

**ДУ УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ МЕДИЦИНИ  
ТРАНСПОРТУ МОЗ, ОДЕСА**

**ДНЗ ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ  
і.м. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**

**ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ і.м. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ**

**Анатолій І. ГОЖЕНКО  
Михайло М. КОРДА  
Вадим С. СМАГЛІЙ  
Наталія С. БАДЮК  
Валерій А. ЖУКОВ  
Іван М. КЛІЩ  
Інна В. КОРДА  
Ігор С. БОМБУШКАР  
Ігор Л. ПОПОВИЧ**

**СЕЧОВА КИСЛОТА,  
МЕТАБОЛІЗМ,  
НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС**

**Монографія**

**ОДЕСА  
Фенікс  
2023**

Рекомендовано до друку Вченою радою  
ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України  
(протокол № 6 від 22.12.2022 р.)

Рецензенти:

**Янчій Роман Іванович**, доктор біологічних наук, професор, лауреат премії ім. ОО Богомольця, завідувач відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. ОО Богомольця НАН України

**Вастьянов Руслан Сергійович**, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри загальної та клінічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету

## **ПРИСВЯЧУЄТЬСЯ ІВАНУ ЯКОВИЧУ ГОРБАЧЕВСЬКОМУ**

**Гоженко А.І.** [та ін.]. Сечова кислота, метаболізм, нейро-ендокринно-імунний комплекс: монографія / А.І. Гоженко, М.М. Корда, В.С. Смаглій, Н.С. Бадюк, В.А. Жуков, І.М. Кліщ, І.В. Корда, І.С. Бомбушкар, І.Л. Попович. Одеса. Фенікс; 2023: 266 с. ISBN 978-1-4478-7002-9 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/7574247>

Gozhenko Anatoliy I., Korda Mykhaylo M., Smaglyi Vadym S., Badiuk Nataliya S., Zukow Walery, Klishch Ivan M., Korda Inna V., Bombushkar Igor S., Popovych Igor L. Uric acid, metabolism, neuro-endocrine-immune complex. Monograph. Odessa. Feniks. 2023. 266 p. ISBN 978-1-4478-7002-9 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/7574247>



ISBN 978-1-4478-7002-9

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/7574247>

У монографії висвітлені результати пріоритетних експериментальних і клініко-фізіологічних досліджень зв'язків урикемії і урикозурії з параметрами обміну сечовини, креатиніну і електролітів та нейро-ендокринно-імунного комплексу. В руслі авторських концепцій функціонально-метаболічного континууму і нейроендокринно-імунного комплексу з використанням методів дискримінантного і канонічного кореляційного аналізів продемонстровано, що молекула сечової кислоти проявляє відчутну фізіологічну активність і може вважатися четвертою ендогенною сигнальною молекулою поряд з NO, CO і H<sub>2</sub>S.

Для біохіміків, патофізіологів, ендокринологів, імунологів.

The monograph highlights the results of priority experimental and clinical-physiological studies of the relationship between uricemia and uricosuria with the parameters of urea, creatinine and electrolyte metabolism and the neuro-endocrine-immune complex. In line with the author's concepts of the functional-metabolic continuum and the neuroendocrine-immune complex using the methods of discriminant and canonical correlation analyses, it was demonstrated that the uric acid molecule exhibits significant physiological activity and can be considered the fourth endogenous signal molecule along with NO, CO and H<sub>2</sub>S.

For biochemists, pathophysiologicals, endocrinologists, immunologists.

