

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-100-110>

Современные возможности патогенетического лечения пациентов с нарушениями пуринового обмена

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.И. Руденко¹, Ю.Л. Демидко¹, И.Г. Краев²

¹ Институт урологии и репродуктивного здоровья человека. Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); д. 2, стр. 1, ул. Большая Пироговская, Москва, 119435, Россия

² ФГБУЗ МСЧ № 152 ФМБА России; д. 23, ул. Лесная, Московская область, Дзержинский, 140093, Россия

Контакт: Демидко Юрий Леонидович, demidko1@mail.ru

Аннотация:

Введение. Нарушение пуринового обмена проявляется повышенной выработкой мочевой кислоты, что приводит к гиперурикемии и гиперурикурии. Наиболее частыми формами нарушений пуринового обмена являются уратная форма мочекаменной болезни, подагра и бессимптомная гиперурикемия.

Цель. Изучить опубликованные с 1992 по 2021 год данные о распространенности, формах, диагностике и методах лечения нарушения пуринового обмена.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных PubMed, Web of Science, Science Direct по запросам «urates», «gout», «uric acid», «purine metabolism», «hyperuricosuria», «treatment of urate nephrolithiasis», «luteolin; quercetin», «Smilax riparia».

Результаты. Ураты образуются в результате метаболизма пуриновых оснований, две трети которых выводятся вместе с мочой. Наиболее распространенной формой нарушения пуринового обмена является уратный нефролитиаз, который составляет до 10% всех форм мочекаменной болезни (МКБ). К основным факторам риска относятся низкий pH мочи, сниженный диурез и гиперурикозурия. Варианты лечения уратных камней зависят от размера, состава, расположения, сопутствующих заболеваний. Основными методами лечения считаются как консервативная терапия, так и хирургические вмешательства.

Выводы. Так как имеющаяся консервативная терапия может подходить не для всех пациентов, а хирургическое вмешательство несет определенные риски, был создан уникальный растительный комплекс «Ураликс®» для лечения пациентов с уратными камнями в почках и мочевых путях. Входящие в его состав лутеолин, кверцетин и экстракт сассапарили снижают уровень мочевой кислоты и улучшают функцию почек при уратной нефропатии.

Ключевые слова: ураты; подагра; мочевая кислота; пуриновый обмен; гиперурикозурия; лечение уратного нефролитиаза; лутеолин; кверцетин; Смилакс прибрежный.

Для цитирования: Руденко В.И., Демидко Ю.Л., Краев И.Г. Современные возможности патогенетического лечения пациентов с нарушениями пуринового обмена. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(3):100-110; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-100-110>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-100-110>

Actual possibilities of pathogenetic treatment of patients with with purine dismetabolism

LITERATURE REVIEW

V.I. Rudenko¹, Yu.L. Demidko¹, I.G. Krayev²

¹ Institute of Urology and Human Reproductive Health. Clinic of urology. R.M. Fronshtein. 2/1, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia

² Hospital № 152 Federal medico-biological agency; 23, Lesnaya st., Dzerzhinsky, 140093, Moscow region, Russia

Contacts: Yuriy L. Demidko, demidko1@mail.ru

Summary:

Introduction. Purine dysmetabolism is occurred by increased production of uric acid, which leads to hyperuricemia and hyperuricuria. The most common forms of purine metabolism disorders are the uratenephropathy, gout, and asymptomatic hyperuricemia.

Purpose. To evaluate the data published from 1992 to 2021 on the prevalence, forms of purine metabolism disorders, diagnostics and methods of their treatment. Two hundred and seventy original publications were identified, of which 37 were selected and analyzed.

Materials and methods. The search results in the scientific database PubMed, Web of Science, Science Direct were analyzed for the queries «urates», «gout», «uric acid», «purine metabolism», «hyperuricosuria», «treatment of urate nephrolithiasis», «luteolin; quercetin», «Smilax riparia».

Results. Urates are formed as a result of the metabolism of purine bases, two-thirds of which are excreted with urine. The most common form of purine dysmetabolism is urate nephrolithiasis, which accounts for up to 10% of all forms of kidney stone disease. The main risk factors include low urinary pH, decreased urine output and hyperuricosuria. Treatment options for such stones depend on the size, chemical composition, location, and concomitant diseases. The main methods of treatment are conservative therapy and surgical interventions.

Conclusions. Since the available conservative therapy may not be suitable for all patients, and surgical intervention carries certain risks, a unique herbal complex «Uralix®» was created to treat patients with urate stones in the kidneys and urinary tract. Its components luteolin, quercetin and sarsaparilla extract reduce uric acid levels and improve renal function in urate nephropathy.

Key words: urates; gout; uric acid; purine metabolism; hyperuricosuria; treatment of urate nephrolithiasis; luteolin; quercetin; Smilax riparia.

For citation: Rudenko V.I., Demidko Yu.L., Krayev I.G. Actual possibilities of pathogenetic treatment of patients with with purine dismetabolism. Experimental and Clinical Urology, 2021;14(3):100-110; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-100-110>

ВВЕДЕНИЕ

Обмен пуринов представляет собой сложный биохимический процесс, в котором принимают участие многие ферментные системы человека. Нарушение пуринового обмена проявляется повышенной выработкой мочевой кислоты, что приводит к гиперурикемии и гиперурикурии. Наиболее частыми формами нарушений пуринового обмена являются уратная форма мочекаменной болезни (МКБ), подагра и бессимптомная гиперурикемия.

Цель данной работы – изучение данных о распространенности, формах, диагностике и современных методах лечения нарушения пуринового обмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературы проводился с использованием библиографических баз данных рецензируемых журналов (PubMed, Web of Science, Science Direct). Ввиду естественной широты тематики в исследование были включены научные публикации с 1992 по 2021 год. Соответствующие статьи были идентифицированы по ключевым словам и критериям поиска по медицинской тематике (заголовки по медицинской тематике, MeSH): «uric acid metabolism», «purine metabolism», «urate nephrolithiasis», «treatment of urate nephrolithiasis». Поиск ограничивался рецензируемыми англоязычными статьями. Всего были идентифицированы 270 оригинальных публикаций, из них были отобраны и проанализированы 36 статей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

МЕТАБОЛИЗМ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

Образование и метаболизм мочевой кислоты – это сложные процессы, в которых участвуют различные факторы, регулирующие ее выработку в печени, а также выведение этого соединения почками и кишечником.

Мочевая кислота – это слабая кислота (рКа 5,8), которая при физиологическом pH существует в основном в виде уратов. Ураты образуются в результате метаболизма пуриновых азотистых оснований (аденина и гуанина) как эндогенных, так и экзогенных (рис. 1) [1].

У большинства видов млекопитающих мочевая кислота, образуемая в результате метаболизма пуринов, подвергается окислительной деградации с помощью фермента уриказы, образуя более растворимое соединение аллантаин. У человека ген уриказы поврежден двумя мутациями, которые вводят преждевременные стоп-кодоны. Отсутствие уриказы в сочетании с обширной реабсорбцией отфильтрованных уратов приводит к тому, что уровни уратов в плазме человека примерно в десять раз выше, чем у большинства других млекопитающих.

