

Некоторые потенциальные возможности применения ингибиторов ксантиноксидазы

Желябина О.В., Елисеев М.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В обзоре представлены современные взгляды на роль фермента ксантиноксидазы (КСО) в патогенезе ряда заболеваний. Показано, что активность ксантиноксидазы (КСО) может быть связана с развитием и прогрессированием не только подагры, но, возможно, и сахарного диабета, артериальной гипертензии и другой сердечно-сосудистой патологии.

Парадигма связи гиперурикемии (ГУ) с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хроническими заболеваниями почек претерпела ряд изменений — от скептицизма до получения доказательств их серьезного негативного влияния. При этом установлено, что КСО является ключевым ферментом, участвующим в синтезе МК в качестве конечного метаболита адениннуклеотидов и широко представлена в разных органах (печень, кишечник, легкие, почки, сердце и мозг) в плазме крови. КСО играет значимую роль в синтезе не только МК, но и свободных радикалов супероксидов.

Существует два возможных механизма, связывающих метаболизм и воспаление, в которых участвует МК: воспаление, активированное кристаллизацией МК, и генерация свободных радикалов супероксидов при ее синтезе. Роль активных форм кислорода обсуждается при ряде патологических состояний: индукция апоптоза/некроза, подавление экспрессии многих генов, активация клеточных сигнальных каскадов, окислительное повреждение ДНК и липидов, воспаление, метаболические расстройства, атеросклероз и др. Ингибирование этих механизмов приводит к снижению синтеза и отложения МК в костно-суставных и других тканях. Соответственно, КСО является подтвержденной мишенью для лечения подагры и, возможно, других состояний, связанных с ГУ. После появления в практике нового ингибитора КСО (иКСО), достижение целевого уровня МК стало реальным более чем у 80% пациентов с подагрой. Потому растет интерес к оценке возможностей иКСО при разных патологических состояниях.

Ключевые слова: ксантиноксидаза; активные формы кислорода; ингибиторы ксантиноксидазы; ксантиндегидрогеназа; ксантиноксиредуктаза; гиперурикемия.

Контакты: Ольга Владимировна Желябина; olga-sheliabina@mail.ru

Для ссылки: Желябина ОВ, Елисеев МС. Некоторые потенциальные возможности применения ингибиторов ксантиноксидазы. Современная ревматология. 2019;13(1):114–120.

Some opportunities of using xanthine oxidase inhibitors

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

The review presents modern concepts of the role of xanthine oxidase (XO) in the pathogenesis of a number of diseases. It has been shown that XO activity can be associated with the development and progression not only of gout, but, possibly, diabetes mellitus, hypertension, and other cardiovascular diseases.

The paradigm of an association of hyperuricemia (HU) with cardiovascular and chronic renal diseases has undergone certain changes — from skepticism to obtaining the evidence of its serious negative impact. Moreover, XO has been established to be a key enzyme involved in the synthesis of uric acid (UA) as a final adenine nucleotides metabolite, and is extensively present in various organs (the liver, intestine, lung, kidneys, heart, and brain) and in plasma. XO plays an important role in the synthesis not only of UA, but also in that of superoxide free radicals. There are two possible mechanisms linking metabolism and inflammation, in which UA is involved: inflammation activated by UA crystallization and generation of superoxide free radicals during its synthesis. The role of reactive oxygen species is discussed in a number of pathological conditions: induction of apoptosis/necrosis, inhibition of expression of many genes, activation of cell signaling cascades, oxidative damage to DNA and lipids, inflammation, metabolic disorders, atherosclerosis, etc. Inhibition of these mechanisms leads to a decrease in the synthesis and accumulation of UA in the bones, joints and other tissues. Accordingly, XO is a confirmed target for the treatment of gout, and, possibly, other HU-associated conditions. After introduction of a new XO inhibitor (iXO) into clinical practice, the target level of UA has can be achieved by more than 80% of patients with gout. So there is a growing interest in the assessment of the potentials of iXO for the treatment of different pathological conditions.

Keywords: xanthine oxidase; reactive oxygen species; xanthine oxidase inhibitors; xanthine dehydrogenase; xanthine oxidoreductase; hyperuricemia.

Contact: Olga Vladimirovna Zhelyabina; olga-sheliabina@mail.ru

For reference: Zhelyabina OV, Eliseev MS. Some opportunities of using xanthine oxidase inhibitors. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(1):114–120.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-114-120

Биосинтез мочевой кислоты (МК) катализируется ксантиноксидазой (КСО) — ферментом, кодируемым геном ксантиндегидрогеназы (КДГ), который является универсальным молибдофлавопротеином. Фермент обычно присутствует в виде неактивного НАД⁺-зависимого предшественника цитозольной дегидрогеназы, который впоследствии подвергается дальнейшей обработке путем окисления или протеолитической модификации с образованием активного фермента. Ксантиноксиредуктаза (КОР) представляет собой гомодимер с молекулярной массой около 300 кДа, каждая субъединица которого состоит из четырех окислительно-восстановительных центров: молибденового кофактора, одного сайта флавинаденина динуклеотида (ФАД) и двух кластеров — Fe/S. В молибденовом кофакторе происходит окисление пурина, в то время как в ФАД — снижение количества НАД⁺ и O₂. Два кластера Fe/S обеспечивают канал для потока электронов между молибденовым кофактором и ФАД. Фермент транскрибируется в виде одного генного продукта — КДГ, при посредстве которой полученные из субстрата электроны восстанавливают НАД⁺ до НАДН. Однако при воспалительных состояниях под влиянием окисления ключевых остатков цистеина (535 и 992) и/или ограниченного протеолиза КДГ превращается в КСО. В оксидантной форме сродство к НАД⁺ в ФАД значительно снижается, а к кислороду значительно повышается, что приводит к одно- и двухвалентному переносу электронов к O₂, генерирующему O₂ и пероксид водорода (H₂O₂) соответственно.