© УкрНДІ медицини транспорту МОЗ, 2023

© Тернопільський НМУ ім. І.Я. Горбачевського МОЗ, 2023

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН, 2023

© Автори

ISBN 978-1-4478-7002-9 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/7574247>

## **Authors**

**Badiuk Nataliya S., MD, PhD [badiuk\\_ns@ukr.net](mailto:badiuk_ns@ukr.net)**

**Bombushkar Igor S., MD [bombuchkar@gmail.com](mailto:bombuchkar@gmail.com)**

**Gozhenko Anatoliy I., MD, DS, Prof. [prof.gozhenko@gmail.com](mailto:prof.gozhenko@gmail.com)**

**Klishch Ivan M., MD, DS, Prof. [klishch@tdmu.edu.ua](mailto:klishch@tdmu.edu.ua)**

**Korda Mykhaylo M., MD, DS, Prof., Cor-Member NAMS [cordamm@tdmu.edu.ua](mailto:cordamm@tdmu.edu.ua)**

**Korda Inna V., MD, PhD [cordai@tdmu.edu.ua](mailto:cordai@tdmu.edu.ua)**

**Popovych Igor L., MD, PhD [i.popovych@biph.kiev.ua](mailto:i.popovych@biph.kiev.ua)**

**Smaglyi Vadym S., MD**

**Zukow Walery, MD, PhD, dr hab. [w.zukow@wp.pl](mailto:w.zukow@wp.pl)**

## ЗМІСТ

<b>Анотація</b>	<b>5</b>
<b>Іван Якович Горбачевський – піонер синтезу сечової кислоти <i>in vitro</i></b>	<b>8</b>
<b>Вступ</b>	<b>17</b>
<b>Фізіологічна і патогенна активність сечової кислоти (огляд літератури)</b>	<b>20</b>
<b>Матеріал і методи дослідження</b>	<b>55</b>
<b>Варіанти обміну сечової кислоти у щурів</b>	<b>67</b>
<b>Особливості імунного статусу за різних варіантів обміну сечової кислоти у щурів</b>	<b>75</b>
<b>Зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти і імунітету у щурів</b>	<b>85</b>
<b>Особливості стану нейро-ендокринних факторів адаптації за різних варіантів обміну сечової кислоти у щурів</b>	<b>91</b>
<b>Особливості обміну електролітів і азотистих метаболітів за різних варіантів обміну сечової кислоти у щурів</b>	<b>100</b>
<b>Особливості стану нейроендокринно-імунного комплексу і електролітно-азотистого обміну за різних варіантів обміну сечової кислоти у щурів</b>	<b>109</b>
<b>Варіанти обміну сечової кислоти у людей та їх імунний і мікробіотний супровід</b>	<b>117</b>
<b>Зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти і імунітету та мікробіоти у людей</b>	<b>130</b>
<b>Зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти і нейро-ендокринними факторами адаптації у людей</b>	<b>142</b>
<b>Зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти і азотистих метаболітів та електролітів у людей</b>	<b>156</b>
<b>Інтегральна оцінка зв'язків між параметрами обміну сечової кислоти і нейроендокринно-імунного комплексу та метаболізму у людей</b>	<b>174</b>
<b>Заключення</b>	<b>190</b>
<b>Висновки</b>	<b>199</b>
<b>Література</b>	<b>204</b>

## Аннотація

В експерименті на здорових щурах виявлено широкий діапазон параметрів обміну сечової кислоти і вперше показано, що з ними значуще корелюють 34 імунні параметри із 41 зареєстрованого. Урикозурія (більшою мірою) і урикемія (меншою мірою), взяті разом, детермінують стан імунітету на 71%. Сечова кислота стимулює фагоцитоз *Staph. aureus* нейтрофілами (але не моноцитами) крові, збільшує відносний вміст лімфоцитів загалом і В-лімфоцитів зокрема в крові, Т-лімфоцитів і макрофагів в тимусі та фібробластів в селезінці, а також нарощує ентропію імуноцитограми крові. З іншого боку, сечова кислота зменшує ентропію лейкоцитограми крові, загальний вміст в крові лейкоцитів і відносний вміст в лейкоцитограмі моноцитів і паличкоядерних нейтрофілів, натуральних кілерів в імуноцитограмі, а також ентропію тимоцитограми і вміст в ній епітеліоцитів і ретикулоцитів.