Примерно одна треть объема уратов выводится через желудочно-кишечный тракт, а остальная часть

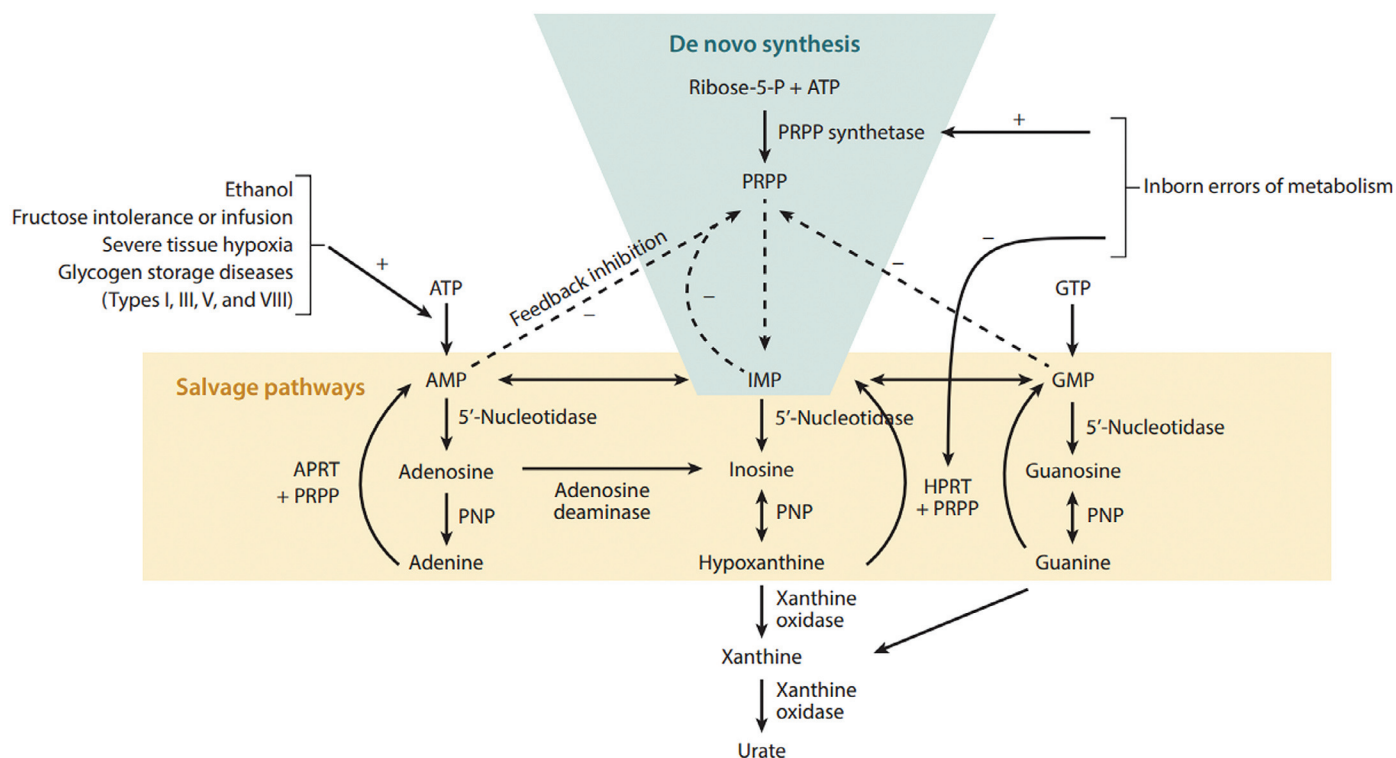


Рис. 1. Пути продукции уратов. AMP – аденозинмонофосфат; APRT – аденинфосфорибозилтрансфераза; ATP – аденозинтрифосфат; GMP – гуанозинмонофосфат; GTP – гуанозинтрифосфат; HPRT – гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза; IMP – инозинмонофосфат; PNP – пуридинуклеотидфосфорилаза; PRPP – 5-фосфорибозил-1-пирофосфат. Адаптировано из A.K. Mandal, 2015 [1]
 Fig. 1. Pathways of urate production. AMP – adenosine monophosphate; APRT – adenine phosphoribosyl transferase; ATP – adenosine triphosphate; GMP – guanosine monophosphate; GTP – guanosine triphosphate; HPRT – hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase; IMP – inosine monophosphate; PNP – purine nucleotide phosphorylase; PRPP – 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate. Adapted from A.K. Mandal, 2015 [1]

выводится с мочой. В плазме ураты свободно фильтруются почечными клубочками. Последующий двунаправленный транспорт по нефрону приводит к чистой реабсорбции.

ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА

Пуриновый обмен – это совокупность протекающих в живых организмах процессов синтеза и распада пуринов и пуриновых нуклеотидов. При нарушениях пуринового обмена происходит гиперпродукция мочевой кислоты, что проявляется повышением ее концентрации в крови (гиперурикемия) и моче (гиперурикурия). Наиболее частыми формами нарушений пуринового обмена являются уратная форма МКБ, подагра и бессимптомная гиперурикемия.

Бессимптомная гиперурикемия

Бессимптомная гиперурикемия – это термин, традиционно применяемый к условиям, в которых концентрация уратов в сыворотке повышена, но при этом не наблюдается ни симптомов, ни признаков отложения кристаллов монокристаллического урата. Хотя эти клинические проявления могут развиваться у человека с гиперурикемией в любой момент, около двух третей или более таких людей остаются бессимптомными, у них никогда не развиваются обострения подагры, точечная подагра, острая или хроническая гиперурикемическая нефропатия или нефролитиаз [2].

Гиперурикемия биохимически определяется как уровень мочевой кислоты (SUA) более 6,8 мг/дл на основе предела растворимости уратов. Американское исследование показало распространенность гиперурикемии у 21,2% мужчин и 21,6% – у женщин [3].

Развитию гиперурикемии могут способствовать факторы окружающей среды. Это частично обусловлено диетами с высоким содержанием фруктозы, пуринов (особенно из животных белков) и алкоголя (особенно пиво). Однако фракционная экскреция уратов также снижается у людей с ожирением, инсулинорезистентностью и гипертензией. Кроме того, существуют препараты, которые могут ухудшать выведение уратов, особен-

но тиазидные и петлевые диуретики. Гиперурикемия также является обычным явлением при нарушении функции почек и к моменту начала диализа примерно у половины пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) наблюдается гиперурикемия [4].

Подагра

Подагра – это клиническое проявление отложения кристаллического урата натрия. Она чаще всего проявляется артритом у взрослых, особенно у мужчин, с возрастающей распространенностью во всем мире, от 0,1 до 10%. Распространенность подагры увеличивается с возрастом во всех странах, а у пожилых людей (после 70 лет) несколько снижается (рис. 2) [5].

Во всех странах мужчины имеют значительно более высокую распространенность подагры, чем женщины (рис. 3). Соотношение мужчин и женщин обычно составляет порядка 3-4:1.

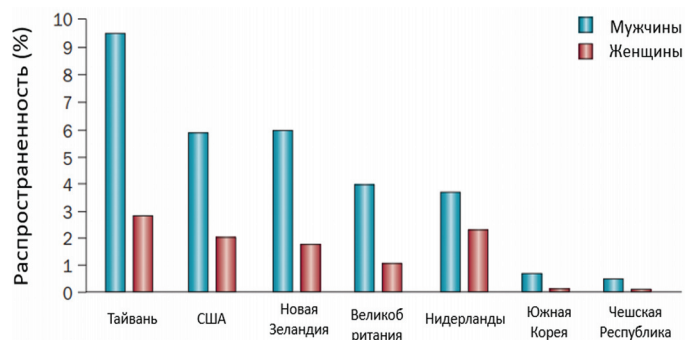


Рис. 3. Распространенность подагры по гендерному признаку. Адаптировано из C.F. Kuo, 2015 [5]
Fig. 3. Prevalence of gout by gender. Adapted from C.F. Kuo, 2015 [5]

Подагра возникает в результате устойчивой гиперурикемии (уровень мочевой кислоты ≥ 360 мкмоль/л), которая приводит к внутрисуставному и/или периапартулярному отложению кристаллов урата натрия. Гиперурикемия является центральным фактором развития подагры. При этом состоянии снижается растворимость уратов и возникает зарождение и рост кристаллов урата натрия [6].

Уратная форма МКБ

Общие сведения

Тремя основными факторами риска образования камней из мочевой кислоты и уратов являются низкий pH мочи, снижение диуреза и гиперурикозурия. Риск образования уратных камней, можно оценить путем измерения этих трех факторов в суточной моче [7].