Таким образом, в здоровых тканях фермент существует главным образом в виде КДГ, а при патологических состояниях превращается в КСО, которая широко представлена в разных органах, включая печень, кишечник, легкие, почки, сердце и мозг, в плазме крови, и участвует в двух стадиях образования МК [1]. КСО — ключевой фермент, вовлеченный с синтез МК в качестве конечного метаболита адениннуклеотидов, катализирует окислительное гидроксилирование гипоксантина в ксантин и ксантина в МК. Чрезмерная активность КСО приводит к образованию перекиси водорода и супероксид-аниона, что увеличивает вероятность окислительного стресса. Восстановление кислорода в флавиновом центре приводит к образованию активных форм кислорода (АФК): супероксидного анион-радикала и перекиси водорода. Эти две АФК могут превращаться в высокореакционные гидроксильные радикалы в присутствии хелатного железа (реакции Габера—Вейса и Фентона). Этот уникальный механизм катализа объясняет патологические последствия избыточной экспрессии КСО: катализ КСО продуцирует не только МК, но и АФК, что способствует развитию как подагры, так и сопутствующего окислительного повреждения ткани. АФК (супероксид-радикал, перекись водорода, гидроксил-радикал) — продукты его неполного восстановления. Из-за высокой реакционной способности они могут необратимо разрушать белки, липиды и нуклеиновые кислоты. В то же время они участвуют во многих естественных физиологических процессах (фагоцитоз, апоптоз, синтез тиреоидных гормонов, внутриклеточная сигнализация). Влияние АФК обсуждается при ряде патологических состояний, таких как индукция апоптоза/некроза, подавление экспрессии многих генов, активация клеточных сигнальных каскадов, окислительное повреждение ДНК и липидов, воспаление, метабо-

лические расстройства, атеросклероз, ишемическо-реперфузионное повреждение, сердечные приступы, инсульт, почечная гипоксия и канцерогенез [2–4].

Гипоксия, а также воспалительные цитокины: фактор некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкин (ИЛ) 1 β , интерферон γ индуцируют экспрессию КДГ в тканях и эндотелиальных клетках сосудов, затем она попадает в кровь. Циркулирующая КДГ быстро (<1 мин) превращается в КСО, которая активно связывается с отрицательно заряженными гликозаминогликанами на апикальной поверхности сосудистых эндотелиальных клеток.

Существует два возможных механизма, связывающих метаболизм и воспаление, в которых участвует МК: воспаление, активированное кристаллизацией МК, и генерация свободных радикалов супероксидов при синтезе МК. Ингибирование этих механизмов приводит к снижению выработки и отложения МК в костно-суставных и других тканях. Соответственно, КСО является подтвержденной мишенью при лечении подагры и, возможно, других состояний, связанных с гиперурикемией (ГУ). Повышенный уровень КСО в плазме играет роль в патогенезе и других патологических состояний и их осложнений, при которых, как предполагается, ингибиторы КСО (иКСО) также могут оказывать терапевтическое действие, что в последнее время является объектом многих исследований [5].

Хотя КСО была описана еще в 1889 г., получила свое название в 1901 г. и была впервые выделена в 1939 г., до сих пор о ней известно не так много, как о других ферментах, открытых гораздо позже. Поэтому сегодня активно исследуются не только участие КСО в патогенезе различных состояний, но и препараты, которые ингибируют этот фермент [6].

Подагра

Достижение и длительное поддержание целевого уровня МК (<360 мкмоль/л) — основная цель лечения подагры. Процесс осаждения кристаллов при подагре является обратимым (путем снижения уровня МК ниже точки насыщения), причем более быстрое растворение отложений кристаллов может быть желательным для предотвращения поражения как костно-суставной, так и сердечно-сосудистой системы, почек и других органов. В настоящее время для лечения подагры одобрены к применению два иКСО: аллопуринол и фебуксостат. Хотя аллопуринол, использование которого при подагре перешагнуло полувековой рубеж, остается одним из наиболее часто назначаемых урат-снижающих препаратов, исследования показывают, что только менее 50% принимающих его пациентов достигают целевого уровня МК. В отличие от аллопуринола, фебуксостат является селективным иКСО и был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2009 г. для лечения пациентов с подагрой [7]. При использовании фебуксостата целевых уровней МК достигают 80–93% пациентов. Так, по данным H.R. Schumacher и соавт. [8], целевой уровень МК при лечении фебуксостатом зарегистрирован у 93% пациентов, что сопровождалось снижением частоты острых приступов подагры и уменьшением размеров тофусов.

