

© П.В.Золотухин, В.К.Чмыхало, М.С.Макаренко, С.А.Коринфская, Ю.А.Лебедева, О.Н.Кузьмина, А.А.Беланова, Л.В.Гутникова, А.А.Александрова, 2014  
УДК 616.61:[612.461.25+577.117]

*П.В. Золотухин<sup>1</sup>, В.К. Чмыхало<sup>1</sup>, М.С. Макаренко<sup>1</sup>, С.А. Коринфская<sup>1</sup>,  
Ю.А. Лебедева<sup>1</sup>, О.Н. Кузьмина<sup>1</sup>, А.А. Беланова<sup>1</sup>, Л.В. Гутникова<sup>1</sup>,  
А.А. Александрова<sup>1</sup>*

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ КОНТУР МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ, ГОМОЦИСТЕИНА,  
NOX И ХОР: НЕФРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*P.V. Zolotukhin, V.K. Chmykhalo, M.S. Makarenko, S.A. Korinfskaya,  
U.A. Lebedeva, O.N. Kuzminova, A.A. Belanova, L.V. Gutnikova,  
A.A. Aleksandrova*

POSITIVE LOOP OF URIC ACID, HOMOCYSTEINE, AND NOX AND XOR  
ENZYMES: IMPLICATIONS IN NEPHROLOGY

<sup>1</sup>Академия биологии и биотехнологии Южного федерального университета, г.Ростов-на-Дону, Россия

#### РЕФЕРАТ

Согласно современным молекулярно-биологическим представлениям, мочевая кислота и гомоцистеин являются активаторами и участниками прооксидантного контура положительных обратных связей, включающего также ксантиноксидоредуктазу и НАДФ•Н-оксидазные комплексы в качестве непосредственных прооксидантных агентов. В силу физиологических и биохимических особенностей почки могут быть одним из наиболее подверженных влиянию этого контура органов. В настоящем обзоре в нефрологическом аспекте представлены биохимические, физиологические и интерактомные эффекты как собственно указанного контура, так и его отдельных компонентов.

**Ключевые слова:** мочевая кислота, гомоцистеин, НАДФ•Н-оксидаза, ксантиноксидоредуктаза, контур положительных обратных связей, окислительный стресс, гибель клеток, почка.

#### ABSTRACT

According to modern molecular biology concepts, uric acid and homocysteine are activators and participants prooxidant positive feedback loop that also includes xanthine oxidoreductase and NADP•H-oxidase complexes as direct prooxidant agents. Due to the physiological and biochemical features, the kidney may be the organ that is the most exposed to this contour effects. The present review focuses on nephrological implications of biochemical, physiological and interactomic properties of the circuit and its components.

**Key words:** uric acid, homocysteine, NADP•H oxidase, xanthine oxidoreductase, positive feedback loop, oxidative stress, cell death, kidney.

#### ВВЕДЕНИЕ

Большую часть времени при физиологическом состоянии системы клетки способны адекватно контролировать продукцию прооксидантов, что является фундаментальной предпосылкой сигнальной функции активных форм кислорода и азота в клетках аэробных организмов [1, 2]. В тех ситуациях, когда мощность прооксидантных процессов превосходит адаптивные возможности клетки, развивается окислительный стресс, связанный с активацией различных положительных контуров обратных связей прооксидантных си-

стем клетки. Одним из таких контуров является широко известный процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) – высокодеструктивная окислительная цепная реакция [3]. Помимо таких простых биохимических контуров, как ПОЛ, существуют сигнально-обусловленные положительные регуляторные контуры [4, 5], один из которых – контур НАДФ•Н-оксидаз (NOX) и ксантиноксидоредуктазы (XOR), отличительной чертой которого является включение в него специализированных продуктов супероксид-аниона и перекиси водорода. Функционирование этого контура в значительной степени модулируется двумя плейотропными соединениями – мочевой кислотой и гомоцистеином. Повышение концентраций

Золотухин П.В., 344090, г.Ростов-на-Дону, пр. Стачки, д. 194/1. Южный федеральный университет академия биологии и биотехнологии. Факс: (863) 299-56-61, тел.: (863) 297-50-70, e-mail: p.zolotukhin@icloud.com

этих соединений в крови часто ассоциировано с дисфункцией почек [6, 7], что ранее объясняли нарушениями экскреторной функции [7]. Однако новые данные указывают на то, что и сами эти соединения могут быть непосредственными участниками повреждения почечных структур [8–11]. В связи со сказанным выше и с функциональными особенностями выделительной системы, контур NOX/XOR выглядит одним из центральных деструктивных каскадов прооксидантной системы почек.

