; 68 (2): 197-207
55. Adachi S, Yoshizawa F, Yagasaki K. Assay systems for screening food and natural substances that have anti-hyperuricemic activity: uric acid production in cultured hepatocytes and purine bodies-induced hyperuricemic model mice. *Cytotechnology* 2016; 1-8
56. Epstein FH, Pigeon G. Experimental urate nephropathy: studies of the distribution of urate in renal tissue. *Nephron* 1964; 1 (3): 144-157
57. Stavric B, Johnson WJ, Grice HC. Uric Acid Nephropathy An Experimental Model. *Experimental Biology and Medicine* 1969; 130 (2): 512-516
58. Stavric B et al. Uric acid kidney stones induced in rats by oxonic acid, a uricase inhibitor. *Investigative urology* 1973; 11 (1): 3
59. Waisman J et al. Acute hyperuricemic nephropathy in rats. An electron microscopic study. *The American journal of pathology* 1975; 81 (2): 367
60. Hoffstein S, Weissmann G. Mechanisms of lysosomal enzyme release from leukocytes. *Arthritis & Rheumatism* 1975; 18 (2): 153-165
61. Schumacher HR, Phelps P, Agudelo CA. Urate crystal induced inflammation in dog joints: sequence of synovial changes. *The Journal of rheumatology* 1974; 1 (1): 102
62. Schumacher HR, Phelps P. Sequential changes in human polymorphonuclear leukocytes after urate crystal phagocytosis. An electron microscopic study. *Arthritis & Rheumatism* 1971; 14 (4): 513-526
63. Kim YG et al. Involvement of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in experimental uric acid nephropathy. *Molecular Medicine* 2000; 6 (10): 837
64. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine* 2008; 359 (17): 1811-1821
65. Mazzali M et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38 (5): 1101-1106
66. Mazzali M et al. Hyperuricemia induces a primary renal

arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2002; 282 (6): F991-F997

67. Wang R et al. Siwu decoction attenuates oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice. *Chinese Journal of Natural Medicines* 2016; 14 (7): 499-507

68. Wu X et al. Hyperuricemia and urate nephropathy in urate oxidase-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1994; 91 (2): 742-746

69. Халфина ТН, Максудова АН, Абдракипов РЗ. Современный взгляд на патогенетические механизмы гиперурикемии. *Практическая медицина* 2012; 8 (64): 66-67 [Halфина ТН, Maksudova AN, Abdraqipov RZ. Sovremennyj vzglyad na patogeneticheskie mekhanizmy giperurikemii. *Prakticheskaya medicina* 2012; 8 (64): 66-67]

70. Martin NE, Nieto VG. Hypouricemia and tubular transport of uric acid. *Nefrologia* 2011; 31 (1): 44-50

71. Berliner RW et al. The renal mechanism for urate excretion in man. *Journal of Clinical Investigation* 1950; 29 (4): 396

72. Gutman AB, Yu TF. A three-component system for regulation of renal excretion of uric acid in man. *Transactions of the Association of American Physicians* 1961; 74: 353

73. Levinson DJ, Sorensen LB. Renal handling of uric acid in normal and gouty subject: evidence for a 4-component system. *Annals of the rheumatic diseases* 1980; 39 (2): 173-179

74. Anzai N et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *Journal of Biological Chemistry* 2008; 283 (40): 26834-26838

75. Bibert S et al. Mouse GLUT9: evidences for a urate uniporter. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2009; 297 (3): F612-F619

76. Preitner F et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009; 106 (36): 15501-15506

77. Preitner F et al. Urate-induced acute renal failure and chronic inflammation in liver-specific Glut9 knockout mice. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2013; 305 (5): F786-F795

78. Feig DI et al. Serum uric acid: a risk factor and a target for

treatment? *Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 17 (4): S69-S73

#### Сведения об авторах:

Перфильев Вячеслав Юрьевич

656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: +7 (3852) 24-18-59, +7 (923) 566-52-45. E-mail 1991PS@mail.ru.

Perfilev Y. Vyacheslav

Affiliations: 656038, Russia, Barnaul, Lenin Avenue 40, Altai State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: +7 (3852) 24-18-59, +7 (923) 566-52-45, E-mail 1991PS@mail.ru.

Проф. Зверев Яков Федорович, д-р мед. наук

656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: +7 (3852) 24-18-68.

Prof. Yakov F. Zverev DMedSci.,

Affiliations: 656038, Russia, Barnaul, Lenin Avenue 40, the Altai State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: +7 (3852) 24-18-68, E-mail zver@asmu.ru.

Проф. Жариков Александр Юрьевич, д-р биол. наук

656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: +7 (3852) 24-18-68, e-mail: zharikov@agmu.ru.

Prof. Alexander Yu. Zharikov DBiolSci.

Affiliations: 656038, Russia, Barnaul, Lenin Avenue 40, the Altai State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: +7 (3852) 24-18-68, E-mail: zharikov@agmu.ru.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 23.12.16 г.

Принята в печать: 06.06.17 г.