Для достижения целевого уровня МК фебуксостат в средней дозе 40 мг/сут более эффективен, чем аллопуринол

¹Никотинамидадениндинуклеотид.

в дозе 100–300 мг/сут. При этом целевого уровня МК в группе, получающей фебуксостат, удалось добиться в среднем на 1 мес раньше, чем в группе, леченной аллопуринолом [9].

В исследовании М.А. Becker и соавт. [10] более 80% пациентов, принимавших фебуксостат, достигли целевого уровня МК в сыворотке крови. Таким образом, появление фебуксостата в перечне урат-снижающих средств существенно расширило возможности таргетного подхода к терапии подагры [11].

Кроме того, в последнее время появляются данные о противовоспалительном действии иКСО. G. Нao и соавт. [12] изучали влияние фебуксостата на сывороточные цитокины ИЛ1, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, ФНО α и циклооксигеназу 2 (ЦОГ2) у больных подагрой. Регистрировали изменения уровня цитокинов, ассоциированных с воспалением, через 3 мес после лечения в двух группах, получавших аллопуринол или фебуксостат. Выявлено, что уровень ИЛ1, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8 через 3 мес после лечения в группе фебуксостата был значительно ниже, чем в группе аллопуринола. Можно предположить, что фебуксостат позитивно влияет на воспалительные реакции в организме. Кроме того, сопоставление показателей ЦОГ2 до и после лечения в двух группах показало, что значения ЦОГ2 в группе фебуксостата после лечения были ниже, чем до лечения и чем в группе аллопуринола после лечения. Подразумевается, что фебуксостат может выборочно заблокировать продукцию ЦОГ2, уменьшая местные воспалительные реакции, клинические симптомы и вероятность рецидивов у пациентов с подагрой.

Почки

Последние клинические исследования показали защитное действие иКСО при хронических заболеваниях почек, хотя его основные механизмы остаются неясными. У больных с хронической болезнью почек (ХБП) часто встречается ГУ. Важную роль при этом, по-видимому, играет оксидативный стресс, который влияет на метаболизм пуринов при ХБП. В проспективном исследовании В. Gondouin и соавт. [13] проанализирована связь между наличием веществ, участвующих в окислительно-восстановительном балансе, обмене пуринов и сердечно-сосудистых событиях у пациентов с ХБП III–V стадий или находящихся на гемодиализе. Активность КСО отрицательно коррелировала с уровнем супероксиддисмутазы (антиоксидантный фермент) и положительно — с концентрацией малонового диальдегида (маркер оксидативного стресса). Интересно, что именно активность КСО была независимым предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП, причем безотносительно к уровню МК. Это подчеркивает возможную роль КСО в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП и позволяет предположить, что положительное влияние иКСО на ХБП может быть связано со снижением оксидативного стресса. Эти гипотезы подтверждаются в исследовании Т. Eleftheriadis и соавт. [14], которые установили, что иКСО могут предотвратить или замедлить развитие ХБП даже при отсутствии ГУ.

Интересные результаты получены при изучении эффектов фебуксостата у больных с IgA-нефропатией. На фоне местного хронического воспаления возникают повреждение клубочков и нарушение почечной функции: примерно у 30% пациентов в течение 20 лет после установления диагноза констатируют терминальную стадию почечной недоста-

точности, и в настоящее время возможно лишь замедление прогрессирования IgA-нефропатии [15–18].

М.К. Inoue и соавт. [19] впервые продемонстрировали, что иКСО фебуксостат оказывает мощное противовоспалительное действие, подавляя повышенную активность воспалительных цитокинов и хемокинов в почках у мышей с моделью IgA-нефропатии. Нephропротективное влияние фебуксостата проявлялось в уменьшении признаков гломерулярного склероза и уровня креатинина. Необходимы клинические исследования, которые позволят определить, будут ли благоприятные эффекты, полученные в модели IgA-нефропатии у грызунов, наблюдаться у человека.

Предполагается, что распространенность ГУ увеличивается параллельно со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что отмечается у 40–60% пациентов с ХБП I–III стадий и у 70% пациентов с ХБП IV–V стадий. Возможно, контроль ГУ способен замедлить прогрессирование ХБП. В 6-месячном проспективном наблюдательном исследовании эффективности фебуксостата при асимптоматической ГУ (уровень сывороточной МК >420 мкмоль/л), в котором участвовали 53 пациента с ХБП IIIA–VD стадий (в том числе и находящиеся на диализе), показано снижение уровня МК и увеличение СКФ (с 50,3 до 53,3 мл/мин). Изменения СКФ у пациентов, находящихся на гемодиализе, не отмечено. У 5 (9,4%) из 53 пациентов была ХБП IIIA стадии, у 9 (16,9%) — IIIB стадии и еще у 9 (16,9%) — IV стадии (16,9%), гемодиализ получали 30 (56,6%) больных. До начала терапии фебуксостатом средний уровень МК составлял 8,6 мг/дл, на фоне лечения этим препаратом — 5,10 мг/дл ($p=0,001$). Отмечалось также снижение артериального давления (АД) после начала применения фебуксостата у пациентов со всеми стадиями ХБП. Авторы полагают, что улучшение функции почек во всех случаях додиализной ХБП может свидетельствовать об эндотелиальной дисфункции, связанной с ГУ [20].

