

ПУРИНОЗ (НЕРВНО-АРТРИТИЧЕСКИЙ ДИАТЕЗ) И НЕКОТОРЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ (уратная нефропатия, подагра, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа)

В предлагаемой читателям работе изложены современные представления о нарушении пуринового обмена, в том числе у детей и подростков. На основании собственных многолетних научных исследований и данных современной литературы авторы аргументированно приводят доказательства в пользу новой нозологической формы, обозначаемой ими как «Пуриноз», вместо существующей, так называемой, «Нервно-артритический диатез». Достаточно убедительно показана взаимосвязь нарушений пуринового обмена (гиперурикемии) с артериальной гипертензией, ожирением, метаболическим синдромом, нарушением толерантности к глюкозе и т.д. Представлены аргументы в пользу того, что все признаки «метаболического синдрома» (МС), а может быть и артериальной гипертензии, связаны единым происхождением, ключевую роль в котором играет первичная тканевая инсулинорезистентность и, возможно, нарушение пуринового обмена. Реабилитация этих 2-х нозологических форм на доклиническом этапе болезни и составляет сущность профилактики повышенного сосудистого тонуса и клинических проявлений МС. В этом новизна и практическая значимость предлагаемого реабилитационного алгоритма. Некоторые концепции отражают авторскую попытку «наведения мостов» между экспериментальными, биохимическими и клиническими данными.

ГЛАВА I. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Огромная роль в жизнедеятельности организма принадлежит пуринсодержащим соединениям и свободным пуринам, которые причастны к биологическому синтезу белка, обмену энергии, росту, новообразованию тканей. Пурины могут быть донаторами аминогрупп в синтезе аминокислот, стимуляторами функции кроветворения, акцепторами и переносчиками водорода, субстратами окисления. Они проявляют свойства витаминов, влияют на свертываемость крови, регулируют действие некоторых ферментов, оказывают анаболизующее влияние [3]. Пурины выступают в качестве макроэргов, входят в состав нуклеиновых кислот (РНК, ДНК), коферментов, участвуют в передаче нервных стимулов (Са⁺ зависимый эффект), влияют на транспорт глюкозы, опосредуемый инсулином, и, тем самым,

на липидный спектр крови и жировой обмен [10, 26, 50, 51].

К пуриновым основаниям относятся:

1. Аминопурины — аденин, гуанин и их соединения.
2. Оксипурины — гипоксантины, ксантин, мочевая кислота (МК).
3. Нуклеиновые кислоты — РНК, ДНК.

Известно, что нуклеотиды, по принципу отрицательной обратной связи через генетический аппарат, оказывают регулирующее действие на изменение активности ферментов, участвующих в сопряженных биохимических процессах (Н.А. Федоров, 1967). В общем, обмен пуринов складывается из трех основных этапов: синтеза пуринов, их взаимопревращений и катаболизма. Сложная цепь ферментных превращений заканчивается образованием инозиновой кислоты — исходной субстанции для других пуриновых нуклеотидов, свободных пуринов и моче-

вой кислоты. Фосфорибозилпирофосфат-синтетаза осуществляет синтез фосфорибозилпирофосфата, который в большей степени определяет уровень мочевой кислоты. Регуляция биосинтеза пуринов осуществляется по механизму обратной связи. Нуклеотиды (ИМФ, АМФ, ГМФ), являясь аллостерическими модуляторами фосфорибозилпирофосфатами-дотрансфериразы, лимитируют скорость пусковой реакции биосинтеза пуринов. Этот механизм имеет важное биологическое значение в аутоконтроле продукции мочевой кислоты [7]. Считают, что у человека мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов [48].

Источниками пуринов, помимо эндогенных (при распаде клеток), могут быть экзогенные (пищевые) нуклеопептиды и нуклеиновые кислоты. Наиболее богаты пуринами продукты животного происхождения — зубная железа, печень, почки, мышечная ткань и др. Пурины пищи составляют примерно 30 % выводимого урата. Есть мнение, что назначение не содержащей пуринов диеты уменьшает концентрацию мочевой кислоты в плазме только на 10-20 % [18].