#### **Мочевая кислота, гомоцистеин и почки**

Мочевая кислота (урат) является у человека конечным продуктом катаболизма пуринов. Она образуется в результате окислительного гидроксилирования гипоксантина и ксантина, катализируемого ксантиноксидоредуктазой (XOR; официальный символ гена – XDH), ферментом, имеющим две редокс-зависимые формы – ксантиндегидрогеназную (XDH; XD) и ксантиноксидазную (XO) [9]. Ксантиндегидрогеназа окисляет гипоксантин с образованием НАД•Н и ксантина, и последний далее окисляется ксантиноксидазой с участием молекулярного кислорода с генерацией перекиси водорода (двуэлектронное восстановление кислорода) или супероксид-аниона (одноэлектронное восстановление) [9]. Редокс-регулируемость XOR выражается в том, что дегидрогеназная форма при окислении переходит в оксидазную. Таким образом, уже на уровне биохимических реакций XOR обнаруживается положительный контур обратных связей, усиливающий продукцию активных форм кислорода. XDH экспрессируется на белковом уровне в пероксисомах и цитозоле в различных органах, включая почки.

Мочевая кислота проявляет широкий спектр биохимических и физиологических свойств. С одной стороны, при наличии в рассматриваемой биологической системе низкомолекулярных антиоксидантов (аскорбат, N-ацетилцистеин) она является эффективной ловушкой для пероксильного и гидроксильного радикалов, а также синглетного кислорода [12]. С другой стороны – пуриновое кольцо урата является и ловушкой свободных электронов, из-за чего мочевая кислота склонна к образованию урат-радикала [13], а следовательно, имеет прооксидантные свойства. Хотя урат-радикал более стабилен, по сравнению с активными формами кислорода, утилизируемыми мочевой кислотой, он способен вызывать функционально значимые повреждения ферментов при отсутствии в непосредственной близости от него низкомолекулярных антиоксидантов. Стоит отме-

тить, что эти свойства дозозависимы [8]. Значимость прооксидантных свойств мочевой кислоты в последние годы становится все более очевидной, и в настоящее время урат уже исключается исследователями из списка соединений, формирующих антиоксидантную емкость биосистем [14]. Связано это не только непосредственно с биохимической прооксидантностью мочевой кислоты.

Мочевая кислота является активным сигнальным агентом провоспалительных и прооксидантных каскадов. Одна из известных сегодня молекулярных мишеней урата – НАДФ•Н-оксидаза (NOX) [8]. Это фермент, основная функция которого – генерировать супероксид-анион. Физиологическими последствиями гиперактивации НАДФ•Н-оксидазы являются ингибирование системы А транспорта аминокислот [8], повышенная экспрессия адгезинов и цитокинов и как итог – развитие общего окислительного стресса [15] и интенсификация апоптоза эндотелиоцитов [16, 17].

Промежуточный продукт обмена метионина и цистеина – гомоцистеин – относится к группе неcodируемых непротеиногенных серосодержащих аминокислот [18]. Он имеет свободную тиольную группу, обладающую высокой реакционной способностью, что позволяет ему активно вступать в окислительно-восстановительные реакции, в том числе в реакции аутоокисления и дисульфид-дителиольного обмена. Один из метаболических продуктов гомоцистеина гомоцистеин-тиолактон легко ковалентно связывается с белками, что негативно сказывается на их функциональной активности [19]. Транссульфурация гомоцистеина с образованием цистеина чувствительна к текущему окислительному статусу: прооксиданты смещают равновесие процесса в сторону образования цистеина, а антиоксиданты – наоборот. Таким образом, часть метаболических каскадов гомоцистеина работают в контуре отрицательных обратных связей, так как при прооксидантном смещении окислительного статуса гомоцистеин переводится в цистеин – субстрат глутаматцистеинлигазы (активируемой прооксидантным смещением) и предшественник антиоксиданта/конъюгатора глутатиона [20].

Гомоцистеин играет важную роль в цикле метионина, фолатном цикле и описанных выше процессах образования цистеина и глутатиона [21–25]. Так как это фундаментальные клеточные процессы, нарушения обмена гомоцистеина тесно взаимосвязаны с нарушениями эмбриогенеза, а также развитием ряда заболеваний сердечно-

сосудистой, мочевыделительной и нервной систем, печени [21–24].

