

© Б.Галунска, Д.Паскалев, Т.Янкова, П.Чанкова, 2004
УДК 612.461.25

Б. Галунска, Д. Паскалев, Т. Янкова, П. Чанкова

ДВУЛИКИЙ ЯНУС БИОХИМИИ: МОЧЕВАЯ КИСЛОТА – ОКСИДАНТ ИЛИ АНТИОКСИДАНТ?

B. Galunskaya, D. Paskalev, T. Yankova, P. Chankova

THE BIOCHEMICAL IANUS: URIC ACID - OXIDANT OR ANTIOXIDANT?

Кафедра доклинической и клинической фармакологии и биохимии медицинского университета, кафедра внутренних болезней медицинского университета, клиника нефрологии и гемодиализа университетской больницы «Святая Марина», г. Варна, Болгария

Ключевые слова: мочевая кислота, перекисное окисление, окислительный стресс.
Key words: uric acid, peroxidation, oxidation stress.

ВВЕДЕНИЕ

Аскорбиновая и мочевая кислоты – два важных антиоксиданта, содержащиеся в довольно высоких концентрациях в организме человека [1–3]. Многие виды растений и некоторые животные синтезируют аскорбиновую кислоту из глюкозы, но эта способность к биосинтезу была утрачена у не человекообразных приматов и людей в процессе эволюции [4, 5]. Большинство млекопитающих экскретируют аллантоин и мочевину как основные продукты катаболизма пуринов. У людей мочевая кислота является конечным продуктом катаболизма пуринов и образуется в довольно высоких концентрациях из-за отсутствия фермента уриказы, которая у прочих млекопитающих окисляет мочевую кислоту до аллантоина (более растворимого соединения) до ее экскреции [6, 7]. Поэтому, уровень мочевой кислоты в плазме у людей примерно в 10 раз выше, чем у низших животных [3]. Выказано предположение о том, что мочевая кислота может замещать аскорбиновую в качестве антиоксиданта [4, 8]. В последние годы стало очевидным, что мочевая кислота может быть медиатором свободнорадикальных реакций с пероксидом, при определенных условиях катализировать самоокисление адреналина, а также выступать в качестве антиоксиданта [4, 9]. Мочевая кислота может действовать как антиоксидант за счет связывания переходных металлов, таких как железо и, несомненно, является лучшим антиоксидантом и гораздо худшим прооксидантом, чем аскорбиновая [4, 10]. Замечена связь между антиоксидантными/восстанавливающими свойствами мочевой кислоты и ее физиологическими функциями [3, 8]. Таким образом, как физиологическая, так и эволюционная роль мочевой кислоты легко объясняются ее антиоксидантными/восстанавли-

вающими свойствами [4]. С другой стороны, высокий уровень мочевой кислоты в плазме ассоциируется с высоким риском коронарной болезни сердца [11,12] и ишемического инсульта [13]. Согласно W. Waring и соавт. [12], мочевая кислота может оказывать двойное действие на сердечно-сосудистую систему: как повреждающий фактор и как защитный акцептор радикалов. Ограничивается ли это защитное действие только сердечно-сосудистой системой? Вероятно, нет.

Целью настоящей работы является предоставить обзор данных о роли мочевой кислоты как эндогенного антиоксиданта или прооксиданта.

БИОСИНТЕЗ И ХИМИЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

Пурины образуются в процессе метаболизма пищевых и эндогенных нуклеиновых кислот и, в конце концов, у человека деградируют под действием фермента ксантиноксидаза до мочевой кислоты (рис. 1) [3, 14]. Мочевая кислота присутствует в плазме в довольно высоких концентрациях: у мужчин 302 ± 60 мкмоль/л; у женщин 234 ± 52 мкмоль/л [4]. Она является слабой кислотой ($pK_{a1} = 5.4$ и $pK_{a2} = 9.8$) и при физиологических значениях pH существует в качестве аниона – дигидроурата натрия [3, 15], распределенного во внеклеточной жидкости. Мочевая кислота плохо растворима в водной среде. Ее постоянное присутствие в высокой концентрации в сыворотке крови предрасполагает к отложению кристаллов в мягких тканях [16] и может вызывать подагру. У людей нет ферментов, способных к дальнейшему окислению мочевой кислоты, и она удаляется из плазмы главным образом за счет клубочковой фильтрации. Около 99% профильтрованной мочевой кислоты реабсорбируется в проксимальном канальце, но активная секреция в дистальном вносит свой вклад в суммарный клиренс [12].

