

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-9

Мочевая кислота и психические расстройства

О.В. Желябина¹, М.С. Елисеев¹, Д.Н. Сосин², М.Е. Левин³¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия³ГКБ № 67, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В течение последних 100 лет наблюдается прогрессивный рост уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови у людей. Современные научные данные свидетельствуют, что эффекты гиперурикемии (ГУ) выходят за рамки классических проявлений подагры. Мочевая кислота обладает как оксидантными, так и антиоксидантными свойствами, что предопределяет ее разнонаправленное влияние на организм человека в целом. Высокие уровни МК в сыворотке могут быть признаком повышенного пуринергического обмена и сниженной передачи аденозина. В настоящее время имеются данные о влиянии всех компонентов пуринового обмена на психическую сферу. В статье обсуждается патогенетическая связь нарушений пуринового обмена с развитием психических расстройств и возможность рассмотрения ГК в качестве одной из мишеней для лекарственной терапии психических расстройств. Результаты исследований последних лет показывают, что аллопуринол может быть важным компонентом лекарственной терапии у пациентов с нарушениями психики. Доступность, хороший профиль безопасности также могут быть основанием для дальнейших исследований препарата в отношении перспектив его широкого практического применения у пациентов с психическими расстройствами и ГУ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мочевая кислота, психические расстройства, депрессия, аденозин, ксантиноксидаза, аллопуринол.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Желябина О.В., Елисеев М.С., Сосин Д.Н., Левин М.Е. Мочевая кислота и психические расстройства. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(7):460–466. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-9.

Uric acid and mental disorders

O.V. Zhelyabina¹, M.S. Eliseev¹, D.N. Sosin², M.E. Levin³¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation³City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Over the past 100 years, there has been a progressive increase in the level of serum uric acid (UA). Modern scientific data suggest that the impact of hyperuricemia (HU) goes beyond the classical gout manifestations. UA has both oxidant and antioxidant properties, which determines its multidirectional effect on the human body as a whole. High serum UA levels may be a sign of increased purine metabolism and decreased adenosine transmission. Currently, there is evidence concerning the impact of all purine metabolism components on the mental sphere. The article discusses the pathogenetic association of purine metabolism disorders with the mental disorders and the possibility of considering UA as one of the targets for drug therapy of mental disorders. The results of recent studies show that allopurinol can be an important drug therapy component in patients with mental disorders. Accessibility and a good safety profile can also be the basis for further drug studies regarding the prospects of its wide practical use in patients with mental disorders and HU.

KEYWORDS: uric acid, mental disorders, depression, adenosine, xanthine oxidase, allopurinol.

FOR CITATION: Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Sosin D.N., Levin M.E. Uric acid and mental disorders. Russian Medical Inquiry. 2023;7(7):460–466 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-9.

ВВЕДЕНИЕ

Исторически сложилось так, что в течение последних 100 лет наблюдается прогрессивный рост уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови у людей. Современные научные данные свидетельствуют, что эффекты гиперурикемии (ГУ), под которой понимают уровень МК в плазме выше 6,8 мг/дл (408 мкмоль/л) при физиологической температуре (37 °С) и нейтральном рН выходят за рамки классических проявлений подагры. Несомненно, имеет значение важность адаптации этого диапазона при различных заболеваниях. Например, уровень МК в сыворотке именно ниже 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) следует считать нормальным у пациентов с хронической ГУ и подагрой. И вероятно, это единственный уровень МК в сыворотке, действитель-

но предотвращающий образование МК и отложение ее кристаллов, обладающих выраженными провоспалительными свойствами [1, 2]. Биологически МК может обладать не только прооксидантными, но и антиоксидантными свойствами. Внеклеточная МК является одним из основных антиоксидантных продуктов у человека, ответственным примерно за 55% внеклеточной способности поглощать свободные радикалы антиоксидантов. Тогда как внутриклеточная МК выполняет только прооксидантное действие за счет активации никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы, а также за счет других механизмов, таких как снижение эндотелиального уровня антиоксиданта оксида азота, активация пероксинитрит-опосредованного окисления липидов или стимуляция провоспалитель-

ных биомаркеров. Этот факт, что повышенный уровень МК вызывает окислительный стресс, стимулирующий воспаление, способствует формированию гипотезы о применении уратснижающих препаратов не только при подагре, но и при бессимптомной ГУ. Так, хотя физиологические уровни МК обладают защитной функцией *in vivo* благодаря своему антиоксидантному эффекту, повышение ее содержания в сыворотке крови ориентировочно выше 360 мкмоль/л потенциально опасно, что доказано для многих соматических состояний, таких как метаболический синдром, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и др. [3, 4].