Реабсорбция гомоцистеина в почках достигает порядка 99% и, таким образом, он в основном, не выводится вместе с мочой, а утилизируется в организме при помощи вышперечисленных путей метаболизма [25–29]. При этом особенно активно гомоцистеин подвергается катаболизму в печени и почках [30–32]. Таким образом, почки и печень постоянно находятся в условиях воздействия повышенных, относительно других органов, концентраций данной аминокислоты.

Как и мочевая кислота, гомоцистеин в повышенных концентрациях индуцирует гиперактивность НАДФ•Н-оксидазы, а благодаря этому активирует апоптоз [10, 33].

#### Как связаны между собой мочевая кислота и гомоцистеин?

В дополнение к сходным физиологическим свойствам мочевая кислота и гомоцистеин часто обнаруживают количественную ассоциацию. Например, положительная корреляция средней силы ( $r \approx 0,4$ ,  $p < 0,05$ ) обнаружена разными группами исследователей при атеросклерозе почечных артерий [34], болезни Альцгеймера и васкулярной деменции [14], метаболическом синдроме [7], а также при условном здоровье (т.е. при отсутствии явной соматической патологии) [35] и физиологическом течении беременности (данные нашей лаборатории на стадии опубликования).

Наблюдаемую взаимосвязь между такими мощными регуляторными молекулами, как гомоцистеин и мочевая кислота, теоретически объяс-

няют следующим образом. Во-первых, один из субстратов окисления до мочевой кислоты – аденозин – является, в том числе, продуктом метаболизма S-аденозил-гомоцистеина, предшественника гомоцистеина [34]. Во-вторых, повышенные уровни мочевой кислоты ассоциируются с дисфункцией почек, вызывающей, в свою очередь, рост в крови уровня гомоцистеина [7]. Однако пока это гипотезы, а точный механизм развития гипергомоцистеинемии и гиперурикемии полностью не изучен [29].

#### НАДФ•Н-оксидаза

НАДФ•Н-оксидаза была изначально идентифицирована в иммунных клетках как фактор, играющий важную роль в антимикробной защите. Относительно недавно NOX была обнаружена в целом ряде неиммунных клеток [36, 37].

Функциональная (активная) НАДФ•Н-оксидаза – это многокомпонентная трансмембранная структура. На сегодняшний день установлены несколько вариантов комплексов НАДФ•Н-оксидаз (см. рис. 1), включающих различные сочетания субъединиц – CYBA (p22-phox), CYBB (gp91-phox), NOX1, NOX3, NOX4, NOXA1, NOXO1, RAC1, NCF1 (p47-phox), NCF2 (p67-phox), NCF4 (p40-phox) (рис. 1) [36–40]. Доказано, что фермент NOX5 функционирует самостоятельно [39].

Непосредственно каталитическими субъединицами являются NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1, DUOX2, CYBA, тогда как NOXO1, NOXA1, NCF2, NCF4, NCF1, RAC1 – регуляторные компоненты комплекса [36–41]. Многообразие каталитических и регуляторных