Высокая кислотность мочи является наиболее частым фактором риска образования камней из мочевой кислоты. У большинства пациентов с уратными камнями устойчиво низкий уровень pH мочи. Константа кислотной диссоциации мочевой кислоты составляет 5,5. В водном растворе при температуре 37°C мочевая кислота имеет константу растворимости примерно 100 мг/л, а растворимость уратов в 20 раз больше. Когда уровень pH падает ниже 5,5, концентрация недиссо-

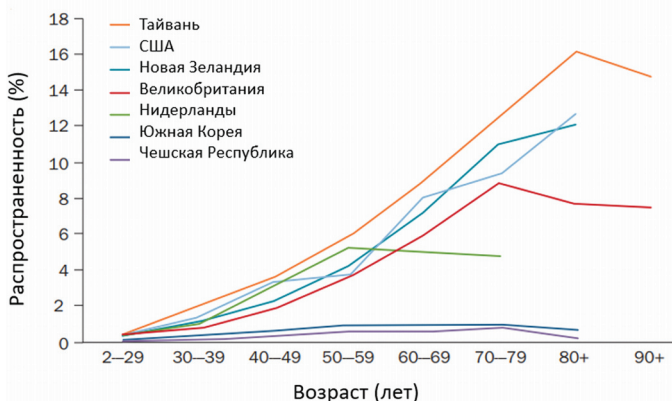


Рис. 2. Распространенность подагры в зависимости от возраста. Адаптировано из C.F. Kuo, 2015 [5]

Fig. 2. Prevalence of gout by age. Adapted from C.F. Kuo, 2015 [5]

цированной мочевой кислоты значительно превышает концентрацию уратов. Таким образом, низкий уровень pH мочи в значительной степени способствует осаждению, кристаллизации мочевой кислоты и камнеобразованию [8].

Кроме того, фактором образования уратных конкрементов является гиперурикозурия, то есть повышенное выделение мочевой кислоты с мочой. Гиперурикозурия является причиной образования до 63% уратных камней даже без постоянно низкого pH мочи [9, 10].

Еще одной причиной развития уратных форм МКБ служит снижение диуреза. Камнеобразование определяется концентрацией, а не уровнем кристаллизующихся растворенных веществ. Перенасыщение (ПН) мочи, или суперсатурация, может быть вызвана низким объемом мочи по соотношению концентрации веществ в моче к их растворимости. Когда пороговое значение ПН меньше 1, кристаллы вещества будут растворяться; когда значение ПН больше 1, кристаллы вещества будут расти и образовывать конкременты [11]. Таким образом, если концентрация уратов в моче слишком высока, мочевая кислота и урат натрия могут выпадать в осадок и вызывать образование камней.

Распространенность

Уратные камни составляют около 5-10% всех конкрементов в почках и являются третьими по распространенности мочевыми камнями после оксалатных и струвитных камней. Заболеваемость существенно различается по регионам. Например, наиболее высокая распространенность отмечается на Ближнем Востоке (22-28%), в то время как в США – всего 8-10%. Точная причина глобального разнообразия распространенности камней мочевой кислоты еще полностью не выяснена. Возможно, это связано с высокой распространенностью ожирения или метаболического синдрома, диабета и гипертонии, которые обычно связаны с урат-

ным нефролитиазом. Установлено, что у лиц с конкрементами в мочевыводящих путях и метаболическим синдромом/диабетом 2 типа, повышенный уровень мочевой кислоты встречается чаще, чем в других группах населения. Было обнаружено, что 33,9% пациентов с МКБ и диабетом 2 типа имели уратные камни по сравнению с 6,2% среди недиабетических пациентов [12].

Симптоматика

У 50% пациентов заболевание продолжительное время протекает латентно. Клиника зависит от формы и варианта течения мочекишечной нефропатии. Для острой уратной обструктивной нефропатии характерно внезапное начало с возникновением интенсивной боли и тяжести в поясничной области, дизурическими явлениями, макрогематурией, резким уменьшением количества мочи. Почечная симптоматика нередко сочетается с подагрической суставной атакой. При уратном нефролитиазе с постепенным отложением солей и формированием камней периодически наблюдаются двухсторонние почечные колики с острой болью в области поясницы, иррадиирующей в бедро и пах, тошнотой и рвотой, напряжением мышц передней брюшной стенки, лихорадкой. Возможно спонтанное отхождение конкрементов.

При хроническом интерстициальном нефрите или гломерулонефрите основными проявлениями становятся стойкое повышение артериального давления, выявляемое у 70% пациентов, увеличение диуреза в течение суток и в ночное время. Изредка в моче появляется кровь. Симптоматика усугубляется при снижении фильтрующей функции подагрической почки: больных беспокоят постоянные ноющие боли, отмечаются расстройства мочеиспускания, гематурия, снижение объема мочи, выделенной за сутки. Важным признаком является красновато-бурый цвет мочи за счет окрашивания кристаллами мочекишечного аммония [13].

Таблица 1. Различия между типами мочекишечных камней
Table 1. Differences between the types of uric acid stones

Показатель Parameter	Тип конкремента /Type of stone				
	Уратный Urate	Ксантиновый Xanthine	2,8-Дигидрокси- адениновый 2,8-Dihydroxy- adenine	Смешанный: урат-кальций Mixed: urate-calcium	Гиперурикозури- ческий кальций Hyperuricosuric calcium
Позитивен на рентгеновском снимке Radiopaque	Нет No	Нет No	Нет No	Да Yes	Да Yes
pH мочи Urine pH	↓ Decrease	Норма Normal	Норма Normal	Норма/↓ Normal/Decrease	Норма Normal
Мочевая кислота в моче Uric acid in urine	Норма Normal	↑/Норма Normal	Норма Normal	Норма/↑ Normal/Increase	↑ Increase
Фракционная секреция мочевой кислоты Fractional secretion of uric acid	↓ Decrease	Норма Normal	Норма Normal	Норма/↓ Normal/Decrease	Норма Normal
Кальций в моче Urine calcium	Норма Normal	Норма Normal	Норма Normal	Норма/↑ Normal/Increase	Норма Normal
Мочевая кислота в сыворотке Serum uric acid	↑ Increase	↓ Decrease	Норма Normal	Норма/↑ Normal/Increase	Норма Normal
Реакция на подщелачивающую терапию Reaction to alkalinizing therapy	Да Yes	Нет No	Нет No	Да Yes	Да Yes

Различные типы конкрементов можно отличить в ходе инструментальной и лабораторной диагностики (табл. 1).

Как ксантиновые, так и 2,8-дигидроксидениновые (2,8-DHA) камни рентгеннегативны и поэтому могут быть ошибочно приняты за камни из мочевой кислоты. Ксантиновые камни обычно развиваются у пациентов, получающих аллопуринол, или у пациентов с врожденными патологиями, такими как синдром Леша-Нихана или наследственная ксантинурия, ауто-сомно-рецессивный дефицит ксантиноксидазы. Камни 2,8-DHA встречаются у пациентов с ауто-сомно-рецессивным заболеванием, дефицитом аденинфосфорибозилтрансферазы. Оба типа камней совершенно нерастворимы и не поддаются ощелачивающей терапии, что дает ключ к диагностике. При наследственной ксантинурии уровень мочевой кислоты в сыворотке крови низкий [14, 15].

Дифференциальный диагностический ряд также включает кальциевые камни, такие как гиперурикозурические кальциевые камни и смешанные камни, содержащие мочевую кислоту и оксалат кальция. Гиперурикозурия является общим фактором риска для камней, содержащих кальций и мочевую кислоту. Однако кальциевый нефролитиаз чаще ассоциируется с гиперурикозурией, чем мочекислый нефролитиаз. В отчете, посвященном оценке метаболических нарушений и связанных с ними камней в почках, было обнаружено, что 78% лиц с гиперурикозурическими камнями имеют камни из оксалата кальция, а у 10% – камни из фосфата кальция. Гиперурикозурия обычно возникает из-за неосмотрительности в питании и повышенного потребления пуриновых оснований. Другие особенности, которые отличают этих пациентов от пациентов с уратными камнями, включают нормальную концентрацию мочевой кислоты в сыворотке и нормальный pH мочи. Напротив, у пациентов со смешанными камнями из мочевой кислоты и оксалата кальция основным нарушением обмена веществ является низкий pH мочи [16, 17].

Диагностика

Первоначальная оценка пациента с подозрением на наличие уратных конкрементов должна включать в себя полный сбор анамнеза и физикальное обследование с акцентом на вторичные факторы, которые способствуют образованию камней (сахарный диабет, метаболический синдром или подагрический артрит). Следует опросить пациента на предмет принимаемых лекарств и диеты. Выявление первопричины послужит ориентиром для будущего лечения.