Агонисты аденозина, пуринового нуклеозида, обладают седативным, противосудорожным и антипсихотическим действием, в то время как его антагонисты, например кофеин, могут вызывать стимулирующие эффекты. Таким образом, сниженная активность аденозина, в основном на рецепторах A1, может влиять на сложную сеть изменений в путях нейротрансмиттеров, связанных с аффективным поведением. Именно поэтому пуринергическая нейротрансмиссия и нейромодуляция в головном мозге вызывают все больший интерес исследователей в области психиатрии [5, 6].

Мочевая кислота, КСАНТИНОКСИДАЗА, ГУ, АДЕНОЗИН

Мочевая кислота является конечным продуктом катаболизма пуриновых нуклеотидов, образующихся как из эндогенных (синтез молекул *de novo* и расщепление нуклеиновых кислот), так и из экзогенных (поступление с пищей) источников. Синтез пуринов *de novo* зависит от соединения 5-фосфорибозил-1-пирофосфата, из которого при помощи специальных ферментов они превращаются в инозиновую кислоту. В свою очередь, инозин может дополнительно превращаться либо в основания для включения в нуклеиновые кислоты, либо расщепляться до ксантина с образованием МК. Синтез пуриновых нуклеотидов может происходить за счет активности двух разных ферментов, катализирующих одностадийный синтез пуриновых нуклеотидов из субстрата пуринового основания. Во время обратного процесса промежуточный продукт распада гипоксантин может быть «спасен» ферментом гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазой, а затем повторно включен в нуклеиновую кислоту. Весь путь регулируется и контролируется ингибированием по принципу обратной связи. Так как МК является слабой кислотой с константой ионизации кислоты (pK_a) 5,75–10,3 при физиологическом pH 7,40 внеклеточного компартмента, 99% ее находится в ионизированной форме в виде уратов (в виде моноурата натрия в крови и в виде уратов калия, аммония и кальция в моче). К образованию МК приводит катаболизм дезоксирибонуклеотидов и пуриновых нуклеотидов. Гипоксантин и ксантин являются промежуточными продуктами этого катаболизма. Ксантиноксидаза (КО) катализирует окисление ксантина до МК, которая является конечным продуктом катаболизма пуринов, т. е. она не может подвергаться дальнейшему метаболизму. Почки выделяют две трети общего количества МК, вырабатываемой ежедневно, а оставшаяся треть расщепляется кишечной микробиотой и выводится с калом. Физиологическое суточное количество образующихся эндогенно и поступающих экзогенно уратов составляет около 700 мг, что урав-

новешивается сопоставимой экскрецией с калом и мочой, и в нормальных условиях обмен МК является сбалансированным. У большинства млекопитающих, кроме человека и человекообразных обезьян, фермент уриказы (уратоксидаза) окисляет МК до аллантаина. Аллантаин хорошо растворим в воде, поэтому не накапливается в виде кристаллов и выводится в неизмененном виде с мочой. К сожалению, уратоксидаза не является функциональным ферментом у человека, вероятно, из-за мутаций, произошедших в миоцене, а растворимость МК в воде ограничена. В результате у человека, но не у других млекопитающих, может развиваться ГУ, а образовавшиеся из нее кристаллы могут накапливаться в тканях человека и в мочевыводящих путях, вызывая ряд патологических состояний [7, 8].

Ксантиноксидаза представляет собой флавопротеиновый фермент, необходимый для катализа окислительного гидроксирования пуринов — гипоксантина и ксантина — с образованием МК. В результате окислительной реакции КО образуются активные формы кислорода (АФК), такие как супероксид и перекись водорода, которые могут быть частью патогенеза психических расстройств. Изменение активности КО связано с нейротоксичностью, опосредованной свободными радикалами, вызывающими повреждение клеток и воспаление. Исследования показали связь между повышенной активностью КО и различными психическими расстройствами [9].

Высокие уровни МК в сыворотке могут быть признаком повышенного пуринергического обмена и сниженной передачи аденозина. Пуринергическая передача сигналов представляет собой путь клеточной коммуникации, опосредованный внеклеточными нуклеотидами и нуклеозидами. Пуринергические рецепторы экспрессируются среди различных типов и видов клеток и имеют большое значение для краткосрочной и долгосрочной передачи сигналов, включая процессы нейромодуляции, секреции, пролиферации, дифференцировки клеток, оксификацию, регенеративные и другие процессы. Также пурины играют ключевую роль в нейротрансмиссии и нейромодуляции, и их эффекты, по-видимому, опосредованы несколькими подсемействами пуриновых и пиримидиновых рецепторов (P1, P2X и P2Y) [10].