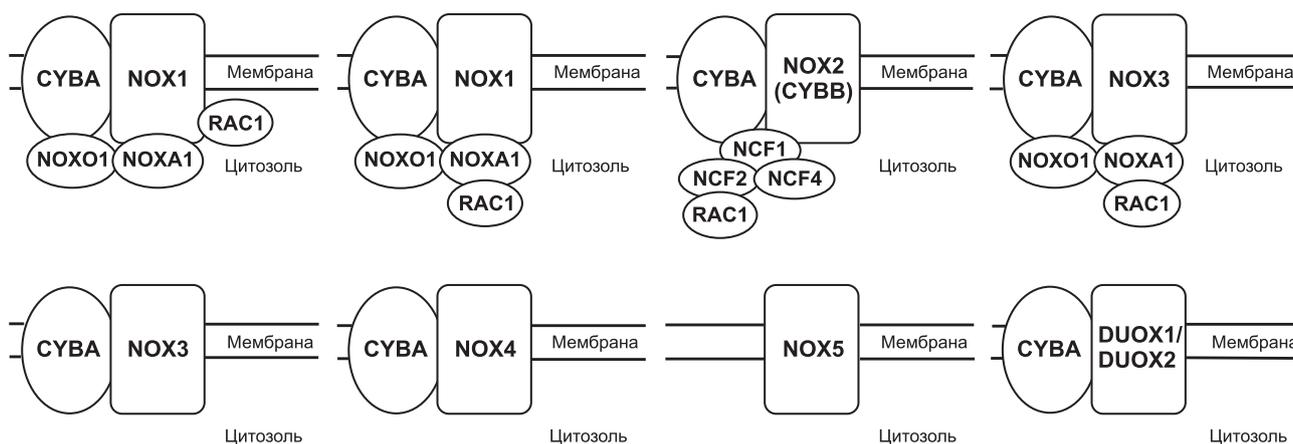


Рис. 1. Варианты комплекса НАДФ•Н-оксидазы человека. NOX1-5 – НАДФ•Н-оксидазы 1-5; DUOX1-2 – двойные оксидазы 1-2; CYBA – легкая (альфа) цепь цитохрома  $\beta$ -245; CYBB (NOX2) – тяжелая (бета) цепь цитохрома  $\beta$ -245; NOXO1 – НАДФ•Н-оксидазный организатор 1; NOXA1 – НАДФ•Н-оксидазный активатор 1; NCF1 (NOXO2) – нейтрофильный цитозольный фактор 1, или нейтрофильный НАДФ•Н-оксидазный организатор 2; NCF2 (NOXA2) – нейтрофильный цитозольный фактор 2 (нейтрофильный НАДФ•Н-оксидазный активатор 2); NCF4 – нейтрофильный цитозольный фактор 4; RAC1 – субстрат 1 С3-ботулинового токсина, родственник Ras.

субъединиц объясняется их тканеспецифичностью (хотя она изучена не до конца, и вопрос экспрессии конкретной субъединицы в конкретной ткани часто остается открытым), компартиментализацией (мембраны ЭПР или клеточная мембрана; работа по принципу индуцированной проксимальности), спецификой регуляции (независимая регуляция разными клеточными каскадами).

### Контур гомоцистеина, мочевой кислоты, NOX и XOR

Компоненты комплекса НАДФ•Н-оксидаз подчинены нескольким взаимодействующим сигнальным каскадам:

- CYBB, NCF1, CYBA подчинены NF- $\kappa$ B [41];
- NCF2 и CYBA подчинены AP1 [41];
- NOX4 подчинен NFE2L2 [42].

Все эти каскады являются редокс-чувствительными и активируются при прооксидантном смещении [7, 43–45], т.е. сами их мишени, компоненты НАДФ•Н-оксидазы, являются активаторами своих индукторов. В норме каскады окислительного статуса работают так, что замыкания этого основного контура (трансаktиваторы–NOX-трансаktиваторы; рис. 2) не происходит, так как параллельно индукции экспрессии NOX происходит и транскрипция антиоксидантных генов, подчиненных NFE2L2, AP1 и NF- $\kappa$ B, т.е. между про- и антиоксидантами работает система «противовесов».

Кроме того, так как NOX является многокомпонентным мембранным комплексом, для его активации требуется сигнал к сборке, интенсивность которого в норме достаточна только для адекватного функционирования NOX-зависимых каскадов.

Ситуация меняется, когда один из входных сигналов контура запускает процессы, которые не могут контролироваться блокирующими активностью контура факторами этого или смежных каскадов. Такое возможно, когда на имеющиеся адаптивную емкость и адаптивный потенциал приходится повышенная нагрузка, т.е. когда активация контура NOX-трансаktиваторы превосходит порог замыкания дополнительных контуров, включающихся в работу основного контура. В случае контура NOX имеется большое количество дополнительных контуров:

- редокс-зависимый переход XDH в форму XO вызывает интенсификацию генерации супероксид-аниона, перекиси и мочевой кислоты;
- гипергенерация мочевой кислоты активирует сборку функциональных комплексов NOX и вызывает гипергенерацию супероксид-аниона;
- общая происходящая гипергенерация активных форм кислорода вызывает повышенную трансаktивацию индукторов субъединиц NOX;
- в почках гипергенерация мочевой кислоты вызывает пока неясные функциональные изме-

