

УДК 616.1/4+616.7

**ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РОЗВИТКУ ГІПЕРУРИКЕМІЇ: ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД****Полстяной А.О.**

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

У статті розглянуті сучасні аспекти про поширеність і вплив генетичних факторів на виникнення гіперурикемії. Проаналізовано питання філогенетично обумовлених передумов високого ризику розвитку гіперурикемії у людини, як біологічного виду. порушені питання про роль генетично детермінованих порушень уратних транспортерів і пов'язаних з ними змін виділення уратів в ниркових каналцях в процесі розвитку даного стану. Розглянуто етногеографічні передумови її виникнення.

**Ключові слова:** гіперурикемія, сечова кислота, пурини, генетичні фактори, спадковість.

**Постановка проблеми.** Гіперурикемія (ГУЕ) являє собою підвищену, щодо середньостатистичної норми, концентрацію сечової кислоти в плазмі крові людини, де вона знаходиться в формі вільного урата натрію [9; 13; 19]. За результатами численних міжнародних досліджень частота ГУЕ серед населення різних країн світу складає серед чоловіків і жінок відповідно: країни Євросоюзу – 12,1% і 2,3%, США – 21,6% і 5,8%, Росія – 19,6% і 3,8%, Японія – 34,5% і 11,6% [6; 13]. На території України поширеність ГУЕ становить в межах 15–20% [17]. При цьому, так звана «безсимптомна» ГУЕ, поширена значно ширше [17; 21], і її частота в світі за результатами різних досліджень становить від 10% до 38,7% [6]. ГУЕ є провідним базовим патогенетичним механізмом і основним фактором ризику розвитку подагри ГУЕ [13; 16; 18; 19]. При цьому слід відзначити, що генетичні чинники грають важливу роль в патогенезі ГУЕ [20]. Успадкованість концентрації сечової кислоти, передбачає, що генетичні варіації можуть впливати на її показники через регуляцію синтезу, реабсорбції і екскреції [20]. Частота ГУЕ серед населення в світі має тенденцію до збільшення, проте, механізми, що пояснюють зв'язок з усіма генетичними передумови її виникнення, до кінця не визначені.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Аналіз останніх літературних публікацій (Dehghan et al., 2008; Woodward et al., 2010, 2011; Фадеева, 2012) показує, що існуючі в даний час уявлення про генетичні фактори виникнення ГУЕ все ще знаходяться на стадії формування і з кожним новим дослідженням поповнюються новими даними.

**Цілі статті.** Узагальнити дані літературних джерел щодо генетичних факторів, що призводять до розвитку ГУЕ, а також проаналізувати питання філогенетично обумовлених передумов

високого ризику ГУЕ у людини, як біологічного виду.

**Виклад основного матеріалу.** Сечова кислота (СК), або 2,6,8-триок-сіпурін є кінцевим продуктом обміну пуринових основ у людини і утворюється переважно в печінці за участю ферменту ксантиноксидази. Її джерелами є аденін і гуанін – складові частини нуклеїнових кислот (як ендогенних, так і меншій мірі тих, що надходять разом з їжею), а також пуринові нуклеозиди, з яких утворені АТФ, і аналогічні їй сполуки. СК знаходиться в сироватці крові в двох формах: вільній (більш 3/4) і зв'язаній з білками [18]. Її сумарні запаси в організмі людини складають в нормі близько 1000 мг при швидкості їх відновлення в межах 400–650 мг за добу. Нормальний кліренс СК становить 9 мл/хв. [19]. СК повністю фільтрується в ниркових клубочках, реабсорбується в проксимальних каналцях, а потім до 50% її секретується в дистальних відділах нефронів, при цьому ступінь секреції залежить від концентрації СК в крові. Метаболізм СК забезпечується в першу чергу ферментними механізмами, завдяки яким досягається і підтримується баланс між процесами її продукцією і виведення. У нормі приблизно 70% СК елімінується нирками, а інші 30% – піддаються розщепленню до аміаку і вуглекислого газу в травному тракті за участю кишкової бактеріальної флори. Слід зазначити, що СК характеризується слабким рівнем дисоціації, і при концентрації більше 450 мкмоль/л урати починають формувати кристали [13]. Верхня межа СК в сироватці крові у здорової людини в нормі становить: у дітей до 14 років 120–320 мкмоль/л, у жінок 150–360 мкмоль/л (6 мг/дл), у чоловіків 210–400 мкмоль/л (6,8 мг/дл) [2; 16; 19]. Концентрацію СК вище цих показників прийнято розцінювати як ГУЕ, яка в тому числі є фактором ризику розвитку подагри, будучи при цьому од-