У каждого индивидуума концентрация мочевой кислоты определяется сочетанием скорости метаболизма пуринов (как эндогенных, так и экзогенных) и эффективностью почечного очищения. Метаболизм пуринов зависит как от диетических, так и от генетических факторов, регулирующих клеточный цикл.

УРАТ КАК АНТИОКСИДАНТ И АКЦЕПТОР РАДИКАЛОВ

Согласно В. Becker [3], вещество может считаться физиологически полезным антиоксидантом и акцептором радикалов, если выполнены три предварительных условия: (1) возможно взаимодействие этого вещества с биологически значимыми оксидантами и радикалами; (2) продукт этого взаимодействия является менее вредным, чем предшествующий оксидант; (3) данное вещество присутствует в достаточно высоких концентрациях (по крайней мере, в некоторых тканевых пространствах), обеспечивающих количественно высокую скорость реакции.

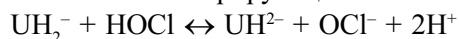
При физиологических значениях pH около 99% от общего содержания мочевой кислоты присутствует в форме моновалентного урат-аниона. Существование мочевой кислоты именно в такой форме чрезвычайно важно для реализации ее антиоксидантного действия. Последние данные свидетельствуют, что мочевая кислота является важной частью системы антиоксидантной защиты плазмы крови человека. Ее вклад в общую антиокислительную плазматическую способность в отношении перекисей составляет 30-65%, а гидроперекисей – 10-15% [9, 10, 17, 18].

В экспериментах *in vitro* доказано, что уратный радикал при физиологических значениях pH является относительно стабильным и не реагирует с кислородом с последующим образованием другого перекисного радикала. Последнее объясняет способность урата к прерыванию радикальной цепной реакции и подавлению самоокисления. Одноэлектронное окисление мочевой кислоты сильными окислителями, включая перекисный, гидроксильный, $\text{NO}_2^\bullet$, гуаниловый радикалы и пероксинитрит приводит к формированию анионного уратного радикала [3, 19].

Перекисные радикалы образуются как побочные продукты восстановления молекулы кислорода до воды в митохондриальной цепи передачи электронов или в системе микросомального цитохрома P_{450} [20]. Гидроксильные радикалы образуются в присутствии микроэлементов из супероксид-аниона и перекиси водорода в реакции Haber-Weiss или из перекиси водорода в реакции Fenton [15, 21]. Радикалы $\text{NO}_2^\bullet$ могут

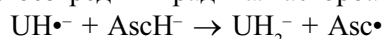
формироваться в клеточном окружении при окислении NO_2^- с помощью миелопероксидаз в участках воспаления [22, 23] и, наконец, гуаниловые радикалы образуются *in vivo* при окислительном повреждении ДНК.

Доказано, что урат (UH_2^-) является хорошим акцептором хлорноватистой (HOCl) кислоты. Образовавшийся анион гипохлорита (OCl^-) является более слабым нехлорирующим окислителем [24]:



Хлорноватистая кислота продуцируется *in vivo* активированными моноцитами и полиморфноядерными нейтрофилами и проявляет высокий окислительный потенциал, быстро хлорируя аминокислоты и окисляя тиоловые и тиоэфирные группы [23].

Восстановительно-окислительный потенциал уратного радикала ($\text{UH}^{\bullet-}$) при pH 7,0 (+0.59V) значительно выше, чем редокс-потенциал анионного остатка аскорбиновой кислоты (AscH^-) (+0.28V) [25], при этом последний быстро реагирует с восстанавливающимся уратом (UH_2^-) и образует более безвредный радикал аскорбата ($\text{Asc}^\bullet$):



В отсутствие партнеров-восстановителей, таких как аскорбат, урат может далее окисляться до аллантоина, аллоксана и парабеновой кислоты [3, 26].

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА КАК АНТИОКСИДАНТ И ПРОТЕКТОР

W. Waring и соавт. [27] изучали влияние регулярного приема высоких доз мочевой кислоты на антиоксидантную функцию у здоровых людей. Выявлена строгая позитивная корреляция между повышением уровня урата в сыворотке крови и общей величиной ее антиоксидантной способности после назначения 1000 мг мочевой кислоты. Авторы продемонстрировали, что эффект мочевой кислоты был выше, чем витамина С, и предположили, что значение урата в предотвращении окислительного и опосредованного свободными радикалами повреждения тканей может быть повышено его кратковременным назначением. Эти данные указывают на наличие антиоксидантных свойств у мочевой кислоты, имеющих физиологическое значение и подтверждают точку зрения о том, что она может служить важным акцептором свободных радикалов *in vivo* [28].