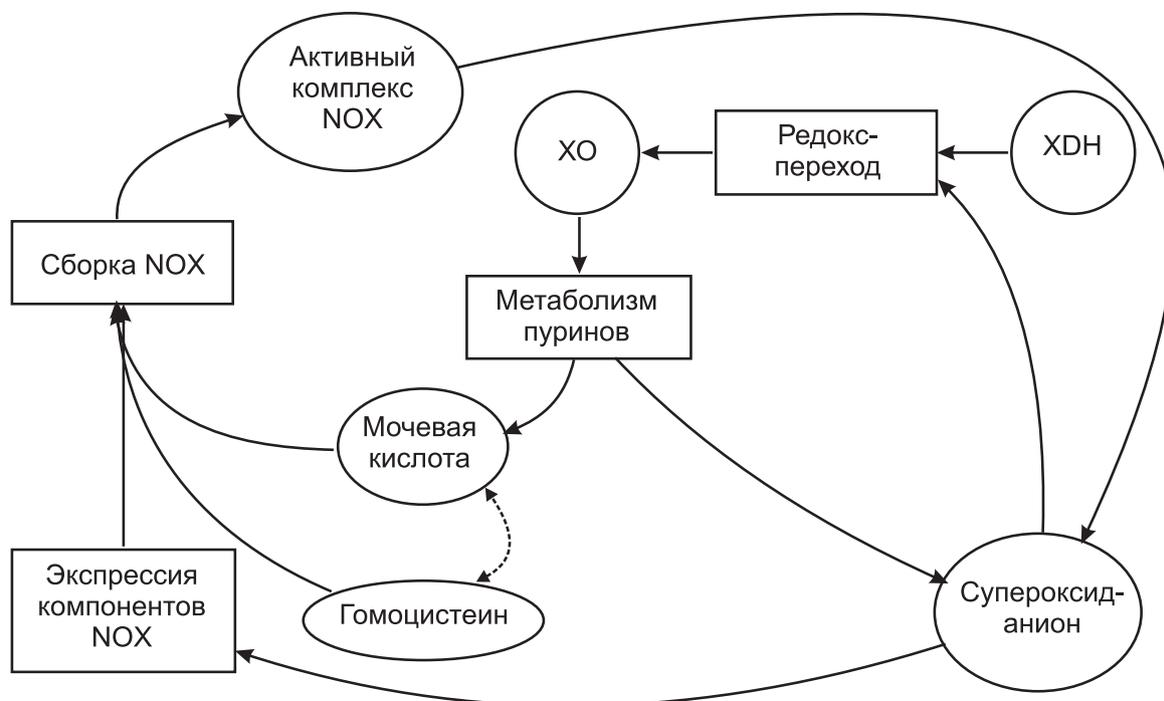


Рис. 2. Основной контур гомоцистеина, мочевой кислоты, NOX и XOR в замкнутом состоянии. Примечание. NOX – НАДФ•Н-оксидаза; XDH – ксантин-дегидрогеназная форма ксантиноксидоредуктазы; XO – ксантиноксидазная форма ксантиноксидоредуктазы.

нения, приводящие к росту циркулирующего гомоцистеина, который, в свою очередь, кроме собственных метаболических циклов, стимулирует дополнительную активацию сборки NOX.

Активаторным сигналом к замыканию контура NOX/XOR может быть локальное повышение концентраций мочевой кислоты или гомоцистеина, ведущее к гиперактивации NOX. Инициаторные эффекты мочевой кислоты связаны с активацией мембранной транслокации NOXA1 и NCF1 [15]. Sipkens и соавт. [46] показали, что гомоцистеин способствует ядерной транслокации NOX2 и перинуклеарной аккумуляции NOX4.

Помимо развивающегося окислительного стресса, замыкание основного и аддитивных контуров несет еще один риск – истощение пула восстановленного тиоредоксина-1, белка, необходимого для работы NF-κappaB [47], NFE2L2 [48] и AP1 [49, 50]. Тиоредоксин-1 экспрессируется редокс-зависимо под контролем AP1 или NFE2L2 [51, 52], поэтому, с одной стороны, гиперактивация его регуляторов приводит к его же гиперэкспрессии и гиперэкспрессии тиоредоксинредуктазы-1 (также контролируемой NFE2L2 [52, 53]). С другой стороны – для восстановления тиоредоксина-1 необходим НАДФ•Н, субстрат NOX [54] (а значит, возможна конкуренция между NOX и тиоредоксинредуктазой-1). В условиях окислительного стресса тиоредоксин-1 может стать мишенью окисления радикалами, т.е. непосредственным антиоксидантом. Однако основная роль тиоредоксина-1 в клетке – регуляция редокс-зависимых транскрипционных факторов [53], поэтому истощение его восстановленного пула блокирует работу нескольких сигнальных каскадов, включая и часть контура NOX – трансактивацию NF-κappaB, AP1 и NFE2L2. Последствия этого двояки. С одной стороны, блокировка основного контура NOX – положительное событие, с другой – вместе с ним блокируются и основные антиоксидантные каскады, контролируемые NFE2L2 и AP1, а также другие сигнальные каскады клетки, зависимые от тиоредоксина-1.