Существует и третий источник образования пуринов — это синтез *de novo*. Последний ведет к образованию инозинмонофосфата (ИМФ), который может превращаться в аденозинмонофосфат (АМФ) и гуанозинмонофосфат (ГМФ). В результате распада нуклеотидов образуются соответствующие нуклеозиды (инозин, аденозин и гуанозин), которые затем превращаются в пурины [18]. Из ИМФ (в том числе, инозин) образуется пурин-гипоксантин, который, при участии ферментов ксантиноксидазы и гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфериразы, превращается сначала в ксантин, а затем в мочевую кислоту [7]. Гуанин может непосредственно метаболизироваться в ксантин (с последующей эволюцией в мочевую кислоту), а аденин не может [18]. Однако АМФ может превращаться в ИМФ при участии фермента АМФ-дезаминазы, а затем, на уровне нуклеозидов, аденозин, с помощью фермента аденинфосфорибозилтрансфериразы, может превращаться в инозин [18].

Поскольку пурины метаболизируются с образованием мочевой кислоты, содержание урата в организме (следовательно, и концентрация в плазме) зависит от соотношения скорости образования урата из вышеописанных источников и скорости его экскреции. Мочевая кислота выводится через почки и через желудочно-кишечный тракт. Почечная экскреция составляет примерно две трети от общей экскреции [7, 18]. Очень незначительная часть уратов выводится со слюной и потом. Мочевая кислота, выделяющаяся в кишечник, под воздействием бактерий метаболизируется с образованием диоксида углерода и аммиака (уриколиз).

При физиологических значениях pH крови, 98 % мочевой кислоты находится в ионизированном состоянии, т.е. в виде иона урата [18]. В водном растворе с pH = 7,4, при температуре 37 градусов и ионной силе, равной таковой в плазме,

растворимость урата составляет 0,57 ммоль/л. Присутствие белка в плазме несколько снижает его концентрацию [18]. Свободная мочевая кислота более растворима, чем ураты мочи. Кислая реакция мочи является одним из условий, способствующих камнеобразованию у детей с мочекислым диатезом [2, 3, 7, 9, 13].

Важным для понимания обмена мочевой кислоты (помимо ее синтеза, транспорта, распада, реутилизации) является вопрос ее почечного транспорта. В последнее время утвердилось мнение о 4-х ступенчатом механизме транспорта уратов: фильтрация — реабсорбция — секреция — постсекреторная реабсорбция [44, 49]. Причем, весь этот путь мочевая кислота осуществляет в виде моноурата натрия. Все механизмы регуляции, взаимодействия и динамики натрия в почках правомерно распространяются и на механизмы выделения мочевой кислоты [48]. В норме клиренс урата составляет примерно 10 % от объема его филътрата. У здоровых людей экскреция урата увеличивается, если увеличивается объем его филътрата. При хронической почечной недостаточности концентрация урата в плазме повышается только тогда, когда скорость клубочковой филътрации падает ниже 20 мл/мин [18].

Колебания концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови зависят также от пола. По данным разных авторов, для мужчин амплитуда колебаний равна 300-400 мкмоль/л [1, 11], для женщин — 240-300 мкмоль/л [27]. У взрослых мужчин Великобритании верхней границей нормы концентрации урата в плазме считается значение 420 мкмоль/л [18]. У детей концентрация мочевой кислоты зависит от возраста. В возрасте 6-16 лет она колеблется от 120 мкмоль/л до 360 мкмоль/л [16, 21, 23].

Гиперурикемией называется избыточная концентрация мочевой кислоты в сыворотке (плазме) крови.

Авторами были обследованы 2000 детей различных возрастных категорий из детской популяции г. Кемерово и Кемеровской области. За пограничный уровень мочевой кислоты в крови были взяты следующие концентрации [23]:

- 1-7 лет — 300 мкмоль/л у мальчиков, 270 мкмоль/л у девочек;
- 8-11 лет — 305 мкмоль/л у мальчиков и девочек;
- 12-15 лет — 360 мкмоль/л у мальчиков, 330 мкмоль/л у девочек.

Наиболее высокий уровень мочевой кислоты определяется в возрасте 12-15 лет (пубертатный период) и связан не только с генетической детерминацией, но и со значительной сомато-эндокринной перестройкой организма. В зависимости от возраста, удельный вес «гиперурикемиков» в детской популяции Кузбасса колеблется в пределах 6-10 % [23].