Активация рецепторов P2 контролируется эктоферментами, называемыми эктонуклеотидазами, наиболее важными из которых являются E-NTPDase1/CD39 и экто-5'-нуклеотидаза/CD73. Первый фермент гидролизует аденозинтрифосфат и аденозиндифосфат до аденозинмонофосфата (АМФ), а второй катализирует гидролиз АМФ до аденозина. Активность этих ферментов снижается при окислительном стрессе. Аденозин активирует P1 G-связанные рецепторы, которые в целом способствуют поддержанию окислительно-восстановительного гомеостаза за счет снижения выработки АФК и увеличения антиоксидантных ферментов [10].

За последние несколько лет все большее число сообщений о случаях заболевания и о клинических испытаниях указывает на связь между пуринергической системой и психическими расстройствами. Однако эта идея не нова. Джон Кейд (1912–1980), австралийский психиатр, заметил, что литий оказывает успокаивающее действие на настроение, и предположил, что острые маниакальные состояния, вероятно, были вызваны аутоинтоксикацией МК. Кейд, возможно, был первым ученым, который систематически исследовал то, что Эмиль Кре-

пелин предвидел еще в начале 1920-х годов, а именно — связь между маниакальными симптомами и повышенным выделением МК [11].

Аденозин представляет собой эндогенный пуриновый нуклеозид, необходимый для регуляции многих биохимических и физиологических процессов, включая нейротрансмиссивные и биоэнергетические процессы, иммунные и эпигенетические реакции. Нарушения одного или нескольких из этих процессов связаны с этиологией и/или симптомогенезом шизофрении. В мозге млекопитающих аденозин действует как нервная сигнальная молекула посредством активации четырех рецепторов аденозина, связанных с G-белком: рецептора аденозина A1 (ADORA1), рецептора аденозина A2A (ADORA2A), рецептора аденозина A2B (ADORA2B) и рецептора аденозина A3 (ADORA3). В физиологических концентрациях аденозин стимулирует в первую очередь ADORA1 и ADORA2A, которые различаются по функциям и паттернам экспрессии. В мозге млекопитающих ADORA1 экспрессируется по всей центральной нервной системе с высоким содержанием в неокортексе, мозжечке, гиппокампе и задних рогах спинного мозга. С другой стороны, нейроны полосатого тела обогащены ADORA2A, тогда как уровни их экспрессии в коре головного мозга, гиппокампе и таламусе более низкие. Общее распределение ADORA1 и ADORA2A сравнимо между грызунами и людьми, хотя экспрессия ADORA2A в экстрастриарных областях, по-видимому, выше у людей, чем у грызунов [12].

Пуриновые нуклеотиды и нуклеозиды хорошо известны как сигнальные молекулы, опосредующие межклеточную коммуникацию. Таким образом, как аденозин, так и МК могут участвовать в регуляции настроения и сна, поведенческих моделей и аффективных темпераментов. Центральная нервная система представляет собой одну из основных мишеней, где могут проявляться эффекты МК, такие как провокация воспалительных реакций, повреждение тканей вследствие оксидативного стресса. Однако, с другой стороны, снижение уровня МК может нарушать антиоксидантную способность нейронов, поскольку она обладает широким спектром выраженных антиоксидантных свойств, включая подавление супероксидных, гидроксильных и пероксинитритных радикалов, за счет чего ураты могут оказывать благотворное воздействие, снижая перекисное окисление липидов [13, 14].

Активация ADORA1 ингибирует высвобождение дофамина и глутамата, снижает нервную возбудимость и подавляет нейропластичность. Напротив, активация ADORA2A способствует высвобождению дофамина и глутамата в нервных окончаниях и играет решающую роль в индукции долговременной потенциации (LTP) в гиппокампе. Более того, ADORA1 и ADORA2A взаимодействуют не только напрямую друг с другом, но и с дофаминовыми рецепторами D1 и D2 (D1R и D2R) и метаболитными рецепторами глутамата (mGluR) путем образования гетеромерных рецепторных комплексов. Например, экспрессия гетеромеров ADORA1/D1R и ADORA2A/D2R, экспрессируемых в дендритных шипиках средних шипиковых нейронов полосатого тела, лежит в основе функционального антагонизма между аденозином и дофамином в регуляции выхода полосатого тела. Этот антагонизм в отношении ADORA2A/D2R привел к предположению, что стимуляция ADORA2A может придавать антипсихотический потенциал за счет подавления активности D2R [15].

БИПОЛЯРНОЕ АФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО И ГУ

Биполярное аффективное расстройство (БАР) — тяжелое психическое расстройство, характеризующееся маниакальными, депрессивными и смешанными фазами. Дебют болезни обычно происходит между подростковым периодом и периодом раннего взросления. Заболевания может вызывать снижение когнитивных функций и сопровождаться психическими нарушениями, приводящими к снижению социальной функции пациентов [16].