На уровне организма замыкание описываемого контура имеет еще одно последствие: гибель клеток и их разрушение из-за окислительных процессов предоставляют субстрат для сывороточной ксантиноксидазы, тем самым вызывая повышение прооксидантной емкости крови [11].

#### **Чем опасен контур гомоцистеина, мочевой кислоты, NOX и XOR для почек?**

Как показано выше, рассматриваемый контур у человека эффективно вызывает гибель клеток

разных типов. Риск замыкания этого контура в почках весьма высок. Ведь именно почками обеспечивается фильтрация и контролируемая реабсорбция гомоцистеина и мочевой кислоты, секретируемых в межклеточную жидкость и кровь всеми клетками организма. Так как почки (наряду с печенью) являются основным органом, ответственным за катаболизм гомоцистеина [30–32], и обеспечивают облигатную реабсорбцию мочевой кислоты так, чтобы она не выпадала в осадок в канальцах [55], в нефроне клетки разных типов оказываются в постоянном и интенсивном контакте с мощными NOX-трансактивирующими соединениями. Результатом замыкания рассматриваемого контура в почках может быть развитие дистрофии атакуемых клеток и, в конечном счете, почечной дисфункции.

Не следует забывать и о том, что в почках присутствуют иммунные клетки, для которых мочевая кислота и гомоцистеин являются, помимо активаторов NOX, модуляторами специфической активности благодаря контролю экспрессии цитокинов и адгезинов [15]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что иммунные клетки являются значимыми участниками развития почечной патологии [56].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Благодаря получаемым сегодня молекулярным и клеточным биологическим данным становится ясным, что при окислительном стрессе и вызываемой им гибели клеток иницируются, помимо относительно простых биохимических процессов, мощные регуляторные перестройки, часть из которых представляют из себя классические положительные контуры регуляции со множеством ответвлений и аддитивными эффектами. Одной из таких деструктивных сигнальных систем является контур, включающий ферменты НАДФ•Н-оксидазы и ксантиноксидоредуктазу в качестве непосредственных продукторов активных форм кислорода, а также гомоцистеин и мочевую кислоту в качестве инициаторных агентов и активаторных триггеров. Функционирование этого контура, по-видимому, имеет огромное значение в почечной патологии, хотя основные свидетельства получены на уровне физиологических механизмов, а не клеточной и молекулярной биологии. В связи с этим в фундаментальном аспекте важно дальнейшее исследование описанного контура на клеточном уровне при хронической болезни почек, так как он является важной терапевтической мишенью.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Dalton TP, Shertzer HG, Puga A. Regulation of gene expression by reactive oxygen. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 67-101
2. Khan NM, Sandur SK, Checker R et al. Pro-oxidants ameliorate radiation-induced apoptosis through activation of the calcium-ERK1/2-Nrf2 pathway. *Free Radic Biol Med* 2011; 51 (1): 115-128
3. Nam TG. Lipid peroxidation and its toxicological implications. *Toxicol Res* 2011; 27 (1): 1-6
4. Zolotukhin P, Kozlova Y, Dovzhik A et al. Oxidative status interactome map: towards novel approaches in experiment planning, data analysis, diagnostics and therapy. *Mol Biosyst* 2013; 9 (8): 2085-2096
5. Золотухин ПВ, Александрова АА, Довжик АД и др. Интерактомика – аналитический инструмент для изучения молекулярных основ нефропатий. *Нефрология* 2013; (5): 9-15
6. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999; 19: 217-246
7. Uehara SK, Rosa G. Association of homocysteinemia with high concentrations of serum insulin and uric acid in Brazilian subjects with metabolic syndrome genotyped for C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Nutr Res* 2008; 28 (11): 760-766
8. Bainbridge SA, von Versen-Höyneck F, Roberts JM. Uric acid inhibits placental system A amino acid uptake. *Placenta* 2009; 30 (2): 195-200
9. Bainbridge SA, Deng JS, Roberts JM. Increased xanthine oxidase in the skin of preeclamptic women. *Reprod Sci* 2009; 16(5): 468-478
10. Sipkens JA, Hahn NE, Blom HJ et al. S-Adenosylhomocysteine induces apoptosis and phosphatidylserine exposure in endothelial cells independent of homocysteine. *Atherosclerosis* 2012; 221 (1): 48-54
11. Zhang C, Yi F, Xia M et al. NMDA receptor-mediated activation of NADPH oxidase and glomerulosclerosis in hyperhomocysteinemic rats. *Antioxid Redox Signal* 2010; 13 (7): 975-986
12. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des* 2005; 11 (32): 45-51
13. Maples KR, Mason RP. Free radical metabolite of uric acid. *J Biol Chem* 1988; 263 (4): 1709-1712
14. Cervellati C, Romani A, Seripa D et al. Oxidative balance, homocysteine, and uric acid levels in older patients with Late Onset Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *J Neurol Sci* 2014; 337 (1-2): 156-161
15. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293 (2): 584-596