По данным разных исследователей, гиперурикемия наблюдается у 2 % взрослого населения США, у 17 % населения Франции, у 7 % населения Испании, у 12-19,3 % населения России [цит. 5, 6, 15].

Berry и соавт. считают, что у детей с мочой за сутки выделяется, в среднем, 3,01 ммоль/л уратов, а выведение более 5,95 ммоль/л в сутки расценивается как патологическая гиперуриатрия.

Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (в т.ч., в тканях) определяется и такими факторами, как наследственность, географическая среда обитания, национальность, социальные условия жизни, уровень урбанизации, акселерация и др. [2, 12, 19, 20, 25, 27, 32, 33, 36]. Все эти факторы прямым или косвенным образом определяют культурный уровень населения, характер питания, образ жизни, состояние здоровья населения [14].

При анализе доступной литературы выявляются прямо полярные точки зрения на роль пищевого фактора в развитии гиперурикемии [18, 19, 22, 27, 46]. Например, Тиле П. и Шредер Х.Е. (1987) считают, что в Восточной Германии, с 1968 г. по 1980 г., подъем среднего уровня МК шел параллельно увеличению потребления на душу населения мясных продуктов (на 38 %) и алкогольных напитков (на 28 %) [27]. Специальными исследованиями установлено, что у здоровых лиц пероральный прием 1 г РНК приводит к повышению уровня мочевой кислоты приблизительно на 15 % [57]. По данным Seegmiller I.E., бедная пуринами диета способствует снижению содержания мочевой кислоты в сыворотке крови лишь на 0,01-0,012 г/л и не корригирует гиперурикемию [46].

Есть мнение, что у мужчин, постоянно занятых тяжелым физическим трудом, концентрация МК значительно ниже, чем у мужчин, занятых умственным трудом [31]. Уровень МК больных с гиперурикемией значительно снижается при применении дозированной, регулярной программы тренировки, начиная с 10-го дня лечения. Необычные физические напряжения, напротив, приводят к повышению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови [31].

Пока не изучена эволюция пуриновых рецепторов, но, по-видимому, пуринэргическая система является одной из самых древних. Эта мысль возникает из-за способности пуринов модулировать функции специализированных нейромедиаторных систем (адренэргических, холинэргических) и, тем самым, регулировать соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [10, 24, 28, 40, 45, 51]. Нарушение этого равновесия может приводить к появлению таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, вегето-сосудистая дистония, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, неврозы и др. [11, 21, 24].

В 70-х годах G. Burnstock с соавт. экспериментально установили существование пуринэргических нейронов, выделяющих пурины. Реализация физиологической активности пуринов опосредована рецепторами, расположенными на постсинаптических мембранах нейрональных или эффекторных клеток [29]. Метилксантины (кофеин и др.) обладают по отношению к определенным пуриновым рецепторам антагонистическими свойствами (в частности, к аде-

нозину) [24]. Установлено, что адениновые (пуриновые) рецепторы в головном мозге выполняют нейромедиаторную роль [42]. Метилксантины, взаимодействуя с различными пуриновыми рецепторами головного мозга, в одних случаях опосредуют двигательную активность, а в других, наоборот, вызывают двигательную депрессию [34, 47]. Некоторые пурины обладают способностью вытеснять бензодиазепины из связи с одноименными рецепторами, что может определять их терапевтическое действие [42].

На функцию клеток влияет состояние и соотношение циклических нуклеотидов (АМФ/ГМФ). Доказано, что в клетках, имеющих одновременно пуриновые и катехоламиновые рецепторы, быстрее потенцируется синтез циклической АМФ [50]. По современным данным, АТФ повышает мембранную проводимость для K^+ у многих типов клеток и увеличивает скорость реполяризации потенциала действия [50]. Уменьшение пресинаптической реполяризации сопровождается снижением проникновения Ca^{++} в нервное окончание и торможением высвобождения нейромедиатора. В этом отношении метилксантины являются антагонистами аденозина; они уменьшают скорость реполяризации и увеличивают выход Ca^{++} , сопровождающийся повышением высвобождения нейромедиатора [30, 34]. Важно отметить, что фармакологические эффекты адренэргических средств могут быть частично опосредованы пуриновыми рецепторами.