ИШЕМИЯ

Гипоксия и острая ишемия связаны с оксидативным стрессом. В этой ситуации аденозин, высвобождаемый местно гладкомышечными клетками сосудов, быстро деградирует под действием эндо-

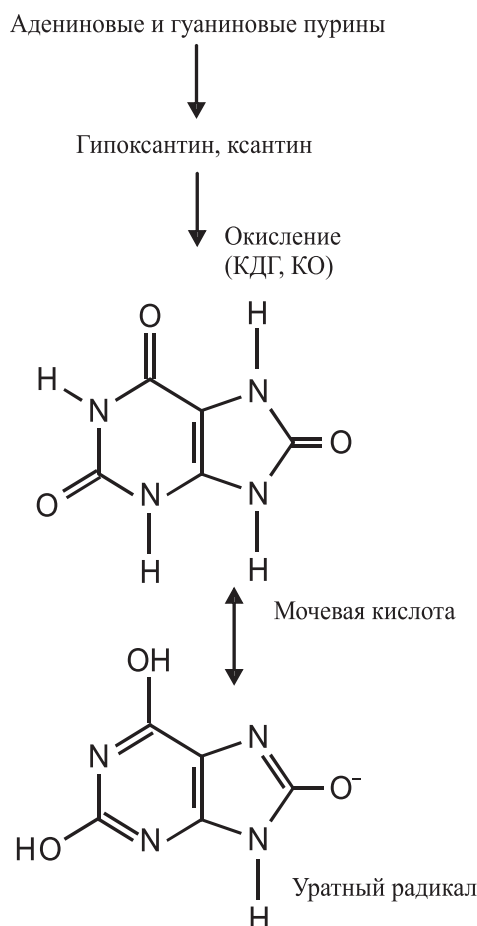


Рис. 1. Метаболический путь образования мочевой кислоты [3, 14]. Обозначения: КДГ – ксантин дегидрогеназа, КО – ксантин оксидаза.

телиальной ксантин оксидазы до урата и супероксид-радикала (рис.2) [29, 30]. Урат быстро поступает в просвет сосуда из-за низкого внутриклеточного pH и отрицательного мембранного потенциала. Увеличение локального уровня мочевой кислоты при острой ишемии может быть компенсаторным механизмом, обеспечивающим защиту от излишнего образования свободных радикалов [3, 12, 19, 31].

На модели острого ишемического инсульта у крыс с использованием временной окклюзии од-

ной средней мозговой артерии в течение двух часов, было продемонстрировано, что назначение мочево́й кислоты до ишемии или во время последующего периода реперфузии приводило к значительному уменьшению объема инфаркта и улучшению прогноза в течение 24 часов [32]. Предполагается, что нарастание уровня мочево́й кислоты во время или вскоре после ишемического инсульта способствует защите ткани мозга. Недавнее клиническое исследование [17] подтверждает эту гипотезу: сывороточная концентрация мочево́й кислоты, определенная у 881 пациента с ишемическим инсультом в дебюте ишемической симптоматики обратно коррелировала с выраженностью ранних неврологических нарушений и окончательным объемом инфаркта. Показано, что сывороточная концентрация мочево́й кислоты была значительно выше у пациентов с инсультом, по сравнению с контролем, и была строго связана с величиной общей антиоксидантной способности (при измерении *ex vivo* общей способности сыворотки к утилизации свободных радикалов) [33]. Существуют данные о том, что повышенный окислительный стресс ассоциирован с высоким уровнем циркулирующего урата. Нарастание уровня мочево́й кислоты может способствовать защите эндотелиальных энзимов от окислительной модификации и сохранению способности эндотелия к участию в контроле вазодилатации в условиях оксидативного стресса [3].

Защитная роль мочевой кислоты была продемонстрирована при экспериментальном бактериальном менингите у молодых крыс [18]. В данной ситуации весьма значительно (в 30 раз) повышается продукция урата в мозге вследствие деградации пуринов и повышенной активности ксантиноксидоредуктазы. Образование мочевой кислоты при бактериальном менингите может быть следствием церебральной ишемии. Однако в отличие от ишемии, при которой наблюдается

лишь умеренное нарастание общей активности ксантиндегидрогеназы + ксантиноксидазы, при бактериальном менингите активность этих ферментов в коре головного мозга увеличивается более чем в 20 раз. Назначение ингибитора ксантиноксидоредуктазы — аллопуринола снижало уровень мочевой кислоты, что подтверждает предположение об образовании урата в мозге, а не простом его проникновении через гематоэнцефалический барьер.