16. Cave AC, Brewer AC, Narayanapanicker A et al. NADPH oxidases in cardiovascular health and disease. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8 (5-6): 691-728
17. Deng B, Xie S, Wang J et al. Inhibition of protein kinase C  $\beta(2)$  prevents tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced apoptosis and oxidative stress in endothelial cells: the role of NADPH oxidase subunits. *J Vasc Res* 2012; 49 (2): 144-159
18. Bolander-Gouaille C. Homocysteine Related Vitamins and Neuropsychiatric Disorders. Springer-Verlag, Paris, 2007; 150-212
19. Jakubowski H. Homocysteine Thiolactone: Metabolic Origin and Protein Homocysteinylation in Humans. *Journal of Nutrition* 2000; 130: 377-381
20. Vitvitsky V, Mosharov E, Tritt M et al. Redox regulation of homocysteine-dependent glutathione synthesis. *Redox Rep* 2003; 8 (1): 57-63
21. Abraham J, Cho L. The homocysteine hypothesis: Still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010; 77: 911-918
22. Вайнер АС, Жечев ДА, Кечин АА и др. Метаболизм фолатов и врожденные аномалии развития. *Мать и Дитя в Кузбассе* 2011; (45): 3-11
23. Schalinske K, Smazal A. Homocysteine Imbalance: a Pathological Metabolic Marker. *Advances in Nutrition* 2012; 3: 755-762
24. Kinoshita M, Numata S, Tajima A et al. Plasma total homocysteine is associated with DNA methylation in patients with schizophrenia. *Epigenetics* 2013; 5: 84-90
25. Mosharov E, Cranford MR, Banerjee R. The quantitatively important relationship between homocysteine metabolism and glutathione synthesis by the transsulphuration pathway and its regulation by redox changes. *Biochemistry* 2000; 39: 13005-13011
26. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL et al. Hyperhomocysteinemia and traditional cardiovascular disease risk factors in endstage renal disease patients on dialysis: a case-control study. *Atherosclerosis* 1995; 114 (1): 93-103
27. van Guldener C, Donker AJ, Jakobs C et al. No net renal extraction of homocysteine in fasting humans. *Kidney Int* 1998; 54: 166-169
28. Refsum H, Guttormsen AB, Fiskerstrand T, Ueland PM. Hyperhomocysteinemia in terms of steady state kinetics. *Eur J Pediatrics* 1998; 157: 45-49
29. Guttormsen AB, Ueland PM, Svarstad E, Refsum H. Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 52 (2): 495-502
30. Williams KT, Schalinske KL. New insights into the regulation of methyl group and homocysteine metabolism. *J Nutr* 2007; 137 (2): 311-314
31. Blom HJ, Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34 (1): 75-81
32. Chen NC, Yang F, Capecci LM et al. Regulation of homocysteine metabolism and methylation in human and mouse tissues. *FASEB J* 2010; 24: 2804-2817
33. Bao XM, Wu CF, Lu GP. Atorvastatin inhibits homocysteine-induced oxidative stress and apoptosis in endothelial progenitor cells involving Nox4 and p38MAPK. *Atherosclerosis* 2010; 210 (1): 114-121
34. Motti C, Gnasso A, Bernardini S et al. Common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Correlation with homocysteine and other risk factors for vascular disease. *Atherosclerosis* 1998; 139 (2): 377-383
35. Ozkan Y, Yardim-Akaydin S, Imren E et al. Increased plasma homocysteine and allantoin levels in coronary artery disease: possible link between homocysteine and uric acid oxidation. *Acta Cardiol* 2006; 61 (4): 432-439
36. Ueno N, Takeya R, Miyano K et al. The NADPH oxidase Nox3 constitutively produces superoxide in a p22phox-dependent manner: its regulation by oxidase organizers and activators. *J Biol Chem* 2005; 280 (24): 23328-23339
37. Cairns B, Kim JY, Tang XN, Yenari MA. NOX inhibitors as a therapeutic strategy for stroke and neurodegenerative disease. *Curr Drug Targets* 2012; 13 (2): 199-206
38. Vignais P.V. The superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59 (9): 1428-1459
39. Bánfi B, Molnár G, Maturana A et al. A Ca(2+)-activated NADPH oxidase in testis, spleen, and lymph nodes. *J Biol Chem* 2001; 276 (40): 37594-37601
40. Martyn KD, Frederick LM, von Loehneysen K et al. Functional analysis of Nox4 reveals unique characteristics compared to other NADPH oxidases. *Cell Signal* 2006; 18 (1): 69-82
41. Manea A, Manea SA, Gafencu AV et al. AP-1-dependent transcriptional regulation of NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells: role of p22phox subunit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (5): 878-885
42. Pendyala S, Moitra J, Kalari S et al. Nrf2 regulates hyperoxia-induced Nox4 expression in human lung endothelium: identification of functional antioxidant response elements on the Nox4 promoter. *Free Radic Biol Med* 2011; 50 (12): 1749-1759
43. Jin DY, Chae HZ, Rhee SG, Jeang KT. Regulatory role for a novel human thioredoxin peroxidase in NF-kappaB activation. *J Biol Chem* 1997; 272 (49): 30952-30961
44. Sun Y, Oberley LW. Redox regulation of transcriptional activators. *Free Radic Biol Med* 1996; 21 (3): 335-348
45. Turpaev KT. Keap1-Nrf2 signaling pathway: mechanisms of regulation and role in protection of cells against toxicity caused