В последние годы появляется все больше данных о том, что поведенческие и другие фармакологические эффекты метилксантинов связаны с их способностью блокировать пуриновые рецепторы [47]. Если аденозин снижает двигательную активность, частоту сердечных сокращений, артериальное давление, липолиз и высвобождение катехоламинов, то кофеин повышает эти параметры и процессы [53].

В 1955 году Э. Оруан показал, что структурно мочевая кислота очень сходна с кофеином и теобромином, известными стимуляторами умственной активности. Если кофеин является 1,3,7-триметилксантином, то мочевая кислота является тригидроксиксантином, или 2,6,8-триоксипурином [7]. Э. Оруан в своей статье «Происхождение человека», опубликованной в журнале «Nature» (1955), указал и на то, что у всех животных доприматного уровня мочевая кислота расщепляется под действием уриказы до аллантина. У приматов же, из-за отсутствия уриказы, она сохраняется в крови. Именно с этим, предположительно, и связан новый этап эволюции, идущий под знаком повышенной активности мозга. Еще раньше, в 1898 году, Эмиль Фишер, исследуя такие соединения, как кофеин, теобромин и компоненты экскрементов животных, в частности, мочевую кислоту и гуанин, обнаружил, что они получают из бесцветного кристаллического вещества, названного им пурином. Он первым доказал, что кофеин и мочевая кислота имеют подобную структуру и могут быть синтезированы один из другого [17].

Наверное не случайно мочевая кислота, содержащаяся в различных тканях, обнаружена и в головном мозге [35, 52, 54]. Характер распределения ее в ЦНС соответствует таковому у катехоламинов. Доказано образование мочевой кислоты при стимуляции симпатических волокон в хвостатом ядре, насыщенном окончаниями дофаминэргических волокон [39], тормозимое альфа-адреноблокаторами [43]. В стриатуме обнаружена корреляция между содержанием МК и метаболитом дофамина — гомованилиновой кислотой [41]. Имеются данные о влиянии нейромедиаторов, модулирующих процессы обучения и памяти, на содержание мочевой кислоты.

Имеются данные об увеличении образования мочевой кислоты при выбросе катехоламинов [38, 56]. Показано, что введение холиномиметиков изменяет внеклеточный уровень МК в стриатуме [40]. К подобным эффектам приводит инфузия ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) и галлоперидола в черную субстанцию мозга, причем, это коррелирует здесь и с изменением метаболизма дофамина [41].

На концентрацию МК в ЦНС оказывают влияние и катехоламины [8]. Последние воздействуют на возбудимость нервных клеток, изменяя активность таких ферментов, как НА⁺ АТФ-аза и К⁺ АТФ-аза, моноаминоксидаза и др., причем, эту сторону действия связывают с их влиянием на перекисное окисление липидов мембран нервных клеток [4]. Установлено, что МК, как и катехоламины, ингибирует перекисное окисление липидов [52]. Последнее утверждение наводит на мысль о некоторой самостоятельной роли МК в реализации функций нервной системы, традиционно связываемых с катехоламинами мозга [21].

Авторами экспериментально доказан возбуждающий эффект сывороток крови с повышенным содержанием мочевой кислоты на электрофизиологические эффекты нейрональных клеток полунтактного препарата нервной системы виноградной улитки (*Helix pomatia*) [22].

По классификации Wyngaarden I.B. [55], гиперурикемию разделяют на первичную и вторичную. *Первичная*, в свою очередь, разделяется на форму, обусловленную специфическим энзимным дефектом или его дефицитом (*идиопатическая метаболическая гиперурикемия*) и форму со *сниженной элиминацией уратов*, обусловленную специфическим, по отношению к уратам, почечным дефектом.

Например, типичная первичная гиперурикемия у детей описана при наследственно обусловленном синдроме Lesh-Nyhan, характеризующемся сочетанием повреждения мозга и подагры [37].