Вперше показано, що з-поміж нейро-ендокринних факторів адаптації урикозурія і урикемія негативно корелюють з ВРС-маркерами симпатичного тону і циркулюючих катехоламінів, рівнем в плазмі кортикостерону і товщиною фасцикулярної зони кори наднирників, а також рівнем в плазмі трийодтироніну і Са-Р-маркером кальцитонінової активності, натомість позитивно корелюють з ВРС-маркером вагального тону і екскрецією з сечею 17-кетостероїдів. Міра детермінації сечовою кислотою нейро-ендокринних факторів адаптації становить 62%.

Сукупний детермінуючий вплив параметрів обміну сечової кислоти (за значної переваги урикозурії над урикемією) на констеляцію метаболічних параметрів становить 56%. Максимальний позитивний детермінації з боку сечової кислоти підлегли діурез і екскреція фосфатів та калію, меншою мірою детермінуються екскреція кальцію, креатиніну і сечовини, ще меншою – рівні креатиніну, сечовини і калію в плазмі, а мінімальній детермінації підлегла магнійурія.

У людей обох статей, хворих на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії, виявлено чотири варіанти обміну сечової кислоти. У 34% помірна гіпоурикозурія поєднується з нижньопограничною урикемією. У 24% помірно підвищена урикозурія асоціюється із нормальною урикемією. У 17% помірно підвищена урикозурія поєднується з вираженою гіпоурикемією. Нарешті, у 25% пацієнтів нижньопогранична урикемія супроводжується вираженою гіперурикозурією.

З-поміж усіх зареєстрованих параметрів в якості розпізнавальних щодо чотирьох варіантів обміну сечової кислоти виявлено 28. У дискримінантну модель включено, окрім урикозурії і урикемії за визначенням, 6 нейроендокринних параметрів адаптації (кортизол, трийодтиронін, тестостерон, кальцитонін, вегетативний індекс Кердью і Са/К-маркер симпато-вагального балансу), 8 параметрів імунітету (активність і завершеність фагоцитозу нейтрофілами грампозитивних і грамнегативних бактерій, рівень в крові загальних лімфоцитів, інтерлейкіну-1 $\beta$ , IgG та IgA в слині), два інформаційні параметри (індекс напруження лейкоцитограми Поповича і ентропія імуноцитограми), 7 параметрів метаболізму електролітів (магній, калій, фосфати) і неелектролітів (глюкоза, сечовина і креатинін), а також маркери хронічного пієлонефриту (бактерійурія і лейкоцитурія) і мікробіоти (*Bifidobacteria*).

Вперше показано, що динаміка урикозурії позитивно детермінує динаміку діурезу і екскреції сечовини, креатиніну, кальцію, фосфатів, магнію, хлориду і калію та калійемії, рівня Т-гелперів, ВРС-маркерів вагального тону і симпато-вагального балансу. Натомість негативній детермінації підлегли зміни вегетативного індексу Кердью та інтенсивності фагоцитозу *Staph. aureus*. Динаміка такої констеляції параметрів організму детермінується динамікою сечової кислоти на 97%. Динаміка урикемії детермінує динаміку вегетативного індексу Кердью, кортизолу і кальцитоніну негативно, натомість електролітних маркерів паратироїдної активності і симпато-вагального балансу та тестостерону – позитивно. З-поміж імунних параметрів негативній сечокислий детермінації підлегли зміни Т-гелперів і TNF- $\alpha$ , натомість позитивній – ЦІК, моноцитів і IgG. Стосовно параметрів метаболізму спостерігається лише позитивна сечокислий детермінації їх динаміки. Метаболічна констеляція включає кальційемію, хлоридемію, магнійемію, а також діурез та екскрецію хлориду, натрію, сечовини і креатиніну. В цілому сечокислий детермінація динаміки перелічених параметрів організму становить 80%.