Сердечно-сосудистая система

Есть мнение, что не только уровень МК, но и КСО имеет значение в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), синтезируя свободные радикалы кислорода, подавляющие синтез оксида азота и приводящие к повреждению эндотелия [21]. L.E. Scheepers и соавт. [22] в 2016 г. провели проспективное исследование (2500 европейцев), в котором оценивали генные варианты КСО и связь вариантов гена КОР с изменениями пульсового давления и среднего АД во времени, а также частоту возникновения артериальной гипертензии (АГ). Было определено три минорных аллели, связанных с повышенным риском АГ. По сравнению с минорными носителями аллелей пульсовое давление увеличилось в среднем на 2 мм рт. ст. у носителей аллелей rs11904439 ($p=0,01$), в то время как среднее АД — на 1 мм рт. ст.

В 2017 г. та же группа авторов провела другое исследование, в котором предположили, что при увеличении синтеза МК с участием КОР повышается АД и развивается АГ вследствие окислительного стресса, снижения доступности оксида азота и эндотелиальной дисфункции. Активность КСО оценивалась по отношению к уровню МК. У 2769 добровольцев (48,3% мужчин; средний возраст 40,7 года), случайно набранных из европейских популяций, было проведено генотипирование SNPs (однонуклеотидные полиморфизмы) КОР, а также измерение АД (медиана наблюде-

ния 8,8 года). Результаты этой работы свидетельствуют о том, что вариации уровня МК, отраженные генетическими мутациями КОР, могут быть предиктором повышения АД и риска развития АГ и показывают достоверную связь КСО с АГ [22–23].

В метаанализе Р. Higgins и соавт. [21] показано, что ингибирование КСО уменьшает оксидативное поражение сосудов. Кроме того, иКСО снижают уровень МК, также являющийся фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, ингибирование КСО оказывает двойной эффект в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Однако необходимо тщательно оценивать сердечно-сосудистую безопасность применяемых препаратов [7, 24–25]. Основным требованием должна быть максимальная осторожность при назначении фебуксостата пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском, что обозначено в инструкции по его применению: использование препарата не рекомендуется у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью. До проведения плацебо-контролируемых исследований влияния фебуксостата на больший риск сердечно-сосудистой и общей смертности нет оснований считать, что препарат может быть опасным [26], так как имеющиеся данные показывают возможность уменьшения смертности при снижении уровня МК ниже целевого [27].

Вероятно, КСО участвует в прогрессировании атеросклероза посредством генерации АФК. Выявлено повышение уровня КСО и МК в атеросклеротических бляшках по сравнению с их содержанием в неатеросклеротических сонных артериях, что указывает на возможное влияние иКСО на течение атеросклероза. По данным J. Nomura и соавт. [28], фебуксостат уменьшал признаки экспериментального атерогенеза у мышей *in vivo*. В этом исследовании было установлено, что развитие атеромы в аорте сопровождается инфильтрацией макрофагов и локализуется в зонах повышенной активности КСО. Снижение продукции КСО при использовании фебуксостата ослабляло не только гистологические проявления атеросклероза, но и выработку провоспалительных медиаторов в аорте. Кристаллы МК активируют NLRP3-воспаление через АФК-зависимые механизмы. В макрофагах, подвергшихся воздействию кристаллов холестерина, была выявлено повышение активности КСО, а также внутриклеточной концентрации МК и АФК, а фебуксостат ингибировал продукцию ИЛ1 β . Было обнаружено, что КСО является основным источником АФК в макрофагах, и его генерация приводит не только к высвобождению ИЛ1 β , но и к секреции ИЛ1 α , ИЛ6 и моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP1). Эти результаты были воспроизведены *in vivo*: в атероматозных бляшках выявлено повышение уровня КСО, АФК и воспалительных цитокинов. Наблюдалось ослабление проявлений и атеросклероза, и воспаления у мышей, находившихся на диете с высоким содержанием холестерина и получавших фебуксостат по 2,5 мг/кг в день в течение 12 нед с питьевой водой; отмечено также значительное снижение активности КСО в плазме через 12 нед по сравнению с таковой у мышей, получавших только диету с высоким содержанием холестерина. Гистологически как в целом в аорте, так и в поперечном сечении аортального синуса были обнаружены участки с О-положительным повреждением масляного красного, ко-

торые были значительно меньше у мышей, получавших фебуксостат, по сравнению с группой плацебо. Эти результаты показывают, что ингибирование КСО фебуксостатом ослабляло образование бляшек, но не инфильтрацию макрофагов у мышей. При этом фебуксостат не влиял на уровень сывороточных липидов у мышей, и это подтверждает, что эффекты препарата были связаны с ингибированием КСО. Можно сделать заключение, что КСО играет фундаментальную роль в развитии воспаления, связанного с атеросклерозом, посредством накопления внутриклеточных АФК в макрофагах, но, вероятно, не влияет на липидный обмен. Как *in vivo*, так и *in vitro* ингибирование КСО подавляет каспазо-1-зависимое и каспазо-1-независимое высвобождение провоспалительных цитокинов. *In vitro* кристаллы холестерина индуцировали высвобождение MCP1, ИЛ1 α и ИЛ6 из макрофагов. Секретция ИЛ6 не зависела от каспазы 1, тогда как индукция ИЛ1 α и MCP1 частично была с ней связана. *In vivo* уровень MCP1 снижался, когда животные получали фебуксостат. Вероятно, фебуксостат, а также акцепторы АФК действуют как на каспазо-1-зависимые, так и на каспазо-1-независимые пути высвобождения цитокинов. Для выявления основных механизмов вовлечения КСО в каспазо-1-зависимые и каспазо-1-независимые пути необходимы дальнейшие исследования [28].