Несколько исследований показали, что люди, страдающие БАР, могут иметь дисфункцию пуринергической системы, связанную с высоким уровнем МК. Более частое выявление ГУ у пациентов с БАР исследователи связывают с повышенным метаболизмом пуринов и сниженной активностью аденозина. Первый систематический обзор и метаанализ F. Bartoli et al. [17] показал повышенный уровень МК у лиц с БАР по сравнению как со здоровым контролем (стандартизированная разница средних ([standardized mean differences, SMD]=0,65, $p<0,001$, $I^2=82,9\%$), так и с пациентами, страдающими монополярной депрессией (SMD=0,46, $p<0,001$, $I^2=68,7\%$).

Однако, например, C. Gubert et al. [18] не подтвердили эти результаты. Статистически значимых различий в содержании метаболитов аденозина: инозина, ксантина, гипоксантина и МК между пациентами с БАР и контрольной группой (здоровые люди) обнаружено не было. Результаты данного исследования свидетельствуют именно о пуринергическом дисбалансе при биполярном расстройстве, в частности об аденозинергической дисфункции, и описывают связь между уровнями аденозина и функциональными нарушениями, вызванными расстройством. Расхождения эти могут быть связаны с тем, что уровни МК могут быть маркерами разных биполярных фаз, а не биполярного расстройства как такового. Предварительные данные показали, что повышение уровня МК в сыворотке может являться предиктором именно маниакальной фазы при БАР. Учитывая связь БАР с пуриновым обменом, пуринергическую систему пытаются использовать как мишень для разработки методов лечения биполярного расстройства. Так, модуляторы аденозина были предложены в качестве возможного дополнительного лечения биполярного расстройства. Аллопуринол, являющийся «золотым стандартом» лечения подагры и ГУ, заявлен особенно многообещающим модулятором аденозина. Препарат ингибирует КО, ключевой фермент дегградации пуринов, и, как предполагается, повышает уровень аденозина в мозге. Сообщалось, что аллопуринол эффективен при лечении острой мании при совместном применении с литием и вальпроатом.

S. Akhondzadeh et al. [19] провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 82 пациентов во время острого маниакального состояния; пациенты получали лечение литием, галоперидолом и аллопуринолом или плацебо. Через 8 нед. выраженность мании снизилась в обеих группах, хотя в большей степени в группе с адьювантным аллопуринолом, чем в группе с адьювантным плацебо. Сходным образом R. Machado-Vieira et al. [20] обследовали 180 пациентов в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, случайным образом распределив их на принимающих аллопуринол, дипиридамом или плацебо, но во всех случаях в качестве дополнения к литию в течение 4 нед. подряд. Результаты показали, что наибольшее уменьшение симптомов ма-

нии через 3 и 4 нед. наблюдалось у получающих аллопуринол, также через 4 нед. пациентов, достигших ремиссии (показатель оценочной шкалы мании Янга (Young Mania Rating Scale (YMRS) ≤ 7), больше было в группе аллопуринола, а главное — снижение уровня МК было связано с улучшением симптомов. Терапевтическая эффективность аллопуринола при мании, связанной с ГУ, была исследована и в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании: назначаемый в адъювантной схеме лечения аллопуринол улучшал симптомы мании у стационарных пациентов, страдающих биполярным расстройством [21].

Шизофрения

Шизофрения — тяжелое психическое заболевание, распространенность которого в течение жизни составляет примерно 0,4% во всем мире. Шизофрения представляет собой гетерогенное расстройство с позитивными симптомами (бред, галлюцинации, нарушения мышления, поведения), негативными симптомами (потеря непрерывности ассоциаций, снижение выраженности аффективной реактивности, нарушения концентрации внимания, волевые нарушения, амбивалентность и др.), аффективными симптомами (депрессии, мании и др.) и когнитивным дефицитом [22].

Хотя этиология шизофрении недостаточно изучена, было идентифицировано множество факторов, способствующих развитию заболевания, таких как различные изменения в работе нейротрансмиттерных систем, снижение синаптической пластичности и уменьшение объема гиппокампа. Аденозиновая гипотеза шизофрении была концептуализирована около двух десятилетий назад в попытке объединить две известные теории нейрохимического дисбаланса, которые связывают патогенез шизофрении с гиперфункцией мезокортиколимбической нейротрансмиссии дофамина и гипофункцией кортикальной глутаматной нейротрансмиссии. Центральное место в гипотезе об аденозине занимает то, что снижение уровня аденозина является основной причиной специфической гипер- и гипофункции нейротрансмиссии дофамина и глутамата соответственно, которая лежит в основе появления симптомов при шизофрении. Повышенная экспрессия аденозиновых рецепторов ADORA2A в гиппокампе у пациентов с шизофренией была интерпретирована как компенсаторное усиление регуляции в ответ на снижение доступности аденозина [15, 22].