ночасно одним з її основних діагностичних критеріїв [2; 16; 17; 18; 22]. Починаючи з 2006 року в своїх рекомендаціях з діагностики подагри Європейська протиревматична ліга (EULAR) пропонує оцінювати концентрацію СК в крові понад 360 мкмоль/л як ГУЕ [19].

Початково фізіологічно низькі рівні концентрації СК в крові у жінок, що знаходяться в репродуктивному віці пояснюються безпосереднім впливом естрогенів на процеси каналцевої екскреції уратів, і пов'язане з ними збільшення їх ниркового кліренсу. При настанні менопаузи рівень СК в крові наближається або досягає такого показника у чоловіків відповідної вікової групи [13]. У чоловіків рівень СК залишається вельми постійним протягом усього життя. У дітей концентрація СК завжди нижче, ніж у дорослих, і під час пубертатного періоду вона підвищується, досягаючи значень дорослих [13].

Генетичні чинники грають важливу роль в патогенезі виникнення ГУЕ і регуляції рівнів СК [10; 20].

Людина, як біологічний вид, початково має високий ризик розвитку ГУЕ, причиною чого служать філогенетично зумовлені передумови. У всіх ссавців, за винятком представників групи вищих приматів (Simiiformes), включаючи людину, в печінці є активна форма уратоксидазі (уриказа) – ферменту, що відноситься до класу оксидоредуктаз, та є каталізатором процесів окислення СК з подальшим утворенням аллоксанової кислоти, сечовини і аллантаїну [5]. Останній є головним кінцевим продуктом обміну пуринів і виводиться нирками в складі сечі [12]. При цьому акцептором активних форм кисню (АФК) є аскорбінова кислота (АК). Мікрокількості СК реабсорбуються проксимальними каналцями нефронів.

У своєму філогенезу ранні примати мали здатність синтезувати АК, але цей процес припинився після виниклої мутації гена L-гулонолактоноксидаза мінус, що сталося за різними оцінками приблизно 35-55 млн. років тому. Потім, ймовірно близько 5-23 млн. років тому, за цією мутацією пішла мутація ген уратоксидазі (уриказа) мінус [7; 12]. В результаті цих мутацій катаболітом пуринів стала СК. За відсутності синтезування АК саме іони уратів стали основними акцепторами АФК, а вся СК, як і раніше, піддавалася реабсорбції [7]. Згодом сформувалися переносники, що почали виділяти в епітелії проксимальних каналців всю СК в сечу. Пізніше в філогенезі сформувався ще один етап постсекреторної реабсорбції СК [7; 12]. Ймовірно, втрата гена урикази у людини, як біологічного виду, відбувалася шляхом поступового його виключення. Відповідно до іншої теорії, мутація гена сталася, як компенсація відсутності синтезування АК і необхідності мати в міжклітинному середовищі гідрофільний загарбник АФК після вибівання синтезу АК (за принципом початкової доцільності) [8].

Первинна ГУЕ більшістю авторів характеризується як сімейно-генетична аномалія пуринового обміну, детермінована кількома генами [10; 19; 20]. Наслідуваність концентрації уратів сироватки крові становить 40-70%, передбачається, що генетичні варіації можуть впливати на рівні

СК через регуляцію її синтезу, реабсорбції і екскреції [3; 20]

Причини первинної генетично детермінованої ГУЕ можуть бути різними [6; 11; 19]:

- збільшення синтезу ендогенних пуринів, т.зв. метаболічний тип ГУЕ, що характеризується високою урікозуриєю при нормальному кліренсі СК;

- порушення виведення СК нирками (нирковий тип ГУЕ), обумовлений низьким кліренсом СК;

- поєднання обох причин (змішаний тип первинної ГУЕ, проявом якого є нормальна або знижена уратурія при нормальному кліренсі СК).