Гиперурикемия может быть также вторичным признаком врожденных нарушений обмена, не связанных с метаболизмом пуринов. Высокий уровень мочевой кислоты имеет клиническое значение при гликогенозе I-го типа, возможно, и при других условиях, связанных с хроническим повышением лактатов в крови. *Вторичная гиперурикемия* может быть обусловлена нарушением кругооборота

нуклеиновых кислот, катаболическими процессами, и как правило, наблюдается при лимфо- и миелолипролиферативных заболеваниях, миеломной болезни, вторичной полицитемии, пернициозной анемии, гемоглобинопатиях, талассемии, инфекционном мононуклеозе; при лечении цитостатиками, салицилатами, диуретиками; при голодании, синдроме длительного раздавливания, отморожениях; при накоплении в организме солей тяжелых металлов (свинца) и т.д. [цит. 6, 7]. Повышение уровня мочевой кислоты часто регистрируется при псориазе, саркоидозе, микседеме, хроническом бериллиозе и др. [цит. 6].

(Продолжение следует)

ЛИТЕРАТУРА:

1. Архипов, В.Е. Гиперурикемия, подагра и подагрическая нефропатия /В.Е. Архипов, И.А. Борисов, Е.Л. Насонов //Тер. архив. — 1980. — Т. 52, № 4. — С. 133-142.
2. Астахова, Л.Н. Семейно-генетические исследования при нервно-артритическом диатезе /Л.Н. Астахова //Педиатрия. — 1980. — № 2. — С. 47-50.
3. Астахова, Л.Н. Проявление нарушений пуринового обмена у детей и их метаболическая коррекция /Л.Н. Астахова: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1985. — 45 с.
4. Балаклеевский, А.И. Роль фосфолипидов и перекисного окисления липидов в механизме рецепции и регуляторного влияния медиаторов и нейротропных соединений на активность ферментов в мембранах мозга /А.И. Балаклеевский, Г.Н. Смелянская, И.Г. Гурло //Фундаментальные достижения нейробиологии — медицине: X Всес. конф. по биох. нервн. сист. — Горький, 1987. — С. 93-96.
5. Балкаров, И.М. Применение аллмарона при лечении гиперурикемии /И.М. Балкаров //Тер. архив. — 1994. — № 1. — С. 40-42.
6. Балкаров, И.М. Терапевтические аспекты уратной нефропатии /И.М. Балкаров //Практикующий врач: Прилож. к Медикал маркет. — 1996. — № 4 (2). — С. 14-17.
7. Баринов, Э.Ф. Почечные механизмы регуляции уровня мочевой кислоты при подагре /Э.Ф. Баринов //Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1997. — № 4. — С. 40-45.
8. Бородин, Ю.С. Механизмы памяти /Ю.С. Бородин, Ю.В. Зайцев. — Л., 1987. — С. 319-320.
9. Бунчук, Н.В. Фармакотерапия подагры /Н.В. Бунчук. — <http://www.medlinks.ru/bibl/revm/7.htm>
10. Гринус, Ф.П. Фармакология пуриноэргических систем /Ф.П. Гринус //Вест. АМН СССР. — 1982. — № 5. — С. 69-72.
11. Гуляева, В.В. Гиперурикемия, ишемическая болезнь сердца и гипертония /В.В. Гуляева //Актуал. вопр. заболеваний внутр. органов: Тез. докл. — Пермь, 1981. — С. 95-96.
12. Детские болезни /Под ред. Н.П. Шабалова. — С-Пб., 2000. — С. 106-108.
13. Кикю, П.Ф., 2002. — http://www.rexi.ru/specialists/library/book/book/04_03.html
14. Клинические проявления гиперурикемии у детей /В.А. Таболин, И.И. Вельтищева, М.А. Фадеева и др. //Педиатрия. — 1981. — № 6. — С. 75-79.
15. Кобалава, Ж.Д. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений /Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева, Ю.Л. Караулова //Рус. мед. ж. (сер. Кардиология). — 2002. — № 10. — С. 431-436.