Однако на сегодняшний день аденозиновая гипотеза еще не привела к каким-либо значительным прорывам в терапии, вероятнее всего, из-за недостаточной изученности проблемы, а также отсутствия новых препаратов на основе аденозина [23]. Антипсихотики являются основой лечения шизофрении. Однако, несмотря на их использование, у многих пациентов симптомы продолжают сохраняться, а уровень повторных госпитализаций в психиатрические стационары среди лиц, страдающих шизофренией, высок. Таким образом, необходимы более совершенные методы лечения. Создание совершенно новой молекулы лекарственного средства требует больших затрат и времени, и чтобы облегчить задачу, следует рассмотреть возможность перепрофилирования лекарств. Частично эту проблему могут решить препараты, применение которых связано с эндогенным синтезом аденозина. Гипотеза о гипофункции аденозина

предсказывает, что препараты, повышающие уровень внеклеточного аденозина, могут оказывать антипсихотическое действие. На сегодняшний день были оценены три соединения, одно из которых — аллопуринол. Аллопуринол является ингибитором КО, который замедляет распад пуринов и тем самым повышает уровень внеклеточных пуринов, включая аденозин. Кроме того, предполагается, что аллопуринол и оксипуринол, его активный метаболит, способны напрямую активировать аденозиновые рецепторы, а преимущество неселективности препарата в отношении КО заключается в способности подавлять другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов и также способствующие выработке аденозина [24].

В небольших одноцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях сообщалось об улучшении клинических исходов при назначении аллопуринола в качестве дополнения к антипсихотикам первой генерации с более выраженным клиническим улучшением по сравнению с добавлением к терапии плацебо. Недавнее лонгитюдное исследование в Финляндии показало, что применение аллопуринола или дипиридамола как дополнения к лечению антипсихотиком или в качестве монотерапии снижает риск повторной госпитализации в большой выборке ($n=61\ 889$) пациентов с шизофренией за период наблюдения с 1996 по 2017 г. Преимущества были выражены у более молодых пациентов, поэтому предполагается, что чем раньше начато лечение, тем лучше прогноз и уровень функционирования пациента в будущем, так как комбинированная терапия аллопуринолом и блокаторами кальциевых каналов была связана с низким риском повторной госпитализации по сравнению с монотерапией препаратами для лечения шизофрении. Во взаимодействиях аденозин — дофамин и аденозин — глутамат благоприятные эффекты активаторов аденозина могут быть связаны с ингибированием активации микроглии и нейровоспаления. Образующийся в большом количестве при ингибировании аллопуринолом КО, аденозин угнетает синаптическую активность и высвобождение норадреналина, дофамина, серотонина, ацетилхолина и глутамата, ингибирует активацию сигнального пути NF- κ B, снижая продукцию фактора некроза опухоли α и интерлейкина 1 β , блокирует стимулирующие эффекты TXNIP (тиоредоксин-соединительного белка), препятствуя активации NLRP3 инфламмосомы, подавляет генерацию активных форм кислорода, усиливая тем самым антиноцицепцию, опосредованную аденозиновым рецептором A $_1$ независимо от изменения уровня аденозина [25–29].

Эпилепсия

Эпилепсия — это заболевание головного мозга, характеризующееся повторяющимися приступами, которые длятся от нескольких секунд до 15 мин, редко — дольше. Припадки являются результатом синхронизированного электрического разряда значительной части нейронов ЦНС. Это одно из наиболее распространенных и инвалидизирующих хронических неврологических расстройств, от которого страдают более 70 млн человек во всем мире, и которое определяется как хроническое расстройство, сопровождающееся развитием припадков, вызванное дисбалансом между процессами возбуждения и торможения в головном мозге, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными нарушениями. Эпилепсия является гетерогенным заболеванием,

механизм ее развития сложен и не до конца изучен. Однако накапливаются данные, свидетельствующие о том, что и воспаление играет критическую роль в патологии эпилепсии [30, 31].

Исследование H.L. Chen et al. [32] показало, что у людей, страдающих подагрой, риск развития эпилепсии повышен на 25%, что авторы связывают с микрокристаллическим воспалением и влиянием боли на нервную систему. В то же время эпилепсия может быть фактором риска ГУ. Постоянные или повторяющиеся сокращения мышц во время припадков могут вызвать прямой распад нуклеотидов. Этот распад приводит к повышению уровня аденозина, который затем под действием КО в печени превращается в МК [33]. Несколько исследований предлагают аллопуринол в качестве дополнительного к антиконвульсантам варианта терапии, причем некоторые из них показали эффективность аллопуринола в качестве основного средства лечения эпилепсии. Точный механизм, с помощью которого аллопуринол повышает судорожный порог, пока неизвестен. Основываясь на имеющейся совокупности доказательств, противосудорожный эффект аллопуринола в основном объясняют ингибированием КО, противовоспалительной активностью и антиоксидантными свойствами, а также несколькими другими механизмами, включая ускоренную под действием препарата утилизацию аденозина, что приводит к ингибированию высвобождения возбуждающих аминокислот в синапсах гиппокампа и ингибированию триптофанпирролазы [34, 35].

ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

В нашей стране к данной нозологии относят диагноз рекуррентного депрессивного расстройства и депрессивный эпизод различной степени тяжести. Было высказано предположение, что пути воспалительного и окислительного стресса могут быть вовлечены в патофизиологические механизмы, лежащие в основе депрессивных расстройств. Метаанализы показали, что окислительный стресс может играть роль в патофизиологии депрессии и что антидепрессивная активность может быть опосредована улучшением антиоксидантных функций. Более того, в нескольких исследованиях сообщалось об изменении пуринергического метаболизма и снижении уровня МК у пациентов, страдающих депрессией [36–38]. Таким образом, можно предположить, что при депрессивном расстройстве имеют место повышенная активность и сниженный оборот аденозина, что приводит к снижению уровня уратов. Действительно, в метаанализе F. Bartoli et al. [17] показано, что у пациентов с депрессией уровень МК в сыворотке ниже, чем у людей, страдающих bipolarным расстройством.

При этом у пациентов с депрессией выявлен высокий уровень КО, прямую связь между повышенной активностью которой за счет стимулирования оксидативного стресса и связанного с ним воспаления обсуждают в одной из гипотез патогенеза депрессивных расстройств. Тогда как аллопуринол модулирует активность КО и последующую продукцию АФК, что может профилировать развитие депрессии [9, 17].

Возможно, антидепрессивное действие аллопуринола связано и с другим механизмом, а именно с повышением уровня защитного и регенеративного нейротро-

фического фактора головного мозга (BDNF), экспрессия и регуляция которого может влиять на депрессивно-подобное поведение на животных моделях и у пациентов с депрессией [39].

ТРЕВОЖНЫЕ И ФОБИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Хотя исследований, изучающих роль МК при тревожных расстройствах, немного, имеющиеся данные в большинстве своем свидетельствуют о ее защитной роли. Самое раннее исследование, датированное 1979 г. и проведенное с участием 20 студентов в возрасте от 18 до 30 лет, показало, что уровень МК в сыворотке в периоды тревоги и в стрессовых ситуациях значительно снижается [40]. M. Trevisan et al. [41] наблюдали воздействие стихийного бедствия (сильное землетрясение) на 578 здоровых фабричных рабочих в Неаполе: влияние было связано в краткосрочной перспективе со снижением, а в долгосрочной перспективе с увеличением уровней МК. Точный патофизиологический механизм, связывающий МК с тревогой, до сих пор неясен. Головной мозг особенно уязвим для пагубных последствий окислительного стресса, поскольку нейронная мембрана, содержащая высокую долю полиненасыщенных жирных кислот, является ключевым локусом для окислительного стресса. МК благодаря своим мощным антиоксидантным свойствам может обеспечивать защиту от окислительного стресса [41, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, если рассматривать психические расстройства в рамках континуума неинфекционных болезней, очевидной становится необходимость изменения парадигмы поисков патогенетических связей, объединяющих, казалось бы, не связанные между собой патологии, а также применения нестандартного подхода к терапии, основанного на реализации как основных, так и плейотропных эффектов лекарственных препаратов. Так, несмотря на наличие антиоксидантного действия МК, казалось бы, определяющего нейропротективный эффект, ее высокие концентрации в большей степени связаны с высокой прооксидантной и провоспалительной активностью. Поэтому, учитывая новые данные о патогенетической связи нарушений пуринового обмена с психическими расстройствами, представляется перспективным рассматривать ГУ в качестве одной из мишеней для лекарственной терапии психических расстройств, что подтверждают результаты исследований последних лет, демонстрирующие, что аллопуринол может являться эффективным компонентом лекарственной терапии у пациентов с нарушениями психики. Доступность и хороший профиль безопасности также могут быть основанием для дальнейших исследований препарата в отношении перспектив его широкого практического применения у пациентов с психическими расстройствами и ГУ.

Литература / References

1. Richette P., Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375(9711):318–328. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
2. Crawley W.T., Jungels C.G., Stenmark K.R. et al. U-shaped association of uric acid to overall-cause mortality and its impact on clinical management of hyperuricemia. *Redox Biol*. 2022;51:102271. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102271.