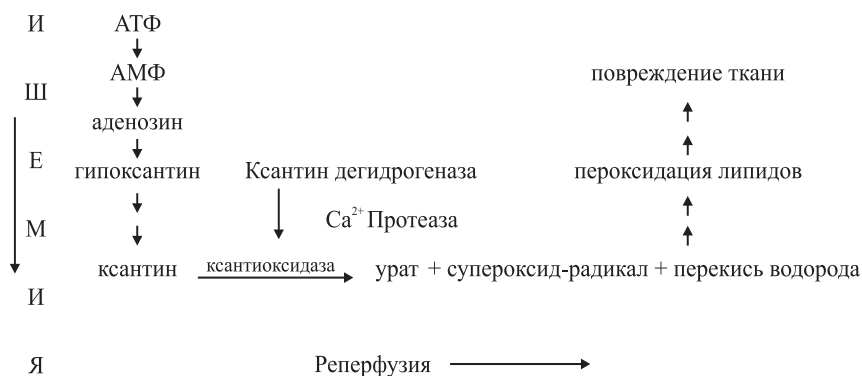


Рис. 2. Образование уратного и супероксидного радикалов при ишемическом/реперфузионном повреждении [29, 30]. Обозначения: АТФ – аденозинтрифосфат; АМФ - аденозинмонофосфат.

Показано, что назначение акцептора радикалов альфа-фенил-терт-бутил нитрона, оказывающего нейропротективный эффект в этой модели, существенно не влияло ни на ксантиндегидрогеназу, ни на ксантиноксидазу, но увеличивало аккумуляцию мочевой кислоты в коре – уровень ее там был выше, чем у не леченных больных животных. Авторы предположили, что урат у инфицированных животных не только образовывался, но также и расходовался. Потребление урата могло быть следствием реакции с оксидантами, такими как пероксинитрит, который считается патогенным фактором при многих воспалительных заболеваниях, включая бактериальный менингит [31]. Таким образом, при экспериментальном бактериальном менингите образование мочевой кислоты в результате действия ксантиноксидоредуктазы в мозге может представлять собой защитную реакцию.

ОКИСЛЕНИЕ, ОПОСРЕДОВАННОЕ ПЕРОКСИНИТРИТОМ

В экспериментах на изолированном мозге и сердце крыс было показано, что мочевая кислота, образующаяся при гипоксии в результате окисления гипоксантина ксантиндегидрогеназой и оксидазой, является главным ингибитором нитрирования белка пероксинитритом. В то же время эндогенная аскорбиновая кислота и свободные тиолы оказывают незначительное влияние на этот процесс [8, 34]. Авторы высказывают предположение, что ксантиндегидрогеназа могла потенциально оказывать два противоположных эффекта при ишемическом/реперфузионном повреждении. Превращение ксантиндегидрогеназы в оксидазу, продуцирующую свободные радикалы, способно поддерживать реперфузионное повреждение во многих органах. Однако ксантиндегидрогеназа сама по себе, не будучи источником свободных радикалов, может потенциально оказывать защитный эффект за счет продукции урата. Образование мочевой кислоты с участием ксантиндегидрогеназы может обеспечивать значительную антиоксидантную защиту против пероксинитрита и родственных оксидантов, являющихся дериватами оксида азота. Было доказано, что эндогенная мочевая кислота оказывает гораздо более эффективное действие, чем аскорбиновая или тиолы, на уменьшение преобразования тирозина в тканях. Лечение, направленное на инактивацию либо аскорбата, либо тиолов, лишь незначительно увеличивает тирозиновое нитрирование белков как в мозге, так и в сердце. Механизм, по которому мочевая кислота ингибирует нитрирование протеинов предполагает, что урат является необыкновенно эффективным конкурентом тирозина за активные

промежуточные метаболиты, образующиеся при разрушении пероксинитрита. Эти активные промежуточные продукты, которыми могут быть просто бикарбонатные радикалы или радикалы двуокиси азота, также отвечают за нитрирование тирозина. Следовательно, мочевая кислота уменьшает тканевое повреждение за счет нитрирования, но не защищает против других видов окислительного повреждения, опосредованного пероксинитритом.