Велику роль у розвитку ГУЕ грають саме спадкові генетично детерміновані чинники. У дослідження останніх років була доведена важлива роль генетичних факторів у виникненні ГУЕ.

Більшість генів, асоційованих з рівнем СК або подагрою кодують протеїни, які залучені в систему ниркового транспорту уратів, наприклад, SLC2A9 і – добре відомі гени уратних транспортерів, що відповідають за їх реабсорбцію і екскрецію [14; 15]. Так, в дослідженні Reginato A. et al. (2012) було показано, що гени SLC2A9, SLC22A12, ABCG2, SLC17A1 пов'язані з розвитком ГУЕ шляхом кодування уратних транспортерів, що відповідають за рівень СК в крові [12]. Результати цих досліджень свідчать про тісний взаємозв'язок носійства гена SLC2A9 і концентрації СК в сироватці крові. Цей ген кодує собою переносник глюкози і фруктози, відомий як GLUT9, який є також високоспецифічним транспортером уратів в клітинах проксимальних ниркових каналців [3; 12]. GLUT-9 існує в двох ізоформах: 9a (розташований на базолатеральній мембрані, транспортує урати з клітин проксимальних каналців) і 9b (на апікальній мембрані, та транспортує урати в клітини проксимальних каналців), може бути частково інгібован урікозуричними агентами. Наявність глюкози або фруктози сприяє транспорту уратів даними рецепторами, які в кінцевому підсумку зумовлюють реабсорбцію уратів з проксимальних ниркових каналців. Зміни згаданих вище генів можуть збільшити ризик виникнення ГУЕ приблизно вдвічі [3; 20]. Наприклад, втрата через мутації функцій в генах SLC2A9 і SLC22A12 викликає спадкову ГУЕ, через зменшення поглинання і виділення уратів [3; 4].

У дослідженні Rule A.D. et al. було ідентифіковано 63 поліморфізма гена SLC2A9 за типом «заміни одиничного нуклеотиду» (SNP) у осіб білої раси і 53 SNP у афроамериканців. Найбільш статистично значущими були визнані rs11723439 і rs13113918. Значущими поліморфізму, пов'язаними з ГУЕ і важкої подагри є rs16890979 в європейській популяції і відповідно rs3733591 в китайській і японській популяціях. rs16890979 знаходиться в 8-му екзоні гена, призводить до заміни амінокислоти валіну на ізолейцин в 253-му положенні, асоційований з рівнем креатиніну і швидкістю клубочкової фільтрації [20].

Ген ABCG2 АТФ-зв'язуючого касетного транспортера (ABC) з групи G, локалізований в локусі MIM138900 на 4q22 хромосомі, кодує білок, відповідальний за резистентність до раку молочної залози (BCRP), який при цьому є транспортером уратів і різних дериватів пуринів, ксенобіотиків,

порфіринів. Секвенування гена ABCG2 виявило понад 80 різних варіацій природних послідовностей, деякі з них призводять до функціональних змін білків. rs2231142 варіант призводить до заміни амінокислоти глутаміну на лізин (Q141K), маючи сильну зв'язок з рівнем СК і подагрою в осіб чорної і білої рас. Поліморфізм гена асоційований з підвищенням сироваткових уратів, а Т-аллель асоційована з більш високим ступенем ГУЕ у чоловіків, тоді як rs16890979 варіант SLC2A9 був пов'язаний з більш високим рівнем СК у жінок [3; 20]. Серед інших факторів ризику ГУЕ також обговорюються генетичні детермінанти нефролітазу: ZNF365 на хромосомі 10q21-q22 та знов таки ген SLC2A9, що кодує URAT1, який відповідає за більшу частину реабсорбції СК у нирках [21]. Даний транспортер присутній тільки у людини.