Одержані результати розвивають і доповнюють концепцію, що ендогенна сечова кислота володіє фізіологічною активністю, яка проявляється у модуляції параметрів нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму.

**Gozhenko AI, Korda MM, Smaglyi VS, Badiuk NS, Zukow W, Klishch MI, Korda IV, Bombushkar IS, Popovych IL. Uric Acid, Metabolism, Neuro-Endocrine-Immune Complex. Odesa. Feniks; 2023: 240 p.**

#### **Annotation**

In an experiment on healthy rats, a wide range of parameters of uric acid metabolism was revealed, and it was shown for the first time that 34 immune parameters out of 41 registered were significantly correlated with them. Uricosuria (to a greater extent) and uricemia (to a lesser extent), taken together, determine the state of immunity by 71%. Uric acid stimulates the phagocytosis of *Staph. aureus* by neutrophils (but not monocytes) of the blood, increases the relative content of lymphocytes in general and B-lymphocytes in particular in the blood, T-lymphocytes and macrophages in the thymus and fibroblasts in the spleen, and also increases the entropy of the blood immunocytogram. On the other hand, uric acid reduces the entropy of the blood leukocytogram, the total content of leukocytes in the blood and the relative content of monocytes and rod-shaped neutrophils in the leukocytogram, natural killers in the immunocytogram, as well as the entropy of the thymocytogram and the content of epitheliocytes and reticulocytes in it.

For the first time, it was shown that among the neuro-endocrine factors of adaptation, uricosuria and uricemia are negatively correlated with HRV-markers of sympathetic tone and circulating catecholamines, the plasma level of corticosterone and the thickness of the fascicular zone of the adrenal cortex, as well as the plasma level of triiodothyronine and the Ca-P marker calcitonin activity, on the other hand, are positively correlated with HRV-marker of vagal tone and urinary excretion of 17-ketosteroids. The rate of determination of neuro-endocrine adaptation factors by uric acid is 62%.

The cumulative determining influence of parameters of uric acid metabolism (due to the significant advantage of uricosuria over uricemia) on the constellation of metabolic parameters is 56%. Diuresis and excretion of phosphates and potassium are subject to the maximum positive determination by uric acid, excretion of calcium, creatinine and urea are determined to a lesser extent, levels of creatinine, urea and potassium in plasma are even less determined, and magnesiumuria is subject to the minimum determination.

In people of both sexes, patients with chronic pyelonephritis in the phase of remission, four variants of uric acid metabolism were found. In 34%, moderate hypouricosuria is combined with lower borderline uricemia. In 24%, moderately increased uricosuria is associated with normal uricemia. In 17%, moderately increased uricosuria is combined with pronounced hypouricemia. Finally, in 25% of patients, subliminal uricemia is accompanied by marked hyperuricosuria.

Among all the registered parameters, 28 were identified as identifying four variants of uric acid metabolism. In addition to uricosuria and uricemia by definition, the discriminant model included 6 neuroendocrine parameters of adaptation (cortisol, triiodothyronine, testosterone, calcitonin, Kerdoe's autonomic index and Ca/K-marker of sympatho-vagal balance), 8 parameters of immunity (activity and completion of phagocytosis by neutrophils of gram-positive and gram-negative bacteria, the levels of total lymphocytes, interleukin-1 $\beta$ , IgG in the blood and IgA in saliva), two informational parameters (the Popovych's leukocytogram strain index and the entropy of the immunocytogram), 7 parameters of electrolyte metabolism (magnesium, potassium, phosphates) and non-electrolytes (glucose, urea and creatinine), as well as markers of chronic pyelonephritis (bacteriuria and leukocyturia) and microbiota (*Bifidobacteria*).