У человека существует отчетливая обратная корреляция между встречаемостью рассеянного склероза и уровнем мочевой кислоты в сыворотке [35]. Существуют также существенные доказательства того, что пероксинитрит имеет ключевое значение при рассеянном склерозе и экспериментальном аллергическом энцефаломиелите [2]. Будучи ингибитором ряда пероксинитрит-зависимых реакций, урат может ингибировать развитие этих патологических состояний. Работы на мышах с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом (лабораторная модель рассеянного склероза) показали, что лечение мочевой кислотой *in vivo* подавляет развитие этого заболевания, чего нельзя сказать про аскорбиновую кислоту. При сравнении *in vitro* обнаружено, что урат и аскорбиновая кислота имеют сходную способность подавлять нитрирующие свойства пероксинитрита (ONOO) и имеют различную способность предотвращать ONOO-опосредованное окисление. Защитные свойства мочевой кислоты могут быть обусловлены ее способностью быть акцептором ONOO, подавлять некоторые ONOO-зависимые реакции, нейтрализовывать окислительные свойства ONOO и предотвращать образование нитротирозина в тканях спинного мозга [2, 10, 18].

ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

Интенсивные физические упражнения представляют собой модель для изучения эффекта острого окислительного стресса *in vivo*. Физические нагрузки умеренной интенсивности увеличивают утилизацию кислорода и вызывают чрезмерное высвобождение кислородных свободных радикалов посредством перекисного окисления липидов в митохондриях, дегрануляции нейтрофилов и активирования ксантиноксидазы [36, 37]. Эффекты возрастающих концентраций сывороточного урата (после систематического назначения 0,5 г мочевой кислоты в 250 мл 0,1% карбоната лития/декстрозы) изучались у здоровых взрослых субъектов в течение 1-часовой аэробной физической нагрузки. Обнаружено, что высокая концентрация мочевой кислоты ассоциируется с повышенным уровнем общей антиоксидантной спо-

способности сыворотки и сниженной уровнем 8-изопроптагландина- F_2 -альфа – маркера окислительного стресса [27, 37]. Предполагается, что высокая концентрация циркулирующего урата способна предотвратить окислительный стресс *in vivo* во время интенсивных физических нагрузок. Повышение уровня мочевой кислоты, по-видимому, является физиологическим механизмом защиты от активности избытка свободных радикалов [37, 38].

Т. Mikami и соавт. [28] выявили у здоровых мужчин, выполняющих истощающие нагрузки на велоэргометре, значимую обратную корреляцию между уровнем урата плазмы и экскрецией с мочой реактивных субстанций тиобарбитуровой кислоты (маркеров окислительного стресса). Во время отдыха концентрация мочевой кислоты в плазме уменьшалась, несмотря на увеличенный уровень реактивных субстанций тиобарбитуровой кислоты. Сниженные уровни урата и других антиоксидантов сыворотки (тиолы, альфатоктоферол и бета-каротин) в течение интенсивных аэробных тренировок были установлены в работе R. Bergholm и соавт. [36]. Y. Hellsten и соавт. [38] выявили, что во время интенсивных субмаксимальных упражнений мочевая кислота и аллантоин аккумулировались в скелетных мышцах. Захват урата наблюдался во время восстановительного периода. Предполагается, что в течение интенсивных перегрузок в скелетной мускулатуре человека происходит образование реактивных кислородных частиц, и образовавшаяся мочевая кислота утилизируется как антиоксидант. Антиоксидантная активность урата объясняет снижение уровня мочевой кислоты в плазме у зимних пловцов во время кратковременного охлаждения всего тела [39, 40]. Предполагается, что во время и после гипотермии всего тела или физических упражнений происходит образование кислородных радикалов в результате мышечной дрожи и аутоокисления катехоламинов, а снижение уровня мочевой кислоты может рассматриваться в качестве ответа на усиление окислительного стресса.

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА КАК ПРООКСИДАНТ

Хотя обычно мочевая кислота считается антиоксидантом [3, 21, 32], сообщают, что при определенных обстоятельствах она может увеличивать окислительное повреждение [26].

Работы *in vitro* демонстрируют, что мочевая кислота усиливает, стимулированную радиацией, инактивацию α_1 -антипротеиназы, алкогольдегидрогеназы и окисление липопротеидов низкой плотности, инициированное пероксильными радикалами [41]. При наличии урата и аскорбиновой кислоты щелочная фосфатаза и α_1 -антипротеиназа очень эффективно защищены от гидроксильных радика-