Дві специфічні причини первинної ГУЕ – генетично обумовлена недостатність гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази і гіперактивність 5-фосфорибозил-1-пірофосфатсинтетази – зчеплені з Х-хромосою. Цим пояснюється той факт, що ГУЕ діагностується переважно у осіб чоловічої статі [18].

Гіперпродукція СК при первинній ГУЕ переважно викликана дефіцитом гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферази (ГГФТ), яка каталізує процеси реутилізації гуаніну і гіпоксантину. Повний дефіцит ГГФТ призводить до розвитку синдрому Леша-Найхена, який характеризується раннім і особливо важким перебігом подагри. Серед варіантів ювенільної спадкової подагри, що обумовлена ГУЕ, відомі форми, викликані мутацією каналцевого білка Тамма-Хорсфолла, ну-

клеарного печінкового фактора – RCAD-синдром (поєднання подагри та кістозної дисплазії нирок і інсулінонезалежного цукрового діабету) [1].

Існують етногеографічні фактори ризику виникнення ГУЕ. Так, особливо часто вона виникає серед корінного населення південних островів Тихого Океану (Сейшельські острови, Самоа, Філіппіни, Нова Зеландія та ін.), де її поширеність може досягати до 49,4% [4], що пов'язано не тільки з характером харчування (переважання морепродуктів з високим вмістом пуринів), алей й з генетично обумовленою низькою екскрецією уратів нирками [13].

**Висновки.** Таким чином, аналіз літературних даних свідчить про істотну варіабельності генетичних етіологічних факторів ГУЕ і її загальної поширеності в світі. Людина, як біологічний вид характеризується філогенетично зумовлени передумовами розвитку ГУЕ, що виражаються у виниклій в ході його еволюції мутації гена, що викликала відсутність в організмі уратоксидазі, що розщеплює СК. Генетичні причини розвитку ГУЕ різноманітні і включають в себе фактори, що обумовлюють надмірне освітою СК, зниженням її ниркової екскреції або поєднання цих факторів. Серед причин ГУЕ також слід відзначити дефекти генів, що відповідають за активність ферментів, що впливають як на синтез сечової кислоти (гіперпродукція), так і на її транспорт в нирках (гіпоекскреція). В даний час вивчаються гени, відповідальні за регуляцію рівнів СК. Вже відомо, що SLC2A9 і ABCG2 гени, що кодують ключові транспортери уратів, найбільш сильно асоційовані з ГУЕ і обумовленою нею подагрою.

## Список літератури:

1. Bingham C. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1 beta gene mutation / C. Bingham, S. Ellard, W. van't Hoff [et al.] // *Kidney International*. – 2003. – № 63. – P. 1645–1651.
2. Chizyński K. Hyperuricemia / K. Chizyński, M. Rózycka // *Polski Merkuriusz Lekarski*. – 2005. – Vol. 19 (113). – P. 693–696.
3. Dehghan A. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study / A. Dehghan, A. Köttgen, Q. Yang [et al.] // *Lancet*. – 2003. – № 372. – P. 1953–1961.
4. Enomoto, A. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels / A. Enomoto, H. Kimura, A. Chairoungdua [et al.] // *Nature*. – 2002. – № 417 (6887). – P. 447–452.
5. Friedman T. B. On the loss of uricolytic activity during primate evolution. Silencing of urate oxidase in a hominoid ancestor / T. B. Friedman, G. E. Polanco, J. C. Appold, J. E. Mayle // *Comparative Biochemistry and Physiology*. – Part B. – 1985. – № 81 (3). – P. 653–659.
6. Ismail S. Hyperuricemia and its related factors in urban population. Izmir, Turkey / S. Ismail, A. Servet, P. Betul [et al.] // *Rheumatology International*. – 2009. – № 29. – P. 869–874.
7. Johnson R. J. The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease / R. J. Johnson, E. A. Gaucher, Y. Y. Sautin [et al.] // *Medicine Hypothesis*. – 2008. – № 71 (1). – P. 22–31.
8. Lee C. C. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications / C. C. Lee, C. T. Caskey, X. W. Wu, D. M. Muzny // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1989. – № 86 (23). – P. 9412–9416.
9. McCarty D. J. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid / D. J. McCarty, J. L. Hollander // *Annals of Internal Medicine*. – 1961. – № 54. – P. 452–460.
10. Parsa A. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure / A. Parsa, E. Brown, R. W. Matthew et al. // *Kidney Int*. – 2012. – № 81. – P. 502–507.
11. Pittman J. R. Diagnosis and management of gout / J. R. Pittman, D. Pharm, M. H. Bross // *The American Family Physician*. – 1999. – № 59 (3). – P. 1799–1806.
12. Reginato A. M. The genetics of hyperuricaemia and gout / A. M. Reginato, D. B. Mount, I. Yang, H. K. Choi // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2012. – № 69. – P. 116–119.
13. Richette P. Gout / P. Richette, T. Bardin // *Lancet*. – 2010. – № 375 (9711). – P. 318–328.
14. Woodward O. M. ABCG2 transporters and disease / O. M. Woodward, M. Köttgen. // *The FEBS Journal*. – 2011. – № 278. – P. 3215–3225.
15. Woodward O. M. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout / O. M. Woodward, A. Köttgen, J. Coresh // *PNAS, Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2009. – № 106. – P. 10338–10342.