It was shown for the first time that the dynamics of uricosuria upregulates the dynamics of diuresis and excretion of urea, creatinine, calcium, phosphates, magnesium, chloride and potassium and plasma potassium, the level of T-helpers, HRV-markers of vagal tone and sympatho-vagal balance. Instead, changes in the Kerdoe's vegetative index and the intensity of *Staph. aureus* phagocytosis are subject to downregulation. The dynamics of such a constellation of body parameters is determined by the dynamics of uric acid by 97%. The dynamics of uricemia determines the dynamics of the Kerdoe's autonomic index, cortisol and calcitonin negatively, instead of the electrolyte markers of parathyroid activity and sympatho-vagal balance and testosterone - positively. Among the immune parameters, changes in T-helpers and TNF- $\alpha$  are subject to negative uric acid determination, while positive ones include CIC, monocytes, and IgG. Regarding metabolic parameters, only positive uric acid determination of their dynamics is observed. The metabolic constellation includes calciumemia, chlorideemia, magnesiumemia, as well as diuresis and excretion of chloride, sodium, urea, and creatinine. In general, uric acid determines the dynamics of the listed parameters of the body by 80%.

The obtained results develop and complement the concept that endogenous uric acid has physiological activity, which is manifested in the modulation of the parameters of the neuroendocrine-immune complex and metabolism.

## Матеріали монографії відображені у наступних публікаціях

1. Gozhenko AI, Smagliy VS, Korda IV, Zukow W, Popovych IL. Cluster analysis of uric acid exchange parameters in female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(11): 277-286.
2. Gozhenko AI, Smagliy VS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Popovych IL. Features of immune status in different states of uric acid metabolism in female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(12): 167-180.
3. Gozhenko AI, Smagliy VS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Popovych IL. Functional relationships between parameters of uric acid exchange and immunity in female rats. *Actual problems of transport medicine*. 2019; 4(58): 123–131.
4. Smagliy VS, Gozhenko AI, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Popovych IL. Variants of uric acid metabolism and their immune and microbiota accompaniments in patients with neuroendocrine-immune complex dysfunction. *Actual problems of transport medicine*. 2020; 1(59): 114–125.
5. Gozhenko AI, Smagliy VS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Popovych IL. Relationships between parameters of uric acid exchange and immunity as well as microbiota in patients with neuroendocrine-immune complex dysfunction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(1): 165-175.
6. Смаглий ВС, Гоженко АІ, Бадюк НС, Попович ІЛ. Варианты метаболизма мочевой кислоты и их иммунные и микробиотные аккомпанименты у пациентов с нейро-эндокринно-иммунной комплексной дисфункцией. В: VIII Національний конгрес патолофізіологів України “Патологічна фізіологія - охороні здоров'я України” (Одеса, 13-15 травня 2020 р). Одеса; 2020: 314-315.
7. Korda IV, Smagliy VS. Relationships between parameters of uric acid exchange and immunity as well as microbiota in patients with neuroendocrine-immune complex dysfunction. В: Матер. XII Всеукраїнської наук.-практ. конф. “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм”. Галицькі читання II (Тернопіль, 29-30 жовтня 2020 р). Тернопіль; 2020: 128-128.
8. Gozhenko AI, Smagliy VS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Popovych IL. Relationships between changes in uric acid parameters metabolism and parameters of immunity and microbiota in patients with neuroendocrine-immune complex dysfunction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(2): 212-222.
9. Бомбушкар ІС, Гоженко АІ, Бадюк НС, Смаглий ВС, Корда ММ, Попович ІЛ, Блавацька ОМ. Зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти і нейро-ендокринними факторами адаптації. *Вісник морської медицини*. 2022; 2(95): 59-74.