16. Куршин, М.А. Гиперурикемия и патология органов пищеварения /М.А. Куршин, Т.В. Макаренко //Педиатрия. – 1985. – № 11. – С. 32-34.
17. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: Пер. с англ. – М., 1992.
18. Маршалл, В.Д. Клиническая биохимия /В.Д. Маршалл. – С-Пб., 1999. – С. 301-308.
19. Насонова, В.А. Диагностика и лечение подагры /В.А. Насонова //Тер. архив. – 1987. – № 4. – С. 3-7.
20. Распространенность и некоторые факторы подагры в Грузинской ССР /В.Г. Цитладзе, А. Уайт, Ф. Хендлер и др. //Тер. архив. – 1987. – № 4. – С. 18-20.
21. Ровда, Ю.И. Факторы риска развития артериальной гипертензии у детей /Ю.И. Ровда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Кемерово, 1988. – 26 с.
22. Ровда, Ю.И. Влияние сывороток, различающихся по концентрациям мочевой кислоты, подростков с АГ на электрические характеристики моллюска /Ю.И. Ровда, Л.Н. Игишева, Л.М. Казакова //Педиатрия. – 1993. – № 6. – С. 40-44.
23. Ровда, Ю.И. Распространенность нарушений пуринового обмена среди детей Кемеровской области /Ю.И. Ровда, И.В. Болгова, М.С. Устьянцева //Здоровый ребенок – здоровая нация: Мат. междунар. науч.-практ. конф. – Кемерово, 2002. – С. 43-45.
24. Сергеев, П.В. Рецепторы физиологически активных веществ /П.В. Сергеев, И.Л. Шимановский. – М., 1987.
25. Солиев, Т.С. Современное течение подагры /Т.С. Солиев //Тер. архив. – 1987. – № 4. – С. 11-13.
26. Ташкенбаева, Э.Н. Оценка эффективности превентивной антиоксидантной терапии в профилактике уратной нефропатии /Э.Н. Ташкенбаева, В.А. Джалалова, Н.М. Хаитова. – http://www.uada.boom.ru/2000_3/21_03_00.htm.
27. Тиле, П. Эпидемиология и патогенез нарушений пуринового обмена /П. Тиле, Х.Е. Шредер //Тер. архив. – 1987. – № 4. – С. 14-18.
28. Boulenger, Y.P. Chronic coffee consumption increases the number of brain adenosine receptors /Y.P. Boulenger, Y. Patel, R.H. Post //Life. Sci. – 1983. – Vol. 32. – P. 1135-1136.
29. Burnstock, G. A basis for distinguishing two types of purinergic receptor /G. Burnstock, R.W. Straub, L. Bolis //In.: Cell-membrane receptors for drugs and hormones. – New-York, 1978. – P. 107-118.
30. Corrodi, H. Effects of coffee on central monoamine neurons /H. Corrodi, K. Fuxe, G. Jonsson //J. Pharmacol. – 1972. – Vol. 24. – P. 155-158.
31. Griebisch, A. //Z. Allgemeinmed. – 1974. – Bd. 50. – S. 65.
32. Heyden, S. The relationship of weight change to changes in blood pressure serum uric acid, cholesterol and glucose in the treatment of hypertension /S. Heyden, N. Borhani, H. Tyroler //J. Chronic. Dis. – 1985. – Vol. 38, N 4. – P. 261-268.
33. Hypertension and uric acid (editorial) //Lancet. – 1981. – Vol. 1, N 8216. – P. 365-366.
34. Kaibara, K. Postsynaptic facilitatory effect of theophylline on amphibian neuronal transmission /K. Kaibara, A.G. Karczmars //J. Pharmacol. exp. Ther. – 1978. – Vol. 226. – P. 670-676.
35. Kanemitsu, Hideaki. Changes of uric acid level in rat brain focal ischemia /Kanemitsu Hideaki, Tanura Akira, Sano Keiji //J. Neurochem. – 1986. – Vol. 46, N 3. – P. 851-853.
36. Kokot, F. Epidemiology and diagnosis of hypertension in the Upper-Silesian industrial region. IV. Serum uric acid level in normotensive and hypertensive persons in the industrialized and non-industrialized region /F. Kokot, I. Kuska, R. Baczynski //Przegl. Lek. – 1982. – Vol. 39, N 8. – P. 535-539.