Окончательный диагноз зависит от анализа камня, позволяющего выявить содержание мочевой кислоты. Если конкремент недоступен для оценки, рентгенологические и метаболические признаки также могут указывать на природу конкремента. Уратные

камни кажутся рентгеннегативными на нативном снимке, но могут проявляться при компьютерной томографии. Кроме того, кислый pH мочи предполагает, что может присутствовать уратный компонент. У всех пациентов должна быть проанализирована суточная моча для выявления предрасполагающих факторов, включая низкий объем мочи, гиперурикозурию, экскрецию оксалатов, кальция, цитратов [18].

Первоначальный биохимический анализ крови должен включать определение уровня электролитов глюкозы и мочевой кислоты. Даже простая индикаторная полоска покажет низкий уровень pH мочи, часто 5,5 или ниже. Разовая порция мочи при длительном контакте с комнатным воздухом может выделять CO₂ и подщелачиваться. Микрогематурия может присутствовать или отсутствовать. Кислая моча часто содержит мочевую кислоту, оксалат кальция или аморфные кристаллы мочевой кислоты. Кристаллы урата натрия встречаются реже. Кристаллы мочевой кислоты окрашиваются пигментом мочи и сохраняют цвет от желтого до коричневого. Однако простое наличие кристаллов мочевой кислоты не означает, что у пациента МКБ. Уратные соли натрия или калия принимают некристаллическую аморфную форму желтоватого или желто-красноватого цвета. Урат натрия может образовывать пучки игл или тонких призм [19].

Медикаментозное лечение

Варианты лечения камней в почках зависят от множества факторов, включая химический состав, размер, расположение, симптомы, наличие изменений повышения давления и инфекцию.

Подщелачивающая терапия

Медикаментозная литолитическая терапия в 70-80% эффективна у пациентов с уратным нефролитиазом и является основным методом лечения в этих случаях. Она должна быть направлена на 3 аномалии, предрасполагающие к образованию камня: низкий pH мочи, повышенный уровень мочевой кислоты в моче и низкий диурез.

Подщелачивание мочи является основным методом растворения уратных конкрементов. Уровень pH при гемолизе по рекомендации Европейской ассоциации урологов должен быть в пределах 7,0-7,2. Доза подщелачивающего препарата может быть изменена в зависимости от клинической реакции и уровня pH мочи. Наиболее часто назначаемый цитрат калия препятствует уменьшению экскреции цитрата и увеличению экскреции кальция, сопровождающему нагрузку натрием. Тем не менее, такая терапия противопоказана пациентам с почечной недостаточностью или высоким уровнем калия в сыворотке крови [20, 21].

Аллопуринол

При наличии гиперурикозурии традиционно назначается аллопуринол. Этот препарат является конку-

рентным ингибитором фермента ксантиноксидазы, которая катализирует превращение гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. Аллопуринол и его активный метаболит оксипуринол действуют как аналоги пуринов и снижают их синтез *de novo* за счет усиления восстановления с помощью гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы. Однако, несмотря на эффективность и широкое распространение аллопуринола, сообщается о множестве побочных эффектов, вызванных его применением [22]. Например, описано такое состояние как синдром гиперчувствительности к аллопуринолу, который встречается с частотой 1:1000 и характеризуется диффузной десквамативной кожной сыпью, лихорадкой, поражением печени, эозинофилией и почечной недостаточностью неясной этиологии. Этот синдром приводит к летальному исходу в 26% случаев [23]. Частота возникновения других побочных эффектов таких как кожные высыпания, диарея, нарушение функции печени составляет по разным данным от 36,5 до 85%, а частота отказа от приема вследствие непереносимости достигает 11% [24].

Фебуксостат

Помимо аллопуринола, в качестве урат-снижающей терапии применяется фебуксостат. Фебуксостат (Аденурик) является новым ингибитором ксантиноксидазы, который был одобрен управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США для хронического лечения гиперурикемии у пациентов с подагрой. В 2017 году FDA включило предупреждение на этикетке препарата фебуксостат о сердечно-сосудистых осложнениях, в том числе инфаркта миокарда, инсульта и сердечной смерти. Эти данные были подтверждены в 2019 году. Предупреждение было основано на предварительных результатах постмаркетингового исследования безопасности, в котором приняли участие 6190 пациентов, принимающих препараты в среднем в течение 2,5 лет. Установленная частота внезапной сердечной смерти составила 2,7% для фебуксостата и 1,8% – для аллопуринола соответственно, а частота сердечно-сосудистой смерти составила 4,3% и 3,2% ($p = 0,03$) соответственно [25].

Расбуриказа

Расбуриказа — это рекомбинантный фермент уратная оксидаза, который превращает мочевую кислоту в аллантаин. Это дает дополнительное преимущество преобразования имеющейся мочевой кислоты в нейтральный метаболит, в отличие от аллопуринола, который предотвращает будущее образование мочевой кислоты [26].

Расбуриказа противопоказана при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD) и беременности. При дефиците G6PD во время действия расбуриказы накапливается избыток перекиси водорода, что подвергает пациентов риску гемолитической анемии и метгемоглобинемии. Побочные эффекты включают рвоту, тошноту,

гипертермию, периферические отеки, беспокойство, головную боль, боль в животе, запоры и диарею [27].

Недостатки консервативного лечения повышенного уровня мочевой кислоты обуславливают необходимость постоянного поиска новых молекул и источников активных веществ, которые были бы так же эффективны, но более безопасны. Последние годы большой интерес вызывает применение флавоноидов для лечения нарушений пуринового обмена.

Лютеолин (Luteolin)

Лютеолин – это флавоноид, присутствующий во многих фруктах, овощах и лекарственных растениях. Флавоноиды защищают растения от микроорганизмов и других экологических угроз, также положительно влияет на здоровье.

Ингибирующая концентрация, при которой активность ксантиноксидазы, фермента, участвующего в выработке мочевой кислоты и супероксид-радикалов, уменьшается на 50% (IC_{50}) в одном из исследований составил всего 0,43 мкг/мл. Молекулярный докинг (метод молекулярного моделирования, позволяющий предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию и конформацию одной молекулы с другой) показал, что лютеолин связывается с теми же аминокислотными остатками белка ксантиноксидазы (КО), что и аллопуринол [28].

Результаты сравнительного исследования различных флавоноидов показали, что лютеолин имеет наивысшую эффективность в отношении ингибирования ксантиноксидазы. Также лютеолин обладает выраженной противовоспалительной активностью. В концентрации 10 мкмоль он снижает выработку фактора некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкина (ИЛ-6) на 73 и 81% соответственно, что сравнимо с дексаметазоном. Кроме того, лютеолин обладает наивысшей среди флавоноидов антиоксидантной и противовоспалительной активностью. IC_{50} в отношении ксантиноксидазы для лютеолина и аллопуринола составляют 4,5 против 8,5 мг/мл [29]. Соответственно, лютеолин как ингибитор КО и поглотитель супероксидных радикалов может быть полезен при поиске лучших традиционных лекарств от подагры, уратных камней в почках и ишемии [30].

Было проведено комплексное исследование влияния двух форм лютеолина (агликон и лютеолин-4'-О-гликозид) на все звенья патогенеза гиперурикемии и подагрического артрита. Обе формы вызвали достоверное снижение активности КО, что указывает на то, что прямая ингибирующая активность КО может быть основным антигиперурикемическим механизмом лютеолина и лютеолин-4'-О-гликозида. Пероральное применение лютеолина достоверно снижало уровень мочевой кислоты в сыворотке крови на 34, 44 и 76% в дозировках 20, 40 и 100 мг/кг. Для Л-4'-О-г данные цифры составляли 49, 67 и 70% соответственно. ■

Лютеолин и Л-4'-О-г во всех изученных дозах (20, 40, 100 мг/кг) выражено снижают экспрессию белка mouse urate transformer (mURAT1) и достоверно уменьшают экспрессию белка mouse glucose transformer (mGLUT9), которые повышаются при гиперурикемии по сравнению с контролем (рис. 4) [31].

Гистологические исследования показывают, что лютеолин и Л-4'-О-г восстанавливают функцию почки, нарушенную избыточным уровнем мочевой кислоты

[31]. Лютеолин и его гликозид уменьшают отек, обусловленный отложением кристаллов моноурата натрия в суставах и под кожей, и уменьшает инфильтрацию воспалительными клетками. Также лютеолин снижает уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α) (рис. 5) [24].