## ІВАН ЯКОВИЧ ГОРБАЧЕВСЬКИЙ – ПІОНЕР СИНТЕЗУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ IN VITRO

Академік Іван Горбачевський залишив у спадок світовій науці чимало наукових праць, які і досі не втратили своєї цінності, викликають захоплення і подив біохіміків. Потяг до знань, пошук істини в нього проявилися ще в шкільні роки під час навчання в Тернопільській гімназії. Цьому сприяла його участь в учнівському таємному гуртку "Громада". Члени гуртка читали твори Т. Шевченка, П. Куліша, І. Котляревського, ставили за мету будити національну свідомість, пізнати історичне минуле свого народу. Але вперше на наукову стежку він вступив, будучи вже студентом і одночасно працюючи демонстратором на кафедрі лікарської хімії професора Людвіга. Тут 22-річний студент 1875 р. вперше виконав самостійну наукову працю, присвячену вестибулярному нерву, й опублікував її у зведеннях Віденської академії наук. За цю працю студент І. Горбачевський був відзначений адміністрацією університету і зарахований до наукового німецького товариства.

Через три роки у тих же зведеннях Віденської академії наук появилася нова його наукова праця "Про продукти розпаду, які утворюються під дією соляної кислоти на альбуміноїди", а відтак 1882 р. – нова публікація "Про травлення еластину", яке проводив під впливом ферменту пепсину. Одержавши з альбуміноїдів і еластину як кінцеві продукти амінокислоти, молодий асистент І. Горбачевський прийшов до цілком логічного висновку, що останні є тими цеглинами, з яких побудовані білки. Таким чином, перші наукові праці І. Горбачевського були присвячені фізіології травлення. Цей напрямок у дослідженнях на той час був досить поширений серед науковців і його передав молодому асистенту професор Людвіг.

Але вже тоді І. Горбачевського захоплює ідея синтезу органічних сполук, зокрема тих, які зустрічаються в організмі людини і роль яких для організму була невідома. Такі речовини вважалися в той час виключно властивими для живих істот, і що поза організмом шляхом синтезу їх одержати не можна. Увагу Горбачевського привернула речовина, яка була виявлена в сечі ще 1776 р. шведським дослідником К. Шееле, і названа ним сечовою кислотою. Трохи



пізніше ця кислота була виявлена і в сечових камінцях, що виділялися в час нападу подагри.

Штучно синтезувати сечову кислоту прагнуло багато відомих учених. Цій меті віддавали себе, але безуспішно, такі славнозвісні біохіміки, як Лібіг, Веллер, Фішер, О. Розен, Ненський. Останній навіть заявив, що саме він уперше синтезує сечову кислоту. Та доля вирішила не так. Горбачевському була знайома праця німецького вченого Д. Штекера, який встановив, що при нагріванні сечової кислоти з йодидом водню вона розпадається на вуглекислоту, аміак та амінокислоту гліцин.

Логічно міркуючи, він припустив, що аміак і вуглекислий газ, які отримав Штеккер при нагріванні сечової кислоти, є кінцевими продуктами розпаду сечовини, яка, очевидно, утворилася із сечової кислоти. Ось чому для синтезу сечової кислоти молодий науковець інституту лікарської хімії Віденського університету І. Горбачевський використав продукти її розщеплення – гліцин і сечовину. Взнявши суміш цих двох речовин у співвідношенні 1:10, він підігрів її до температури 230°C, сплав охолодив, а потім розчинив у розведеному калійному лузі. У подальшому за допомогою магnezіальної суміші та розчину  $[Ag(KH_3)_2]OH$  було осаджено сечокислий аргентум. Із лужного розчину при підкисленні хлоридною кислотою одержав осад сечової кислоти. Так уперше в історії світової науки 1882 року було синтезовано сечову (уреатну) кислоту. Це відкриття принесло велику славу і честь австрійській науці, зокрема Віденському університету. Велика увага, що була спрямована на синтез сечової кислоти науковцями, пояснюється не тільки тим, що вперше її синтезував молодий, маловідомий у науковому світі працівник Віденського університету, і не тільки тим, що над цим питанням безуспішно працювало багато знаменитих учених світу, а й тим, що в цей період у біології і медицині домінував так званий віталістичний напрямок, згідно з яким речовини, властиві живому організмові, не можуть бути одержані штучно поза ним.