16. Барскова В. Г. Хроническая подагра: причины развития, клинические проявления, лечение / В. Г. Барскова // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 1. – С. 64–68.
17. Коваленко В. М. Національний підручник з ревматології / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба. – К. : Моріон, 2013. – 672 с.
18. Максудова А. Н. Подагра / А. Н. Максудова, И. Г. Салихов, Р. А. Хабиров. – М. : МЕДпресс информ, 2008. – 96 с.
19. Полстяной А. А. Современные представления о этиологии гиперурикемии, как патогенетического фактора развития подагры / А. А. Полстяной // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2016. – № 2. – С. 311–317.
20. Фадеева А. А. Роль полиморфизма SLC2A9 ABCG2 генов в возникновении гиперурикемии и подагры (обзор) / А. А. Фадеева, Л. Н. Пристула, О. С. Погорелова и др. // Georgian medical news. – 2012. – № 3 (252). – С. 79–83.
21. Шуба Н. М. Гиперурикемия – мультиморбидная патология в ревматологии / Н. М. Шуба // Украинский ревматологический журнал – 2013. – Т. 52, № 1. – С. 14–22.
22. Яременко О. Б. Подагра и гиперурикемия. Что нового? / О. Б. Яременко // Therapia. – 2013. – Т. 2, № 77. – С. 11–18.

**Полстяной А.А.**

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ:  
ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР**

**Аннотация**

В статье рассмотрены современные аспекты о распространенности и влиянии генетических факторах на возникновение гиперурикемии. Проанализированы вопросы филогенетически обусловленных предпосылок высокого риска развития гиперурикемии у человека, как биологического вида. Рассмотрены этногеографические факторы её возникновения. Затронуты вопросы о роли генетически детерминированных нарушений уратных транспортеров и связанных с ними изменений выделении уратов в почечных канальцах в процессе развития данного состояния.

**Ключевые слова:** гиперурикемия, мочева кислота, пурины, генетические факторы, наследственность.

**Polstyanoj A.A.**

Vasyl Karazin Kharkiv National University

**GENETIC FACTORS OF HYPERURICEMIA: A LITERARY REVIEW**

**Summary**

The article provides modern information about aspects of the prevalence and influence of genetic factors of hyperuricemia. Was analyzed the questions of phylogenetically conditioned preconditions of high risk of development of hyperuricemia in humans as a biological species. The article describes ethnogeographic factors of its origin are considered. In the article are considered the questions on the role of genetically determined violations of urate transporters and the associated changes in the release of urate in the renal tubules during the development of this state were touched upon.

**Keywords:** hyperuricemia, uric acid, purines, genetic factors, heredity.