Кверцетин (из экстракта Софоры японской)

Кверцетин – это природное химическое соединение группы флавоноидов. Кверцетин содержится во

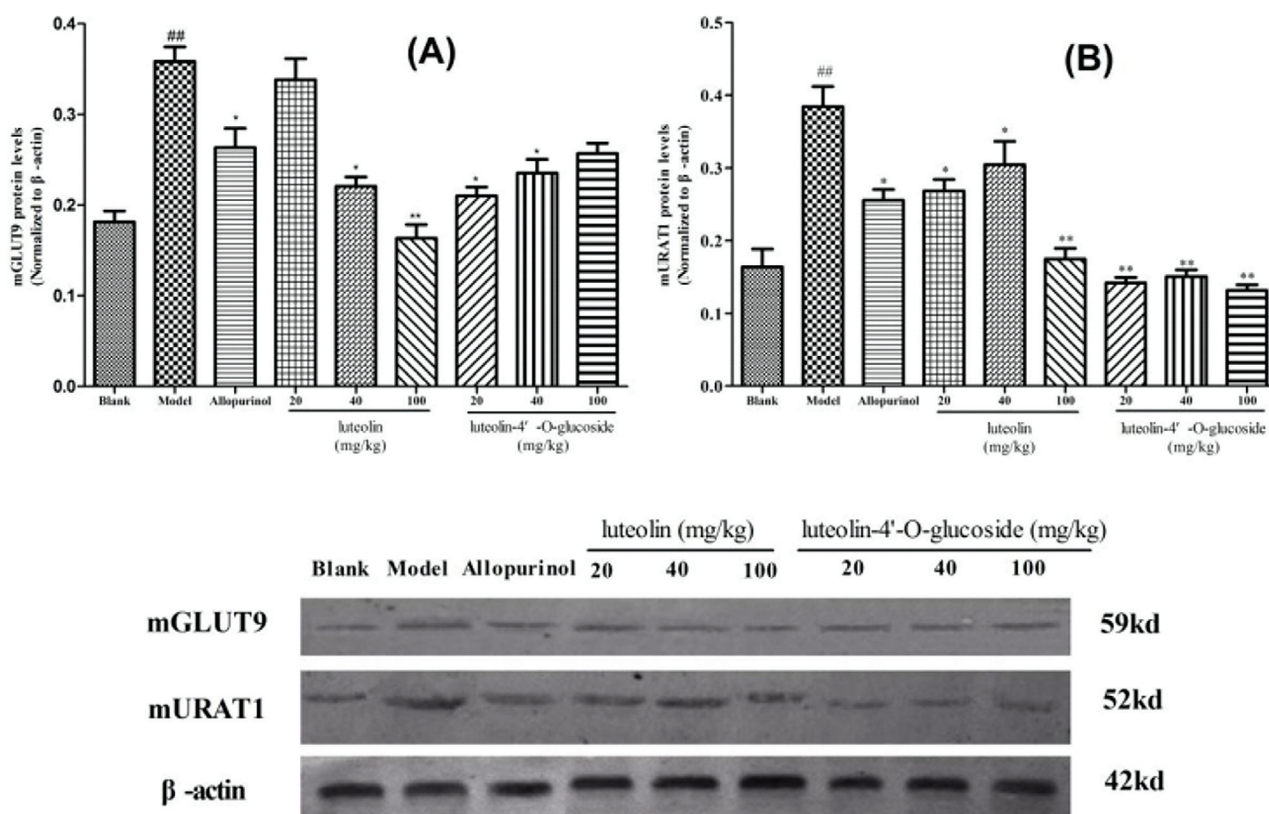


Рис. 4. Эффекты Лютеолина и Лютеолин-4'-О-гликозида и аллопуринола на экспрессию белков mGLUT9 (A) и mURAT1 (B) в почечной ткани у мышей с гиперурикемией

** $p < 0.01$ по сравнению с контролем; ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ по сравнению с моделью. Взято из Y. Lin et al, 2018 [31]

Fig. 4. Effects of Luteolin and Luteolin-4'-O-glucoside and allopurinol on the expression of mGLUT9 (A) and mURAT1 (B) proteins in renal tissue in hyperuricemic mice.

** $p < 0.01$ compared to control; ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ compared to the model. Adapted from Y. Lin et al, 2018, [31]

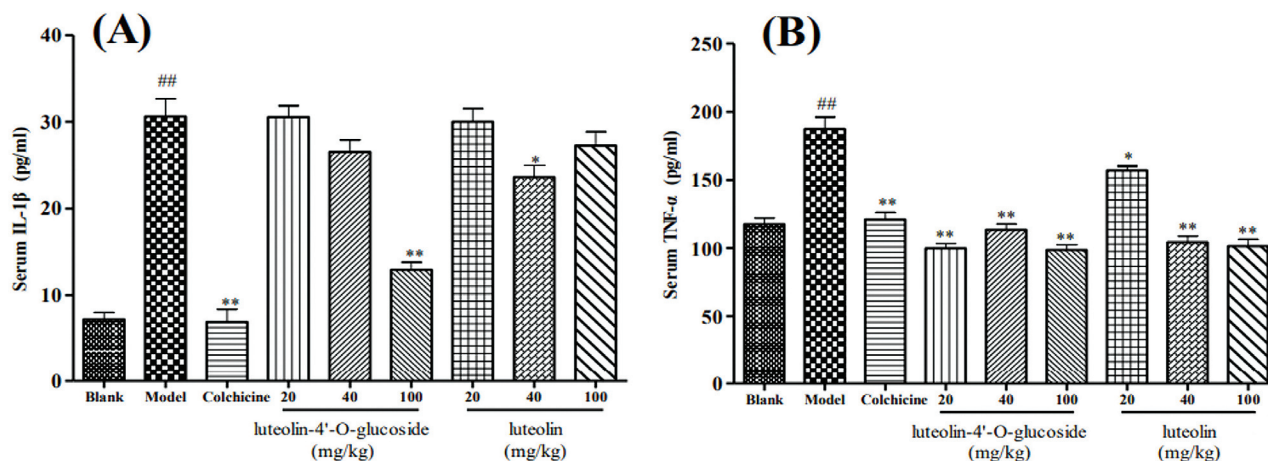


Рис. 5. Эффекты Лютеолина и Лютеолин-4'-О-гликозида и колхицина на уровни ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови через 24 часа после подкожной инъекции кристаллов моноурата натрия. ## $p < 0.01$ по сравнению с контролем

** $p < 0.01$ по сравнению с контролем; ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ по сравнению с моделью. Взято из Y. Lin et al, 2018 [31]

Fig. 5. Effects of Luteolin and Luteolin-4'-O-glucoside and colchicine on serum IL-1 β and TNF- α levels 24 hours after subcutaneous injection of sodium monurate crystals. ** $p < 0.01$ compared to control; ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ compared to the model. Adapted from Y. Lin et al, 2018, [31]

множестве овощей и фруктов. Больше всего кверцетина содержится в красном луке и чае.

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что прием 500 мг/сут кверцетина через 2 и 4 недели снижает уровень мочевой кислоты в крови на 15,9 и 26,5 мкмоль/л соответственно (рис. 6) [32].

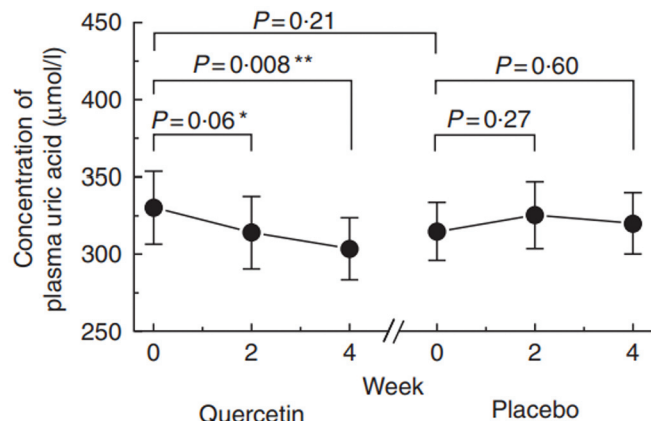


Рис. 6. Влияние кверцетина на уровень мочевой кислоты в плазме. * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$ по сравнению с базовым значением. Взято из Y. Shi et al., 2016 [32]
Fig. 6. Effect of quercetin on plasma uric acid levels. * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$ compared to baseline. Adapted from Y. Shi et al., 2016 [32]

Наиболее вероятным механизмом действия кверцетина является прямое ингибирование ксантиноксидазы, как было показано в исследованиях *in vitro*. Другим возможным механизмом является усиление почечной экскреции мочевой кислоты, путем усиления гломерулярной фильтрации. Также эффективность может быть обусловлена непрямым антиоксидантным эффектом, который уменьшает микрососудистую ишемию клубочков и приводит к локальному повышению кровотока, расширению афферентных артериол и конкурентной реабсорбции натрия и калия [33].