Показаны важная роль активных форм кислорода (АФК) также в стимуляции фиброза предсердной ткани и возможная роль иКСО в подавлении ремоделирования предсердий. Так, при фибрилляции предсердий (ФП) интерстициальный фиброз предсердий способствует возникновению аритмогенного субстрата посредством разрушения электрических связей между миоцитами предсердий. В результате скорость проводимости стимуляции предсердий уменьшается, что вызывает появление множественного случайного повторного входа волн из-за укорочения длины волны возвратного контура. На модели быстрой стимуляции предсердий при ФП у собак продемонстрировано увеличение продукции АФК наряду с электрическим и структурным ремоделированием. Т. Yoshizawa и соавт. [29] выясняли, могут ли антиоксиданты подавлять предсердное ремоделирование при ФП у собак. Было оценено влияние фебуксостата и чистого антиоксиданта на ремоделирование предсердий. ФП воспроизводили путем 3-недельной быстрой предсердной стимуляции (400 ударов в минуту) у 13 собак, разделенных на три группы: группа стимуляции + фебуксостат (n=5); кардиостимуляция без введения лекарств (контрольная группа; n=5) и группа без кардиостимуляции (n=3). Электрофизиологические исследования проводили в первых двух группах каждую неделю. Для оценки фиброза тканей предсердий использовали иммунофлюоресцентное окрашивание фибронектина азаном. Укорочение рефрактерного периода и увеличение индуцируемой ФП наблюдались в контрольной группе, но эти изменения были подавлены в группе стимуляции + фебуксостат (p=0,05). В контрольной группе выявлено увеличение фиброза, проявления которого достоверно уменьшились в группе фебуксостата. При окрашивании азаном в контрольной группе отмечено увеличение окислительного стресса, который был нивелирован в группе, получавшей фебуксостат. В контрольной группе наблюдалась также экспрессия фибронектина, которая была снижена в группе стимуляции + фебуксостат. Таким образом, высказано предположение, что антиоксидантный эффект, связан-

ный с ингибированием КСО, может способствовать торможению новых проявлений ФП у собак.

М. Kondo и соавт. [30] установили, что ингибирование КСО в макрофагах мышей при использовании фебуксостата приводит к подавлению индуцированного ангиотензином II (АП II) аортального фиброза. Для стимулирования процесса ремоделирования сосудов мышам в течение 2 нед вводили подкожно АП II. Одна группа мышей получала фебуксостат ежедневно во время инфузии АТ. Фиброз аорты оценивали по окраске Elastica по Ван-Гизону. Иммуноокрашивание показало, что АП II-индуцированная инфильтрация макрофагов в аорте, как правило, уменьшалась под влиянием фебуксостата. Причем этот процесс наблюдался именно в макрофагах, а не в фибробластах, так как КСО в основном была локализована в макрофагах. Экспрессия мРНК трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) отмечена в аорте только в группе АП II и не выявлена в группе фебуксостата. Активность КСО наблюдалась только при стимуляции АП II, но не обнаружена в группе фебуксостата. Препарат уменьшал степень аортального фиброза, вызванного АП II, путем подавления синтеза TGF $\beta 1$ макрофагами.

Сможет ли ингибирование КСО снижать риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким или даже нормальным уровнем МК, покажут дальнейшие исследования, часть из которых уже начата [31–32].

Неалкогольная жировая болезнь печени

Метаболический синдром (МС), в том числе неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), включающая в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени, может быть связана с ГУ и спровоцированным ею окислительным стрессом с участием КСО. Накопление продуктов окислительного стресса и воспалительных цитокинов приводит к развитию фиброза и повышению уровня липидов. Недавние исследования показали терапевтическое или профилактическое влияние иКСО на течение атеросклероза и НАЖБП, которые ранее не считались связанными с ГУ [33]. Однако пока неясно, является повышенный уровень МК причиной или следствием развития НАЖБП [34–37]. Исследование, проведенное в Японии Y. Nakatsu и соавт. [38], демонстрирует, что фебуксостат предотвращает развитие НАЖБП независимо от нормализации нарушенного углеводного обмена или массы тела. Мыши, у которых был искусственно вызван стеатогепатоз, были разделены на две группы в зависимости от уровня МК: у мышей с ГУ, получавших фебуксостат, отмечалось снижение окислительного стресса и апоптоза, что приводило к замедлению развития фиброза печени.