Праця І. Горбачевського із синтезу сечової кислоти сприяла подальшому поступові науки, зокрема виробленню знань про біологічну роль сечової

кислоти і її походження в організмі, що дало йому в майбутньому основу для теорії утворення сечової кислоти в організмі людини та інших ссавців. Після 1882 року про І. Горбачевського заговорив весь науковий світ: одні – із захопленням та радістю, інші – із здивуванням та недовірою. Скептики не могли повірити, щоб молодий 28-літній слов'янин зміг зробити те, над чим безуспішно працювало багато німецьких і французьких прославлених хіміків, що наш молодий науковець не тільки зумів своєю оригінальною методою синтезувати ту речовину, яку не змогли здійснити інші, але і відстояти свій пріоритет у наукових дискусіях з опонентами. Спираючись на наукові факти та результати власних досліджень, І. Горбачевський переконливо довів правосильність своїх положень і найчастіше його опоненти погоджувалися та ставали його друзями. Відкриття І. Горбачевського із синтезу сечової кислоти спричинилось до того, що його як молодого перспективного науковця вже 1883 року покликано до Чеського Карлового університету на посаду надзвичайного професора лікарської хімії, а вже через кілька місяців він стає звичайним професором. Тут він розробляє основи і стає організатором лікарської хімії, якої до нього в Карловому університеті не було. На початку своєї професорської діяльності у Празі І. Горбачевський, крім хімії, викладає і фармакологію, фізіологію, читає лекції з дієтетики та токсикології.

Проте основним змістом його наукової праці на той час було вивчення обміну азотних сполук та синтез органічних сполук узагалі.

1885 р. наш учений здійснює синтез метилсечової кислоти шляхом нагрівання сечовини з метилгідантоїном або ж з ізоаміловим ефіром аллофанової кислоти. І нарешті, 1887 р. запропонував ще один спосіб – завдяки стоплюванню сечовини з хлороцтовою кислотою або трихлормолочною чи амідом останньої. Усі вищезгадані синтези, вперше розроблені нашим співвітчизником, стали класичними і вписали ім'я Івана Горбачевського золотими буквами в анали світової науки.

1885 р. І. Горбачевському вдалося штучно синтезувати ще одну дуже важливу для організму азотовмісну сполуку – креатин. Він також запропонував

волюмометричний метод визначення азоту в різних рідинах організму, що знайшов своє застосування як в експериментах, так і клініці. В наступні роки проф. Горбачевський спрямовує свої дослідження на з'ясування механізмів утворення сечової кислоти в організмі ссавців. 1889 р., досліджуючи це питання, він відкриває фермент ксантинооксидазу, який бере участь в окисненні пуринової сполуки ксантину до сечової кислоти. Вже 1890 р. Горбачевський публікує в німецькому місячнику з хімії працю про походження сечової кислоти в ссавців. А наступного року він уперше серед біохіміків встановлює зв'язок між перетворенням ксантинових основ, які утворюються при розпаді нуклеїнової кислоти, і біосинтезом сечової кислоти. Проводячи досліди над лейкоцитами ссавців, наш науковець доводить, що сечова кислота утворюється з ядерних компонентів клітин. Систематичні дослідження, проведені вченим із синтезу сечової кислоти та встановлення її хімічної структури, а також експерименти на ссавцях із вивчення перетворень пуринових основ, дозволили йому запропонувати вперше у світі теорію утворення сечової кислоти в організмі. Це було 1891 р. у Вісбадені, де І. Горбачевський виступив з доповіддю "Про теорію утворення сечової кислоти". Ця теорія базувалася на всіх попередніх дослідженнях автора і цілком логічно віддзеркалювала уявлення про перетворення нуклеїнових кислот. Теорія утворення сечової кислоти в організмі не втратила свого значення і нині. Сучасні уявлення про біосинтез сечової кислоти тільки дещо доповнені новими даними про вплив різних чинників екзо- і ендогенного походження на біосинтез і вміст сечової кислоти у тканинах організму. Цей напрямок, започаткований Горбачевським, плідно розвивається в багатьох наукових школах світу, особливо при вивченні порушень обміну нуклеїнових кислот.