Фармакологический эффект кверцетина обусловлен значительным дозозависимым ингибирующим действием на отеки в экспериментальной модели подагрического артрита. Этот эффект коррелировал с ослаблением рекрутирования лейкоцитов в пораженные суставы, снижением уровней ИЛ-1 β , ФНО- α , NO, циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и простогландина 2 (ПГ2), а также со снижением уровней конечного продукта перекисного окисления липидов (МДА) и повышенной антиоксидантной активностью ферментов супероксиддисмутазы, каталазы и глутатион-пероксидазы (SOD, CAT и GSH-PX). Эти терапевтические преимущества были сопоставимы с теми, которые

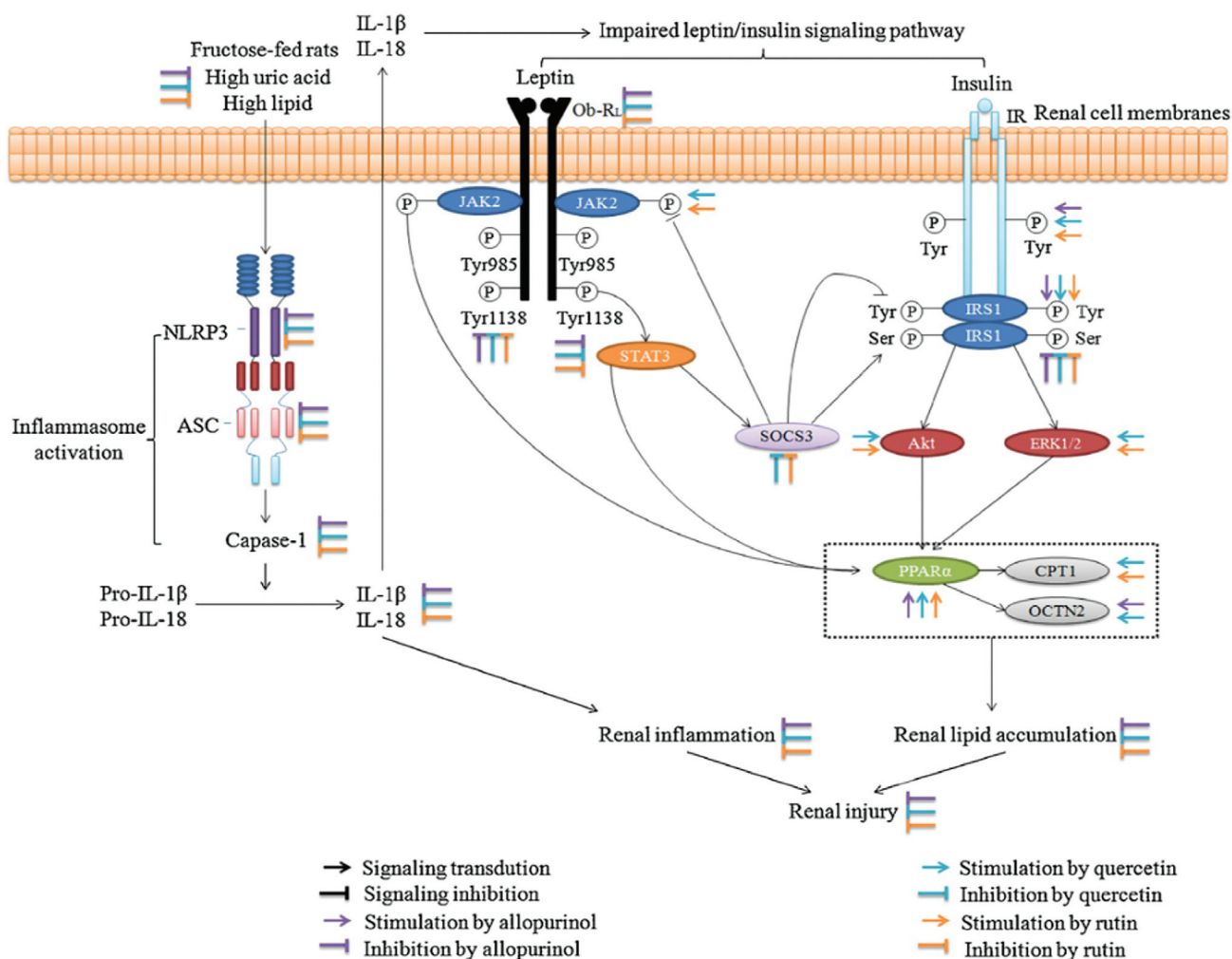


Рис. 7. Схематическое изображение механизма, с помощью которого аллопуринол и кверцетин предотвращают почечное воспаление и накопление липидов у лиц, получавших фруктозу. Взято из J. Huang et al. 2012 [33]
Fig. 7. Schematic representation of the mechanism by which allopurinol and quercetin prevent renal inflammation and lipid accumulation in persons receiving fructose. Adapted from J. Huang et al. 2012 [33]

достигаются при лечении лекарственным препаратом индометацином (рис. 7) [33].

Смилакс приречный (*Smilax riparia*, сассапариль)

Смилакс приречный – это многолетняя деревянистая лиана семейства Смиляковые или Сассапарилевые, распространена в субтропическом и тропическом климате. Произрастает на территории Китая, Северной Америки, островах Тихого океана, встречается в Европе и Африке. Корни Сассапарили содержат: стероидные сапонины, горечи, смолы, крахмал, слизь, аминокислоты, железо, кальций, калий, магний и эфирное масло.

В исследованиях было показано, что применение экстракта *S. riparia* в дозировках 500 и 2000 мг/кг вызывает достоверное дозозависимое снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, а также дозозависимое снижение экспрессии белка URAT1 в почечной ткани при гиперурикемии (рис. 8) [34].

Уровни белков URAT1, GLUT9 и organic anion transformer 1 (OAT1) связаны с выделением почечной

мочевой кислоты. Данные показали, что аллопуринол значительно снижал экспрессию mURAT1 и mGLUT9 в почках, а экспрессию mOAT1 в почках повышал у мышей с гиперурикемией по сравнению с модельной группой. Комбинированное введение аллопуринола и *S. riparia* подавляло и повышало экспрессию родственных белков у экспериментальных животных [35].

Кроме того, экстракт *S. riparia* способен усиливать активность других урикозурических средств, например, аллопуринола. При совместном применении аллопуринола и *S. riparia* отмечается синергизм в отношении снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, соответствующего повышению уровня мочевой кислоты в моче (рис. 9) [36].