Профилактика синдрома лизиса опухоли у детей с гематологическими злокачественными новообразованиями

Применение химиотерапии способствует быстрому разрыву неоплазированных клеток, однако нередко сопровождается крайне опасным осложнением — синдромом лизиса опухоли (СЛО). СЛО характеризуется рядом метаболических расстройств, вызванных массивным высвобождением в кровотоке клеточных компонентов (нуклеиновые кислоты, белки, фосфор и калий) вследствие быстрого лизиса, что может привести к ГУ, гиперкалиемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии и уремии. Кристаллизация МК или фосфата кальция в почечных канальцах может нарушить функцию

почек и вызвать острую почечную недостаточность и даже смерть [39]. Назначение иКСО включено в клинические рекомендации по профилактике и лечению СЛО и позволяет значительно уменьшить число пациентов с этим грозным осложнением. Фебуксостат заметно уменьшал сывороточный уровень МК у детей с гематологическими злокачественными новообразованиями. По данным ретроспективного анализа, у 45 таких пациентов, получавших фебуксостат (10 мг/сут; $n=20$) или аллопуринол (300 мг/м²/сут; $n=25$) для профилактики СЛО, уже в первые 2 дня лечения фебуксостатом наблюдалось достоверное снижение уровня МК в сыроворотке (с $6,6\pm 3,8$ до $4,5\pm 2,8$ мг/дл) и креатинина (с $0,98\pm 0,85$ до $0,51\pm 0,26$ ммоль/л; $p=0,010$) [40].

Сепсис

При сепсисе происходит активация КСО, что приводит к образованию МК и АФК. М. Ramos и соавт. [41] изучали действие иКСО у крыс, стимулированных липополисахаридом (10 мг/кг внутривенно), который вводили сразу после аллопуринола (2 мг/кг) или фебуксостата (1 мг/кг) каждые 24 ч в течение 3 дней. Липополисахарид вызывал эндотоксемию и синдром системного воспалительного ответа. Введение липосахарида сразу после аллопуринола усиливало септический шок и сопровождалось повышенной смертностью, нарушением функции почек, а также более высокими значениями АФК и провоспалительных ИЛ. Напротив, у животных, получавших фебуксостат, повреждения системы, регулирующей сепсис, не наблюдалось, вероятно, в отличие от аллопуринола, этот препарат не стимулировал метаболические события. Фебуксостат, выделяющийся из организма печенью и почками, не усугублял септический шок и почечную недостаточность. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения роли как КСО, так и иКСО в патогенезе септического шока с почечной недостаточностью.

Повреждение легких, индуцированное паракватом (быстро действующий гербицид)

Индуцированное паракватом (1,1'-диметил-4,4'-бипиридиний дихлорид; быстро действующий гербицид) повреждение легких характеризуется усиленным окислительным стрессом и воспалением, экспрессией гена *HMGB1*, экспрессией белков *PI3K/Akt* и *I-catenin*. Паракват-индуцированное повреждение легких характеризуется альвеолитом, отеком, воспалительной инфильтрацией клеток и отложением коллагена. Интересно, что паракват повышает уровень МК в сыроворотке крови у людей, в то время как подавление активности КСО ослабляет цитотоксичность, индуцированную этим гербицидом, в культивируемых эндотелиальных клетках. В исследовании М. Ahmed и соавт. [42] применение фебуксостата оказывало защитное действие в отношении оксидативного стресса, вызванного паракватом в ткани легких крыс, что продемонстрировало новые эффекты иКСО.

Можно предположить, что подавление активности КСО фебуксостатом в данном исследовании препятствовало накоплению паракват-индуцированного супероксидного радикала и нормализовало уровень супероксиддисмутазы, ингибировало перекисное окисление липидов и повышало общую антиоксидантную способность. Это, в свою очередь, привело к подавлению вызванного окислительным стрессом воспаления и фиброза [43].

Митохондриальная болезнь

«Митохондриальная болезнь» (МБ) — общий термин для обозначения заболеваний, вызванных мутациями генов, связанных с митохондриальными функциями [44]. Клинические симптомы МБ широко распространены и включают поражение ЦНС, скелетных мышц, сердечно-сосудистой системы, потерю слуха и/или сахарный диабет. Большинство этих нарушений являются вторичными по отношению к дефектам синтеза АТФ, хотя могут быть связаны и с другими факторами, такими как АФК. Одновременный прием фебуксостата и инозина (пуриновый нуклеозид) способствует повышению уровня как гипоксантина, так и АТФ в периферической крови. [45].

N. Kamatani и соавт. [46] опубликовали предварительные данные лечения 2 пациентов с МБ: один из них страдал митохондриальной кардиомиопатией, а другой — митохондриальным сахарным диабетом. Пациенты принимали од-

новременно фебуксостат и инозин. Наблюдался благоприятный результат лечения: у первого пациента на 31% уменьшился уровень мозгового натрийуретического пептида (специфический маркер сердечной недостаточности), а у второго в 3,1 раза улучшился инсулиногенный индекс. Эти данные позволяют предположить, что одновременное применение фебуксостата и инозина или препарата, содержащего оба соединения, эффективно и безопасно при МБ.

Заключение

КСО изучается более 100 лет, но мы только начинаем понимать сложность взаимодействия между важнейшими микробиологическими факторами и генерацией активных продуктов с участием этого фермента. Постепенно появляются новые данные о роли КСО в адаптивных реакциях, оценка которых требует проведения дальнейших исследований [47].