37. Lesh, M. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function /M. Lesh, W. Nyhan //Amer. J. Med. – 1964. – Vol. 36. – P. 561-570.
38. Mertz, D.P. Gicht: Grundlagen, Klinik, Therapie /D.P. Mertz. – Stuttgart, 1978.
39. Mueller, K. In vivo voltammetric evidence of production of uric acid by rat caudate /K. Mueller, R. Palmour, C.D. Andrews //Brain. Res. – 1985. – Vol. 335, N 2. – P. 231-235.
40. Mueller, K. Voltammetric evidence in vivo of cholinergic modulation of extracellular ascorbic acid and uric acid in rat striatum /K. Mueller //Brain. Res. – 1987. – Vol. 408, N 1-2. – P. 313-316.
41. Neill, O.R.D. Uric acid levels and dopamine transmission in rat striatum diurnal changes and effects of drug /O.R.D. Neill //Brain. Res. – 1990. – Vol. 507, N 2. – P. 267-272.
42. Phillips, J.N. The role of adenosine and its central synaptic transmission /J.N. Phillips, P.H. Wu //Prog. Neurobiol. – 1981. – Vol. 16. – P. 187-239.
43. Puschel, G.P. Increase of urate formation by stimulation of sympathetic hepatic nerves, circulating noradrenaline and glucagon in the perfused rat liver /G.P. Puschel, A. Nath, K. Jungermann //FEBS Lett. – 1987. – Vol. 219, N 1. – P. 145-150.
44. Rieselbach, R.E. Influence of the kidney upon urate homeostasis in health and disease /R.E. Rieselbach, T.H. Steele //Am. J. Med. – 1974. – Vol. 56. – P. 665.
45. Sattin, A. Regulation of cyclic AMP levels in guinea-pig cerebral cortex by interaction of alpha-adrenergic and adenosine receptor activity /A. Sattin, T.W. Rall, Y. Yaneilla //J. Pharmacol. exp. Therap. – 1975. – Vol. 192. – P. 22-32.
46. Seegmiller, I.E. Purine metabolism /I.E. Seegmiller //Arch. Rheum. – 1975. – Vol. 18, N 6. – P. 681-686.
47. Snyder, S.H. Benzodiazepine receptor /S.H. Snyder //Psychiat. annals. – 1981. – Vol. 11, Suppl. – P. 14-23.
48. Sorenson, L.B. Origin and extrarenal elimination of uric acid in man /L.B. Sorenson, D. Levison //Nephron. – 1975. – Vol. 14. – P. 7.
49. Steele, T.H. Evidence for altered renal urate reabsorption during changes in volume of the extracellular /T.H. Steele //Clin. Med. – 1969. – Vol. 74. – P. 288.
50. Stone, T.W. Cell-membrane receptors for purines /T.W. Stone //Biosci. Rep. – 1982. – Vol. 2. – P. 77-99.
51. Taylor, D.A. Pharmacological characterization of purinergic receptors in the Rat Vas Defens /D.A. Taylor, S. Weise, E.P. Faison //Pharmacol. exp. Ther. – 1983. – Vol. 224. – P. 40-45.
52. Toshihiko, Aoki. Postmortem changes of uric acid in various rat tissues: determination of uric acid by reversed-phase high-performance liquid chromatography with electrochemical detection /Aoki Toshihiko, Yoshiura Masahiko, Iwamoto Takeo //Anal. Biochem. – 1984. – Vol. 143, N 1. – P. 113-118.
53. Van Barstel, R.W. Metabolism /Van R.W. Barstel //Food Technol. – 1982. – Vol. 37. – P. 40.
54. Walter, G.A. Determination of rat cerebrospinal fluid concentrations of adenosine, inosine, hypoxanthine, xanthine and uric acid by high performance liquid chromatography /G.A. Walter, I.W. Phillips, M.N. O'Regan //J. Pharm. and Pharmacol. – 1988. – Vol. 40, N 2. – P. 140-142.
55. Wyngaarden, I.B. The etiology and pathogenesis of gout. – In: Arthritis and allied conditions /I.B. Wyngaarden. – Lea and Febiger. – Philadelphia, 1972. – 1593 p.
56. Zollner N., Grobner W. //Handbuch der inneren Medizin. – Berlin, 1976. – Bd 7. – T. 3. – S. 3-661.
57. Zollner N., Griebisch A., Grobner W. //Ernahrungsumschau. – 1972. – Bd 3. – S. 79.

* * *