- by xenobiotics and electrophiles. *Biochemistry (Mosc)* 2013; 78 (2): 111-126
46. Hirota K, Murata M, Sachi Y et al. Distinct roles of thioredoxin in the cytoplasm and in the nucleus. A two-step mechanism of redox regulation of transcription factor NF-kappaB. *J Biol Chem* 1999; 274 (39): 27891-27897
47. Sipkens JA, Hahn N, van den Brand CS et al. Homocysteine-induced apoptosis in endothelial cells coincides with nuclear NOX2 and peri-nuclear NOX4 activity. *Cell Biochem Biophys* 2013; 67 (2): 341-352
48. Kim YC, Yamaguchi Y, Kondo N et al. Thioredoxin-dependent redox regulation of the antioxidant responsive element (ARE) in electrophile response. *Oncogene* 2003; 22 (12): 1860-1865
49. Iwasaki K, Mackenzie EL, Hailemariam K et al. Hemin-mediated regulation of an antioxidant-responsive element of the human ferritin H gene and role of Ref-1 during erythroid differentiation of K562 cells. *Mol Cell Biol* 2006; 26 (7): 2845-2856
50. Hirota K, Matsui M, Iwata S et al. AP-1 transcriptional activity is regulated by a direct association between thioredoxin and Ref-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94 (8): 3633-3638
51. Yu M, Li H, Liu Q et al. Nuclear factor p65 interacts with Keap1 to repress the Nrf2-ARE pathway. *Cell Signal* 2011; 23 (5): 883-892
52. Reichard JF, Motz GT, Puga A. Heme oxygenase-1 induction by NRF2 requires inactivation of the transcriptional repressor BACH1. *Nucleic Acids Res* 2007; 35 (21): 7074-7086
53. Arnér ES, Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur J Biochem* 2000; 267 (20): 6102-6109
54. UniProt [электронный ресурс]: [www.uniprot.org](http://www.uniprot.org) (Дата обращения – 7 апреля 2014)
55. Lipkowitz MS. Regulation of uric acid excretion by the kidney. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14 (2): 179-188
56. Lee VW, Wang YM, Wang YP et al. Regulatory immune cells in kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295 (2): F335-F342

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 11.04.2014 г.  
Принята в печать: 26.06.2014 г.