ЛИТЕРАТУРА

- Kratzer JT, Lanaspas MA, Murphy MN, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Mar 11;111(10):3763-8. doi: 10.1073/pnas.1320393111. Epub 2014 Feb 18.
- Dhiman R, Sharma S, Singh G, et al. Design and synthesis of aza-flavones as a new class of xanthine oxidase inhibitors. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2013 Jan;346(1):7-16. doi: 10.1002/ardp.201200296. Epub 2012 Oct 18.
- Nepali K, Agarwal A, Sapra S, et al. N-(1,3-Diaryl-3-oxopropyl)-amides as a new template for xanthine oxidase inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2011 Sep 15;19(18):5569-76. doi: 10.1016/j.bmc.2011.07.039. Epub 2011 Jul 26.
- Lin S, Zhang G, Pan J, Gong D. Deciphering the inhibitory mechanism of genistein on xanthine oxidase in vitro. *J Photochem Photobiol B*. 2015 Dec;153:463-72. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2015.10.022. Epub 2015 Nov 11.
- Radi R, Rubbo H, Bush K, et al. Xanthine oxidase binding to glycosaminoglycans: kinetics and superoxide dismutase interactions of immobilized xanthine oxidase-heparin complexes. *Arch Biochem Biophys*. 1997 Mar 1;339(1):125-35.
- Ojha R, Singh J, Ojha A, et al. An updated patent review: xanthine oxidase inhibitors for the treatment of hyperuricemia and gout (2011-2015). *Expert Opin Ther Pat*. 2017 Mar;27(3):311-345. doi: 10.1080/13543776.2017.1261111. Epub 2016 Nov 28.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
- Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Feb;48(2):188-94. doi: 10.1093/rheumatology/ken457.
- Singh JA, Akhras KS, Shiozawa A. Comparative effectiveness of urate lowering with febuxostat versus allopurinol in gout: analyses from large U.S. managed care cohort. *Arthritis Res Ther*. 2015 May 12;17:120. doi: 10.1186/s13075-015-0624-3.
- Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1273-82. doi: 10.3899/jrheum.080814. Epub 2009 Mar 13.
- Kiltz U, Smolen J, Bardin T, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Apr;76(4):632-638. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209467. Epub 2016 Sep 22.
- Hao G, Duan W, Sun J, et al. Effects of febuxostat on serum cytokines IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α and COX-2. *Exp Ther Med*. 2019 Jan;17(1):812-816. doi: 10.3892/etm.2018.6972. Epub 2018 Nov 15.
- Gondouin B, Jourde-Chiche N, Sallee M, et al. Plasma Xanthine Oxidase Activity Is Predictive of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease, Independently of Uric Acid Levels. *Nephron*. 2015;131(3):167-74. doi: 10.1159/000441091. Epub 2015 Oct 2.
- Eleftheriadis T, Pissas G, Liakopoulos V, et al. Xanthine oxidase inhibitors may prevent or slow chronic kidney disease even in the absence of hyperuricemia. *Kidney Int*. 2018 Oct;94(4):830-831. doi: 10.1016/j.kint.2018.06.019.
- Vogt L, Waanders F, Boomsma F, et al. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol*. 2008 May;19(5):999-1007. doi: 10.1681/ASN.2007060693. Epub 2008 Feb 13.
- Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2011 Jul 26;343:d4366. doi: 10.1136/bmj.d4366.
- Cheng J, Zhang X, Tian J, et al. Combination therapy an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for IgA nephropathy: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2012 Oct;66(10):917-23. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02970.x.
- Lv J, Xu D, Perkovic V, et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jun;23(6):1108-16. doi: 10.1681/ASN.2011111112. Epub 2012 Apr 26.
- Inoue MK, Yamamotoya T, Nakatsu Y, et al. The Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat Suppresses the Progression of IgA Nephropathy, Possibly via Its Anti-Inflammatory and Anti-Fibrotic Effects in the gddY Mouse Model. *Int J Mol Sci*. 2018 Dec 10;19(12). pii: E3967. doi: 10.3390/ijms19123967.
- Sarvepalli PS, Fatima M, Quadri AK, et al. Study of therapeutic efficacy of febuxostat in chronic kidney disease stage IIIA to stage VD. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018 Sep-Oct;29(5):1050-1056. doi: 10.4103/1319-2442.243953.
- Higgins P, Dawson J, Lees KR, et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2012 Aug;30(4):217-26. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x. Epub 2011 Jun 12.
- Scheepers LE, Wei FF, Stolarz-Skrzypek K, et al. Xanthine oxidase gene variants and their association with blood pressure and incident hypertension: a population study. *J Hypertens*. 2016 Nov;34(11):2147-54. doi: 10.1097/HJH.0000000000001077.