лов. В отсутствие витамина С оба фермента быстро инактивируются излучением, несмотря на присутствие мочевой кислоты. Эти результаты показывают, что радикал урата может рассматриваться как довольно мощный оксидант. В процессе одноэлектронного окисления дальнейшая быстрая реакция уратного радикала с каким-либо соответствующим ко-антиоксидантом (аскорбат, α -токоферол) усиливает способность мочевой кислоты действовать как антиоксидант [3]. Исследования *in vitro* на разведенной цельной плазме крови человека показали, что уменьшение урата соотносится с нарастанием перекисного окисления липидов при инкубации плазмы с медью. Продемонстрировано, что мочевая кислота ингибирует индуцируемое медью перекисное окисление липидов в концентрация-зависимым образом [42]. В более поздних исследованиях *in vitro* индуцированного медью перекисного окисления изолированных ЛНП было показано, что урат действует как антиоксидант в высоких концентрациях, но как про-оксидант – в низких [43].

Проявление про- или антиоксидантной активности мочевой кислоты зависит от концентрации меди. При высокой концентрации Cu^{2+} урат защищает ЛНП от окисления, при низком же уровне этого микроэлемента такой защиты не наблюдается. Предполагают, что в зависимости от концентрации Cu^{2+} существует два механизма. При высокой концентрации Cu^{2+} мочевая кислота может восстанавливать Cu^{2+} до Cu^+ , образуя стабильный уратный радикал. С другой стороны, при низкой концентрации Cu^{2+} образовавшийся Cu^+ может восстанавливать гидроперекиси липидов до алкоксильных радикалов, таким образом способствуя цепной реакции перекисидирования.

Мочевая кислота действует так же, как прооксидант в отношении незначительно предварительно окисленных ЛНП независимо от ее концентрации. В недавнем исследовании M. Vagnati и соавт. [41] продемонстрировали, что прооксидантная активность урата строго зависит от присутствия или Cu^{2+} или/и Cu^+ , гидропероксидов липидов и соотносится с молярным отношением медь/ЛНП. Наблюдалось снижение прооксидантной активности мочевой кислоты при высоких значениях отношения медь/ЛНП и ее отчетливый прооксидантный эффект при низких значениях этого показателя. Авторы предположили, что присутствие в плазме и в субэндотелиальном пространстве предварительно окисленных ЛНП (ЛНП содержащих гидроперекиси липидов) урат, как имеющийся в избытке водорастворимый антиоксидант, может повышать чувствительность ЛНП человека к

окислению. С. Santos и соавт. [26] исследовали эффект мочевой кислоты на пероксинитрит-зависимое окисление липидов в липосомах и изолированных ЛНП человека. Было продемонстрировано, что реакция между мочевой кислотой и пероксинитритом сопровождается образованием окисленных продуктов урата и производных от него радикалов. Предполагается, что урат вступает в реакцию с пероксинитритом и продуктами его распада, что объясняет его эффективность как скавенджера пероксинитрита. С другой стороны, уратные радикалы могут далее распространять окислительные реакции, которые ответственны за прооксидантный эффект мочевой кислоты в липосомах и ЛНП. Обнаружено, что уровень мочевой кислоты 0,5 ммоль/л, аналогичный концентрации урата в плазме человека, способен усиливать пероксинитрит-зависимое окисление ЛНП и окисление липидов липосом. Реакция между уратом и пероксинитритом может давать различные результаты в зависимости от микроокружения, в котором она происходит. С одной стороны, мочевая кислота является мощным ингибитором пероксинитрит-опосредованного нитрирования белков, с другой – реакция между уратом и пероксинитритом приводит к образованию потенциально опасных свободных радикалов.

В недавнем *in vitro* исследовании S. Koprassch и соавт. [44] изучали влияние различных концентраций урата (25-500 μ M) на окисление изолированных нативных ЛНП гипохлоритным анионом. Результаты показали, что мочевая кислота способна защищать ЛНП от окислительного стресса. Протективный эффект мочевой кислоты от провоспалительного действия окисленных ЛНП зависел от молярного соотношения урат/гипохлоритный анион и был очевидным лишь при молярном соотношении 1:2.

Эпидемиологические исследования продемонстрировали положительную корреляцию между концентрацией мочевой кислоты в плазме и риском сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12]. В недавнем исследовании P. Olexa и соавт. [11] было показано взаимоотношение между уровнем урата и степенью воспалительной реакции у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Авторы сделали предположение об увеличении активности ксантиноксидазы – важного фермента, вовлеченного в метаболизм мочевой кислоты, генерирующего супероксидные свободные радикалы. Последние могут стимулировать синтез лейкоцитами фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и других воспалительных цитокинов [38]. Как уже указывалось выше, уровень урата, как продукта ксантиноксидазы, возможно,

отражает интенсивность системного воспаления. При этом предполагается, что сывороточная концентрация мочевой кислоты может отражать изменения оксидативного метаболизма у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и выраженной тканевой гипоксией.