3. Yip K., Cohen R.E., Pillinger M.H. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(1):71–79. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000679.
4. Sautin Y.Y., Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008;27(6):608–619. DOI: 10.1080/15257770802138558.
5. Krügel U. Purinergic receptors in psychiatric disorders. *Neuropharmacology.* 2016;104:212–225. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.032.
6. Burnstock G. Purinergic signalling and disorders of the central nervous system. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(7):575–590. DOI: 10.1038/nrd2605.
7. Furuhashi M. New insights into purine metabolism in metabolic diseases: role of xanthine oxidoreductase activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319(5):E827–E834. DOI: 10.1152/ajpendo.00378.2020.
8. Joosten L.A.B., Crişan T.O., Bjornstad P. et al. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(2):75–86. DOI: 10.1038/s41584-019-0334-3.
9. Martorell M., Lucas X., Alarcón-Zapata P. et al. Targeting Xanthine Oxidase by Natural Products as a Therapeutic Approach for Mental Disorders. *Curr Pharm Des.* 2021;27(3):367–382. DOI: 10.2174/1381612826666200621165839.
10. Savio L.E.B., Leite-Aguiar R., Alves V.S. et al. Purinergic signaling in the modulation of redox biology. *Redox Biol.* 2021;47:102137. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102137.
11. CADE J.F. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust.* 1949;2(10):349–352. DOI: 10.1080/j.1440-1614.1999.06241.x.
12. Chen J.F., Lee C.F., Chern Y. Adenosine receptor neurobiology: overview. *Int Rev Neurobiol.* 2014;119:1–49. DOI: 10.1016/B978-0-12-801022-8.00001-5.
13. Squadrito G.L., Cueto R., Splenser A.E. et al. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch Biochem Biophys.* 2000;376(2):333–337. DOI: 10.1006/abbi.2000.1721.
14. Kesebir S., Koc M.I., Yosmaoglu A. Bipolar Spectrum Disorder May Be Associated With Family History of Diseases. *J Clin Med Res.* 2020;12(4):251–254. DOI: 10.14740/jocmr4143.
15. Singer P., Yee B.K. The adenosine hypothesis of schizophrenia into its third decade: From neurochemical imbalance to early life etiological risks. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1120532. DOI: 10.3389/fncel.2023.1120532.
16. Freund N., Juckel G. Bipolar Disorder: Its Etiology and How to Model in Rodents. *Methods Mol Biol.* 2019;2011:61–77. DOI: 10.1007/978-1-4939-9554-7_4.
17. Bartoli F., Crocarno C., Mazza M.G. et al. Uric acid levels in subjects with bipolar disorder: A comparative meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2016;81:133–139. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.007.
18. Gubert C., Jacintho Moritz C.E., Vasconcelos-Moreno M.P. et al. Peripheral adenosine levels in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2016;246:421–426. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.10.007.
19. Akhondzadeh S., Milajerd M.R., Amini H. et al. Allopurinol as an adjunct to lithium and haloperidol for treatment of patients with acute mania: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord.* 2006;8(5 Pt 1):485–489. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2006.00363.x.
20. Machado-Vieira R., Soares J.C., Lara D.R. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyrindamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(8):1237–1245. DOI: 10.4088/jcp.v69n0806.
21. Jahangard L., Soroush S., Haghghi M. et al. In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant allopurinol improved symptoms of mania in in-patients suffering from bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(8):1210–1221. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.05.013.
22. Charlson F.J., Ferrari A.J., Santomauro D.F. et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1195–1203. DOI: 10.1093/schbul/sby058.
23. Boison D., Singer P., Shen H.Y. et al. Adenosine hypothesis of schizophrenia-opportunities for pharmacotherapy. *Neuropharmacology.* 2012;62(3):1527–1543. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.01.048.
24. Connor M. Allopurinol for pain relief: more than just crystal clearance? *Br J Pharmacol.* 2009;156(1):4–6. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00065.x.
25. Lintunen J., Lähteenvu M., Tiihonen J. et al. Adenosine modulators and calcium channel blockers as add-on treatment for schizophrenia. *NPJ Schizophr.* 2021;7(1):1. DOI: 10.1038/s41537-020-00135-y.
26. Hirota T., Kishi T. Adenosine hypothesis in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial of adjuvant purinergic modulators. *Schizophr Res.* 2013;149(1–3):88–95. DOI: 10.1016/j.schres.2013.06.038.
27. Aldaba-Muruato L.R., Moreno M.G., Shibayama M. et al. Protective effects of allopurinol against acute liver damage and cirrhosis induced by carbon tetrachloride: modulation of NF-κB, cytokine production and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1820(2):65–75. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.09.018.
28. Olah T., Regely K., Mandi Y. The inhibitory effects of allopurinol on the production and cytotoxicity of tumor necrosis factor. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1994;350(1):96–99. DOI: 10.1007/BF00180017.
29. Wang W., Wang C., Ding X.-Q. et al. Quercetin and allopurinol reduce liver thioredoxin-interacting protein to alleviate inflammation and lipid accumulation in diabetic rats. *Br J Pharmacol.* 2013;169(6):1352–1371. DOI: 10.1111/bph.12226.
30. Terrone G., Balosso S., Pauletti A. et al. Inflammation and reactive oxygen species as disease modifiers in epilepsy. *Neuropharmacology.* 2020;167:107742. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107742.
31. Cerri C., Caleo M., Bozzi Y. Chemokines as new inflammatory players in the pathogenesis of epilepsy. *Epilepsy Res.* 2017;136:77–83. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.07.016.
32. Chen H.L., Hsu Y.C., Chen C.H. et al. Gout and the risk of epilepsy: A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(26):e20823. DOI: 10.1097/MD.00000000000020823.
33. Greene R.W. Adenosine: front and center in linking nutrition and metabolism to neuronal activity. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2548–2550. DOI: 10.1172/JCI58391.
34. Rahimi N., Modabberi S., Faghir-Ghanesefat H. et al. The possible role of nitric oxide signaling and NMDA receptors in allopurinol effect on maximal electroshock- and pentylenetetrazol-induced seizures in mice. *Neurosci Lett.* 2022;778:136620. DOI: 10.1016/j.neulet.2022.136620.
35. Togha M., Akhondzadeh S., Motamedi M. et al. Allopurinol as adjunctive therapy in intractable epilepsy: a double-blind and placebo-controlled trial. *Arch Med Res.* 2007;38(3):313–316. DOI: 10.1016/j.arcmed.2006.10.010.
36. Black C.N., Bot M., Scheffer P.G. et al. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;51:164–175. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.09.025.
37. Palta P., Samuel L.J., Miller E.R. 3rd, Szanton S.L. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosom Med.* 2014;76(1):12–19. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000009.
38. Wen S., Cheng M., Wang H. et al. Serum uric acid levels and the clinical characteristics of depression. *Clin Biochem.* 2012;45(1–2):49–53. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2011.10.010.
39. Yang T., Nie Z., Shu H. et al. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:82. DOI: 10.3389/fncel.2020.00082.
40. Francis K.T. Psychologic correlates of serum indicators of stress in man: a longitudinal study. *Psychosom Med.* 1979;41(8):617–628. DOI: 10.1097/00006842-197912000-00003.
41. Trevisan M., O’Leary E., Farinero E. et al. Short- and long-term association between uric acid and a natural disaster. *Psychosom Med.* 1997;59(2):109–113. DOI: 10.1097/00006842-199703000-00001.
42. Fendri C., Mechri A., Khiari G. et al. Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la schizophrénie: revue de la littérature [Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology: a review]. *Encephale.* 2006;32(2 Pt 1):244–252 (in French). DOI: 10.1016/s0013-7006(06)76151-6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Желябина Ольга Владимировна — м.н.с. лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; ORCID iD 0000-0002-5394-7869.