Также экстракт *S. riparia* способствует улучшению функции почек повреждаемой при уратной нефропатии. Положительный эффект отражается в снижении уровня сывороточного азота мочевины (BUA) и повышении фракционной экскреции ура-

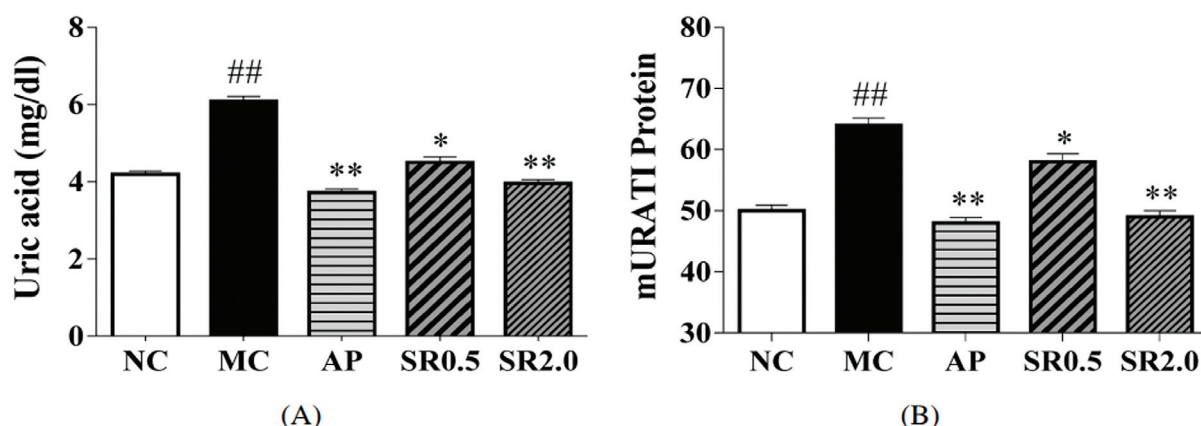


Рис. 8. Влияние общих сапонинов *S. riparia* (SR) у мышей с гиперурикемией. (A) SR снижает уровень мочевой кислоты в сыворотке. (B) SR уменьшает экспрессию почечного белка mURAT1. n ¼ 8 на группу. NC, нормальный контроль; MC, модельная группа с оксонатом калия; AP, аллопуринол (10 мг / кг); SR 0,5 или SR 2,0, SR 0,5 г / кг или SR 2,0 г / кг. ** p < 0:01 по сравнению с NC; * p < 0:05, ** p < 0:01 по сравнению с MC. Взято из: X. H. Wu, 2015 [35]
Fig. 8. Effect of total *S. riparia* (SR) saponins in hyperuricemic mice. (A) SR decreases serum uric acid levels. (B) SR decreases the expression of the renal protein mURAT1. n ¼ 8 per group. NC, normal control; MC, model group with potassium oxonate; AR, allopurinol (10 mg / kg); SR 0.5 or SR 2.0, SR 0.5 g / kg or SR 2.0 g / kg. ** p < 0:01 compared to NC; * p < 0:05, ** p < 0:01 compared to MS. Taken from: X. H. Wu, 2015 [35]

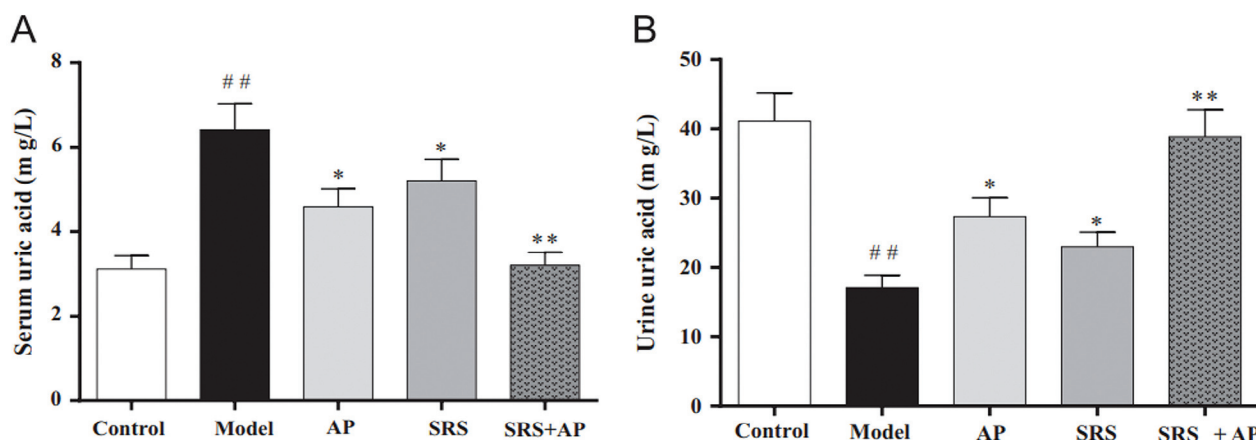


Рис. 9. Влияние аллопуринола, SRS (сапонины *Smilax riparia*) и их комбинации на уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (A) и в моче (B) у мышей с гиперурикемией. N=8 в каждой группе. Control — нормальный контроль; Model — модельная группа, индуцированная оксонатом калия; AP, аллопуринол (5 мг / кг); SRS (500 мг / кг); SRS+AP, SRS (500 мг / кг) плюс аллопуринол (5 мг / кг). ** p < 0,01 по сравнению с обычным контролем; * p < 0,05 и ** p < 0,01 по сравнению с модельной группой. Взято из: X.H. Wu, 2014 [36]
Fig. 9. Effect of allopurinol, SRS (*Smilax riparia* saponins) and their combination on serum (A) and urine (B) uric acid levels in hyperuricemic mice. N=8 in each group. Control — normal control; Model — potassium oxonate-induced model group; AR, allopurinol (5 mg / kg); SRS (500 mg / kg); SRS + AP, SRS (500 mg / kg) plus allopurinol (5 mg / kg). ** p < 0.01 compared to normal control; * p < 0.05 and ** p < 0.01 compared to the model group. Taken from: X.H. Wu, 2014 [36]

тов (FEUA). Чтобы изучить основные механизмы действия, оценили влияние соединения на активность КО. Комбинация аллопуринола и сапонины *Smilax riparia* (SRS) снижала уровень активности ксантиноксидазы (XOD) в сыворотке до уровня, даже ниже, чем в контрольной группе. Соответственно, комбинированное лечение также вызывало аналогичные изменения XOD в печени, что позволяет предположить, что эти изменения способствовали наблюдаемым эффектам при комбинированном лечении.

Этилацетатная фракция экстракта *S. riparia* не только снижает XOD, но также улучшает структуру и функцию почек, что подтверждается биохимическими и гистологическими данными. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови снижается на 16%, 30% и 39% при дозировках 125, 250 и 500 мг/кг соответственно. Уровень азота мочевины снижается на 20%, 27% и 28%. Фракционное выведение уратов из организма повышается на 30%, 64% и 91%, соответственно [35].

ВЫВОДЫ

Выраженные побочные эффекты существующих способов лечения и необходимость длительной терапии нарушений пуринового обмена обуславливает актуальность создания новых терапевтических комплексов, которые бы эффективно и безопасно снижали уровень мочевой кислоты и улучшали прогноз течения заболевания у пациентов. Эффективные комплексные препараты, содержащие высокоактивные экстракты и чистые субстанции, могут служить дополнением, а в ряде случаев и альтернативой стандартной терапии.