Концентрация урата не только тесно коррелирует с параметрами сердечной функции, но также отражает активность некоторых воспалительных маркеров – общее число лейкоцитов и уровень свободного ФНО- α . Можно предположить, что использование в будущем ингибиторов ксантиноксидазы может оказывать положительное воздействие на активность иммунной реакции, замедлять прогрессирование патологии сердечно-сосудистой системы и, возможно, улучшать прогноз у пациентов с такими повреждениями [12].

L. Domansky и соавт. [46] наблюдали повышение уровней мочевой кислоты в плазме и такого маркера окислительного стресса, как малоновый диальдегид у пациентов с острой коронарной недостаточностью и острым инфарктом миокарда. Эти авторы предположили, что концентрация урата может использоваться в качестве дополнительного показателя состояния реакций в организме, связанных с вовлечением свободных радикалов.

В конце концов, является мочевая кислота оксидантом или антиоксидантом? Точный ответ еще не известен. Он зависит от локального микроокружения, доступности урат-регенерирующих субстратов, у которых восстановительно-окислительный потенциал выше, чем у уратной окислительно-восстановительной связи, от локальной концентрации окислительно-восстановительно активных ионов металлов и, возможно, от других, еще хорошо не изученных факторов. Для получения ответа необходимы дальнейшие серьезные исследования, которые должны выяснить, в каких обстоятельствах мочевая кислота является антиоксидантом, а в каких оксидантом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Spitsin S, Scott G, Kean R et al. Protection of myelin basic protein immunized mice from free radical-mediated inflammatory cell invasion of the central nervous system by the natural peroxynitrite scavenger uric acid. *Neurosci Lett* 2000; 292:137-141
2. Spitsin S, Scott G, Mikeeva T et al. Comparison of uric acid and ascorbic acid in protection against EAE. *Free Radic Biol Med* 2002; 33 (10): 1363-1371
3. Becker B. Towards physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med* 1993; 14 (6): 615-631
4. Benzie I. Evolution of antioxidant defence mechanisms. *Eur J Nutr* 2000; 39: 53-61
5. Benzie I. Evolution of dietary antioxidants. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A* 2002;
6. Yeldani A, Patel Y, Liao M et al. Localization of the human urate oxidase gene (UOX) to 1p22. *Cytogenet Cell Genet* 1992;