Елисеев Максим Сергеевич — к.м.н., заведующий лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; ORCID iD 0000-0003-1191-5831.

Сосин Дмитрий Николаевич — к.м.н., доцент кафедры психиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-2314-7174.

Левин Михаил Ефимович — руководитель психиатрической службы ГКБ № 67; 123423, Россия, г. Москва ул. Салыма Адилья, д. 2/44; ORCID iD 0000-0002-9197-1691.

Контактная информация: Максим Сергеевич Елисеев, e-mail: elicmax@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и мультиморбидностью (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)». № 1021051403074-2.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 30.06.2023.

Поступила после рецензирования 21.07.2023.

Принята в печать 11.08.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Olga V. Zhelyabina — Junior Researcher at the Laboratory of Microcrystalline Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5394-7869.

Maxim S. Eliseev — C. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Microcrystalline Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1191-5831.

Dmitry N. Sosin — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Psychiatry, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2314-7174.

Mikhail E. Levin — Head of the Psychiatric Service, City Clinical Hospital No. 67; 2/44, Salyama Adilya str., Moscow, 123423, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9197-1691.

Contact information: Maxim S. Eliseev, e-mail: elicmax@yandex.ru.

Financial Disclosure: The work was performed as part of a fundamental scientific research "Research and development of an interdisciplinary individual care model for patients with autoinflammatory degenerative disorders (osteoarthritis, osteoporosis, sarcopenia, gout, calcium pyrophosphate deposition) and multimorbidity (obesity, cardiovascular diseases)". No. 1021051403074-2.

There is no conflict of interest.

Received 30.06.2023.

Revised 21.07.2023.

Accepted 11.08.2023.