Сочетание взаимодополняющих компонентов: лютеолина, кверцетина, экстракта сассапарили, которое содержится в комплексе «Ураликс» от компании SH PHARMA (ЭСЭЙЧ ФАРМА) способствует снижению уровня мочевой кислоты в крови. Данный препарат создан специально для решения проблемы повышенного содержания мочевой кислоты и борьбы с уратными конкрементами в почках и мочевых путях. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2015(77):323-45. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170343>.
- Mount DB. Asymptomatic hyperuricemia – UpToDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/asymptomatic-hyperuricemia>. [Electronic resource].
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum* 2011;63(10):3136-41. <https://doi.org/10.1002/art.30520>.
- Joosten LAB, Crijan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(2):75-86. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0334-3>.
- Kuo CE, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(11):649-62. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91>.
- Abhishek A, Roddy E, Doherty M. Gout – a guide for the general and acute physicians. *Clin Med (Lond)* 2017;17(1):54-59. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-54>.
- Capasso G, Jaeger P, Robertson WG, Unwin RJ. Uric acid and the kidney: urate transport, stone disease and progressive renal failure. *Curr Pharm Des* 2005;11(32):4153-9. <https://doi.org/10.2174/138161205774913219>.
- Doizi S, Rodgers K, Poindexter J, Sakhaee K, Maalouf NM. Assessment of urinary inhibitor or promoter activity in uric acid nephrolithiasis. *J Urol* 2016;95(6):1799-804. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.12.077>.
- Strohmaier WL, Wrobel BM, Schubert G. Overweight, insulin resistance and blood pressure (parameters of the metabolic syndrome) in uric acid urolithiasis. *Urol Res* 2012;40(2):171-5. <https://doi.org/10.1007/s00240-011-0403-9>.
- Dardamanis M. Pathomechanisms of nephrolithiasis. *Hippokratia* 2013;17(2):100-7.
- Ma Q, Fang L, Su R, Ma L, Xie G, Cheng Y. Uric acid stones, clinical manifestations and therapeutic considerations. *Postgrad Med J* 2018;94(1114):458-462. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2017-135332>.
- Pazos Pérez F. Uric acid renal lithiasis: New concepts. *Contrib Nephrol* 2018(192):116-124. <https://doi.org/10.1159/000484286>.
- Подгрическая нефропатия – причины, симптомы, лечение. URL: <https://rd2mgn74.ru/kosti-i-sustavy/podagrisheskaya-nefropatiya-prichiny-simptomy-i-lechenie.html> [Gouty nephropathy-causes, symptoms, treatment. cited 2021 Sep 18 Available from: <https://rd2mgn74.ru/kosti-i-sustavy/podagrisheskaya-nefropatiya-prichiny-simptomy-i-lechenie.html> (In Russian)].
- Riese RJ, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis: Pathogenesis and treatment. *J Urol* 1992;148(3):765-71. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)36715-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36715-0).
- Pais VM, Lowe G, Lallas CD, Preminger GM, Assimos DG. Xanthine urolithiasis. *Urology* 2006;67(5):1084.e9-11. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2005.10.057>.
- Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med* 2003;115(1):26-32. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00201-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00201-8).
- ak CY, Poindexter JR, Peterson RD, Koska J, Sakhaee K. Biochemical distinction between hyperuricosuric calcium urolithiasis and gouty diathesis. *Urology* 2002;60(5):789-94. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01908-8](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01908-8).
- Cameron MA, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 2007;34(3):335-46. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2007.05.001>.
- Graff L. A Handbook of routine urinalysis. Philadelphia: J.B. Lippincott Company 1992. URL: books.club/readonline/?item=0397521111&lan=en.
- Kok DJ, Iestra JA, Doorenbos CJ, Papapoulos SE. The Effects of dietary excesses in animal protein and sodium on the composition and the crystallization kinetics of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(4):861-7. <https://doi.org/10.1210/jcem-71-4-861>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

21. Siener R, Hesse A. The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation. *Eur J Nutr* 2003;42(6):332-7. <https://doi.org/10.1007/s00394-003-0428-0>.
22. Аллопуринол (Allopurinolum)- описание вещества, инструкция, применение, противопоказания формула. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_298.htm [Allopurinol (Allopurinol) - description of the substance, instructions, application, contraindications and formula. cited 2021 Sep 18. Available from: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_298.htm (In Russian)].
23. Lupton GP, Odom RB. The allopurinol hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1979;1(4):365-74. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(79\)70031-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(79)70031-4).
24. Castrejon I, Toledano E, Rosario MP, Loza E, Pérez-Ruiz F, Carmona L. Safety of allopurinol compared with other urate-lowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2015;35(7):1127-37. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3189-6>.
25. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018;378(13):1200-1210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895>.
26. Strilchuk L, Fogacci F, Cicero AF. Safety and tolerability of available urate-lowering drugs: a critical review. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(4):261-271. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1594771>.
27. Dean L, Kane M. Rasburicase Therapy and G6PD and CYB5R Genotype. in: Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US);2012–2020 Sep 29.
28. Zhang HJ, Hu YJ, Xu P, Liang WQ, Zhou J, Liu PG, et al. Screening of potential xanthine oxidase inhibitors in *Gnaphalium hypoleucum* DC. by immobilized metal affinity chromatography and ultrafiltration-ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Molecules* 2016;21(9):1242. <https://doi.org/10.3390/molecules21091242>.
29. Nile SH, Keum YS, Nile AS, Jalde SS, Patel RV. Antioxidant, anti-inflammatory, and enzyme inhibitory activity of natural plant flavonoids and their synthesized derivatives. *J Biochem Mol Toxicol* 2018;32(1). <https://doi.org/10.1002/jbt.22002>.
30. Nessa F, Ismail Z, Mohamed N. Xanthine oxidase inhibitory activities of extracts and flavonoids of the leaves of *Blumea balsamifera*. *Pharm Biol* 2010;48(12):1405-12. <https://doi.org/10.3109/13880209.2010.487281>.
31. in Y, Liu PG, Liang WQ, Hu YJ, Xu P, Zhou J, et al. Luteolin-4'-O-glucoside and its aglycone, two major flavones of *Gnaphalium affine* D. Don, resist hyperuricemia and acute gouty arthritis activity in animal models. *Phytomedicine* 2018(41):54-61. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.02.002>.
32. Shi Y, Williamson G. Quercetin lowers plasma uric acid in pre-hyperuricemic males: A randomised, double-blinded, placebo-controlled, cross-over trial. *Br J Nutr* 2016;115(5):800-6. <https://doi.org/10.1017/S0007114515005310>.
33. Huang J, Zhu M, Tao Y, Wang S, Chen J, Sun W, Li S. Therapeutic properties of quercetin on monosodium urate crystal-induced inflammation in rat. *J Pharm Pharmacol* 2012 Aug;64(8):1119-27. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01504.x>.
34. Wu XH, Yu CH, Zhang CF, Anderson S, Zhang YW. Smilax riparia reduces hyperuricemia in mice as a potential treatment of gout. *Am J Chin Med* 2014;42(1):257-9. <https://doi.org/10.1142/S0192415X14200018>.
35. Wu XH, Wang CZ, Wang SQ, Mi C, He Y, Zhang J, et al. Anti-hyperuricemia effects of allopurinol are improved by Smilax riparia, a traditional Chinese herbal medicine. *J Ethnopharmacol* 2015(162):362-8. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.01.012>.
36. Wu XH, Yu CH, Zhang CF, Anderson S, Zhang YW. Smilax riparia reduces hyperuricemia in mice as a potential treatment of gout. *Am J Chin Med* 2014;42(1):257-9. <https://doi.org/10.1142/S0192415X14200018>.
37. Chen L, Yin H, Lan Z, Ma S, Zhang C, Yang Z, et al. Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of Smilax China L. *J Ethnopharmacol* 2011;135(2):399-405. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.03.033>.

Сведения об авторах:

Руденко В.И. – д.м.н, профессор, заведующий отделением рентген-ударно-волновой дистанционной литотрипсии Институт урологии и репродуктивного здоровья человека. Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Россия; rudenko-vadim@rambler.ru, РИНЦ AuthorID 57064

Демидко Ю.Л. – д.м.н. врач-уролог Института урологии и репродуктивного здоровья человека, Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Россия; demidko1@mail.ru; РИНЦ AuthorID: 584862

Краев И.Г. – врач-уролог, ФГБУЗ МСЧ № 152 ФМБА России; Москва, Россия; i_kraev@list.ru

Вклад авторов:

Руденко В.И. – идея, разработка дизайна, научное редактирование, 35%
Демидко Ю.Л. – написание текста статьи, 35%
Краев И.Г. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 30%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке SH PHARMA.

Статья поступила: 17.06.21

Результаты рецензирования: 17.07.21

Исправления получены: 26.07.21

Принята к публикации: 13.08.21

Information about authors:

Rudenko V.I. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of X-ray Shockwave Remote Lithotripsy, Institute of Urology and Human Reproductive Health. Clinic of urology named after R.M. Fronshtein of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Moscow, Russia; rudenko-vadim@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2081-8374>

Demidko Yu.L. – Dr. Sci., Urologist of the Institute of Urology and Human Reproductive Health. Clinic of urology named after R.M. Fronshtein of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Moscow, Russia; demidko1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4231-5524>

Krayev I.G. – urologist, Medical hospital № 152 FMBA of Russia; Moscow, Russia; i_kraev@list.ru

Authors' contributions:

Rudenko V.I. – idea, design development, scientific editing, 35%
Demidko Yu.L. – writing the text of the article, 35%
Krayev I.G. – search and review of publications on the research topic, 30%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The research was supported by SH PHARMA.

Received: 17.06.21

Peer review: 17.07.21

Corrections received: 26.07.21

Accepted for publication: 13.08.21