61: 121-122

7. Wu X, Muzny D, Lee C et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase. *J Mol Evol*, 1992; 34: 78-84
8. Proctor P. Free Radicals and Human Disease In: *CRC Handbook of Free Radicals and Antioxidants*, 1989; 1: 209-221
9. Ames B, Cathcart R., Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc. Natl Acad Sci U.S.A.* 1981; 78: 58-68
10. Davies K, Sevanian A, Muakkassah-Kelley S, Hochstein P. Uric acid-iron complexes. *Biochem J* 1986; 235: 747
11. Olexa P, Olexova M, Gonsorcik J et al. Uric acid – a marker for systemic inflammatory response in patients with congestive heart failure? *Wien Clin Wschr* 2002; 114 (5-6): 211-215
12. Warring W, Webb D, Maxwell S. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *Q J Med* 2000; 93: 707-713
13. Cherubini A, Polidori M, Bregnocchi M et al. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke* 2000; 31: 2295-2300
14. Kristal B, Vigneau-Callahan K, Moskowitz A, Matson W. Purine catabolism: Links to mitochondrial respiration and antioxidant defenses? *Arch Biochem Biophys* 1999; 370(1): 22-33
15. Simic M, Jovanovic S. Antioxidant Mechanisms of uric acid. *J. Am. Chem. Soc.* 1989; 111 (15)
16. Emmerson B. The management of gout. *N Eng J Med* 1996; 334: 445-451
17. Chamorro A, Obach V, Cervera A et al. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 1048-1052
18. Christen S, Bifare Y-D, Siegenthaler C et al. Marked elevation in cortical urate and xantine oxidoreductase activity in experimental bacterial meningitis. *Brain Res* 2001; 900: 244-251
19. Hopper D, Spitsin S, Kean R et al. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 675-680
20. Diplock A. Antioxidant nutrients and disease prevention: an overview. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 189S-193S
21. Цветков Н, Бочев П. Свободнорадикални увреждания. Перспективи на антиоксидантната профилактика и терапия. С., Център за информация по медицина, 1996, с.109
22. Byun J, Mueller D, Fabjan J, Heinecke J. Nitrogen dioxide radical generated by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-nitrite system promotes lipid peroxidation of low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1999; 455: 243-246
23. Klebanoff S. Oxygen metabolites from phagocytes In: Gallin J, Goldstein I, Snyderman R (eds.) *Inflammation Basic principles and clinical correlation*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992: 541-569
24. Kaur H, Halliwell B. Action of biologically relevant oxidizing species upon uric acid. Identification of uric acid oxidation products. *Chem Biol Interactions* 1990; 73: 235-247
25. Beutner R. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, α – tocopherol and ascorbate. *Arch of Biochem and Biophys* 1993; 300 (2): 535-543
26. Santos C, Anjos E, Augusto O. Uric acid oxidation by peroxynitrite: Multiple reactions, free radical formations and amplification of lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys* 1999; 372 (2): 285-294
27. Warring W, Webb D, Maxwell R. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38 (3): 365-371
28. Mikami T, Yoshino Y, Ito A. Does the relationship exist between the urate pool in the body and lipid peroxidation during exercise? *Free Radic Res* 2000; 32 (1): 31-39
29. Canoruc N, Cicek R, Atamer A et al. Protective effects of vitamin E and allopurinol against stress-induced ulcer formation in rats. *Turk J Med Sci* 2001; 31: 199-203
30. McCord J. Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *The New England J of Med* 1985; 312 (3): 159-165
31. Kastenbauer S, Koedel U, Pfister H. Role of peroxynitrite as a mediator of pathophysiological alteration in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1999; 180: 1164-1170
32. Waring W. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. *Q J Med* 2002; 95: 691 – 693
33. Gariballa S, Hutchin T, Sinclaire A. Antioxidant capacity after acute ischemic stroke. *QJ Med* 2002; 95: 685-690
34. Jeng Teng R, Ye Y-Zu, Parks D, Beckman J. Urate produced during hypoxia protects heart proteins from peroxynitrite-mediated protein nitration. *Free Rad Biol Med* 2002; 33 (9): 1243–1249
35. Sptsin S, Hooper D, Mikheeva T, Koprovski H. Uric acid levels in patients with multiple sclerosis. Analysis in mono and dizigotic twins. *Mult Scler* 2001; 7(3): 165-166
36. Bergholm R, Mikamattila S, Valkonen M et al. Intense physical training decreases circulating antioxidants and endothelium-dependent vasodilatation in vivo. *Atherosclerosis* 1999; 145 (2): 341-349
37. Warring W, Convery A, Mishra V et al. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clinical Science* 2003; 105: 425-430
38. Hellsten Y, Svenson M, Sjodin B et al. Allantoin formation and urate and glutathione exchange in human muscle during submaximal exercise. *Free Radic Biol Med* 2001; 31 (11): 1313-1322
39. Siems W, van Kujk F, Maas R et al. Uric acid and glutathione levels during short term whole body cold exposure. *Free Radic Biol Med* 1994; 16 (3): 299-305
40. Siems W, Brenke R, Sommerburg O, Grune T. Improved antioxidative protection in winter swimmers. *Q J Med* 1999; 92 (4): 193-198
41. Bagnati M, Perugini C, Can C et al. When and why a water soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochem J* 1999; 340: 143-152
42. Filipe P, Lanca V, Silva J et al. Flavonoids and urate antioxidant interplay in plasma oxidative stress. *Moll Cell Biochem* 2001; 221 (1-2): 79-87
43. Filipe P, Haigle J, Freitas J et al. Anti- and pro-oxidant effects of urate in copper-induced low-density lipoprotein oxidation. *Eur J Biochem* 2002; 269 (22): 5474-5483
44. Koprash S, Richter K, Leonardt W et al. Urate attenuates oxidation of native low-density lipoprotein by hydrochlorite and the subsequent lipoprotein-induced respiratory burst activities of polymorphonuclear leukocytes. *Molec Cell Biochem* 2000; 206: 51-56
45. Benzie I, Strain J. Uric acid—friend or foe? *Redox Rep* 1996; 2: 231–234
46. Domansky L, Pietrzak-Nowacka M, Szmatoch E et al. Malondialdehyde, uric acid and white cell count as markers of oxidative stress in acute myocardial infarction and acute coronary insufficiency. *Pol Merkuriusz Lek* 2001; 62 (11): 121-124

Поступила в редакцию 17.08.2004 г.
Перевод с английского И.И.Трофименко