23. Scheepers LE, Boonen A, Pijnenburg W, et al. Associations of plasma uric acid and purine metabolites with blood pressure in children: the KOALA Birth Cohort Study. *J Hypertens*. 2017 May;35(5):982-993. doi: 10.1097/HJH.0000000000001270.
24. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772.
25. Sivera F, Andres M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):328-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203325. Epub 2013 Jul 18.
26. Елисеев МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. Современная ревматология. 2018;12(4):42-6. [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. Analiz issledovaniya CARES. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2018; 12(4):42-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46.
27. Perez-Ruiz F. Failure to Reach Serum Urate Target Is Associated with Elevated Mortality in Gout. *Arthritis Rheum*. 2018; 70(Suppl 9):954-5.
28. Nomura J, Busso N, Ives A, et al. Xanthine Oxidase Inhibition by Febuxostat Attenuates Experimental Atherosclerosis in Mice. *Sci Rep*. 2014 Apr 1;4:4554. doi: 10.1038/srep04554.
29. Yoshizawa T, Niwano S, Niwano H, et al. Antiremodeling Effect of Xanthine Oxidase Inhibition in a Canine Model of Atrial Fibrillation. *Int Heart J*. 2018 Sep 26;59(5): 1077-1085. doi: 10.1536/ihj.17-391. Epub 2018 Aug 29.
30. Kondo M, Imanishi M, Fukushima K, et al. Xanthine Oxidase Inhibition by Febuxostat in Macrophages Suppresses Angiotensin II-Induced Aortic Fibrosis. *Am J Hypertens*. 2019 Feb 12;32(3):249-256. doi: 10.1093/ajh/hpy157.
31. Kojima S, Matsui K, Ogawa H, et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study (FREED) investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of a study to evaluate the effect of febuxostat in preventing cerebral, cardiovascular, and renal events in patients with hyperuricemia. *J Cardiol*. 2017 Jan;69(1):169-175. doi: 10.1016/j.jicc.2016.02.015. Epub 2016 Apr 20.
32. MacDonald TM, Ford I, Nuki G, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*. 2014 Jul 10;4(7):e005354. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005354.
33. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Mar;25(2):210-6. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835d951e.
34. Xu C, Yu C, Xu L, et al. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic fatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS One*. 2010 Jul 14;5(7):e11578. doi: 10.1371/journal.pone.0011578.
35. Ryu S, Chang Y, Kim SG, et al. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism*. 2011 Jun;60(6):860-6. doi: 10.1016/j.metabol.2010.08.005. Epub 2010 Sep 21.
36. Li Y, Xu C, Yu C, et al. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *J Hepatol*. 2009 May;50(5):1029-34. doi: 10.1016/j.jhep.2008.11.021. Epub 2009 Jan 9.
37. Afzali A, Weiss NS, Boyko EJ, et al. Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States. *Hepatology*. 2010 Aug;52(2):578-89. doi: 10.1002/hep.23717.
38. Nakatsu Y, Seno Y, Kushiya A, et al. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses development of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 Jul 1; 309(1):G42-51. doi: 10.1152/ajpgi.00443.2014. Epub 2015 May 21.
39. Новичкова ГА, Птушкин ВВ, Румянцев АГ. Клинические рекомендации по профилактике и лечению синдрома лизиса опухоли у детей и подростков. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2014;(1):37-50. [Novichkova GA, Ptushkin VV, Rumyantsev AG. Clinical guidelines for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children and adolescents. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii*. 2014;(1):37-50. (In Russ.)]. doi: 10.17650/2311-1267-2014-0-1-37-50.
40. Kishimoto K, Kobayashi R, Hori D, et al. Febuxostat as a Prophylaxis for Tumor Lysis Syndrome in Children with Hematological Malignancies. *Anticancer Res*. 2017 Oct; 37(10):5845-5849. doi: 10.21873/anticancer.12028.
41. Ramos MFP, Monteiro de Barros ADCM, Razvickas CV, et al. Xanthine oxidase inhibitors and sepsis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018 Jan-Dec;32:2058738418772210. doi: 10.1177/2058738418772210.
42. Ahmed MAE, Morsy EM, Ahmed AA. Protective effects of febuxostat against paraquat-induced lung toxicity in rats: Impact on RAGE/PI3K/Akt pathway and downstream inflammatory cascades. *Life Sci*. 2019 Feb 3. pii: S0024-3205(19)30085-2. doi: 10.1016/j.lfs.2019.02.007. [Epub ahead of print].
43. Morbini P, Villa C, Campo I, Zorzetto M, et al. The receptor for advanced glycation end products and its ligands: a new inflammatory pathway in lung disease? *Mod Pathol*. 2006 Nov; 19(11):1437-45. Epub 2006 Aug 25.
44. Chinnery PF. Mitochondrial disease in adults: what's old and what's new? *EMBO Mol Med*. 2015 Dec;7(12):1503-12. doi: 10.15252/emmm.201505079.
45. Kamatani N, Hashimoto M, Sakurai K, et al. Clinical studies on changes in purine compounds in blood and urine by the simultaneous administration of febuxostat and inosine, or by single administration of each. *Gout Nucl Acid Metab*. 2017;41:171-81.
46. Kamatani N, Kushiya A, Toyo-Oka L, Toyo-Oka T. Treatment of two mitochondrial disease patients with a combination of febuxostat and inosine that enhances cellular ATP. *J Hum Genet*. 2019 Apr;64(4):351-353. doi: 10.1038/s10038-018-0558-0. Epub 2019 Jan 10.
47. Cantu-Medellin N, Kelley EE. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reactive species generation: A process in critical need of reevaluation. *Redox Biol*. 2013 Jun 10;1:353-8. doi: 10.1016/j.redox.2013.05.002.

Поступила 3.03.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.