Можна з певністю сказати, повторюючи французького вченого Косте (1953 р.), що праці акад. І. Горбачевського із штучного синтезу сечової кислоти та дослідження її біосинтезу в організмі залишаються неперевершеними й досі.

1891-1893 р. з під пера І. Горбачевського вийшли праці, які показували, що утворення сечової кислоти і її вміст в організмі істотно залежать від клінічного стану людини, факторів живлення, виду продуктів харчування тощо.

Варто зазначити, що, опрацьовуючи теорію утворення сечової кислоти, професор одночасно розробив методику виділення нуклеїнових кислот із тканин організму. На цю тему було опубліковано 1898 р. його праця "Загальний метод добування нуклеїнового квасу з органів" ("Лікарський збірник НТШ", 1898 р., в. 1, ст. 1-4). Сучасні методи виділення нуклеїнових кислот, по суті, є лише незначними видозмінами способу, запропонованого нашим співвітчизником.

І. Горбачевський, постійно працюючи в галузі природничих наук, водночас цікавиться життям рідного народу, зокрема економічним станом селян. Збирає матеріали з питань фізіології, гігієни та харчування людності. Це був новий науковий напрямок медико-біологічних досліджень. Результати цих досліджень були опубліковані в статті "Причинки до знання виживи сільської людності галицького Поділля", опублікованій у "Лікарському збірнику НТШ", 1899 р. - т. 2, в. 2, ст. 1.

Про визнаний авторитет проф. І. Горбачевського в науковому світі свідчить і те, що на Міжнародному лікарському конгресі, який відбувся у Парижі 2-9 серпня 1900 р., його було обрано віце-президентом конгресу та президентом хімічної секції. На конгресі І. Горбачевський очолював українську делегацію. У цьому ж році в Празі відбувся 3-й з'їзд чеських природодослідників і лікарів. І тут йому доручено очолювати біологічну секцію, на якій він виступив з доповіддю "Про утворення жиру в тваринному організмі". В матеріалах форуму була опублікована ще одна його методика - виявлення барвника крові для потреб судово-лікарської медицини. Багато часу в І. Горбачевського забирала праця в Крайовій санітарній раді, спрямована на оздоровлення навколишнього середовища, на зменшення негативного впливу на здоров'я людей відходів промислових об'єктів. З наближенням Першої світової війни наукова праця Горбачевського не зупиняється, незважаючи на велику зайнятість його

педагогічними та громадськими справами. В цей період він виконав цікаві та оригінальні дослідження, присвячені проблемі пелагри.

У 1911 році опублікував ряд праць з цієї проблематики, зокрема "Експериментальні підходи до етіології пелагри". Тут на основі спостережень за харчуванням людей, хворих на пелагру, автор дійшов висновку, що причина цього захворювання - неповноцінність харчування, переважно рослинною їжею, зокрема кукурудзяними виробами, в яких, очевидно, не вистачає якихось вітамінів, подібних до відомих вже А, В, С і D. Ця думка Горбачевського була підтверджена в майбутньому з відкриттям вітаміну "РР" як протипелагричного фактора.

Наступний рік ознаменувався виходом ще однієї праці в часописі чеських лікарів "Про отруєння спиртом – денатурованим метиловим алкоголем", в якій описано дію алкоголю на організм. Проблемі токсикології була присвячена і публікація у цьому ж часописі 1916 р. під назвою "Про отруєння оловом при використанні оцинкованих залізних водопровідних труб". Велику послугу жителям Праги принесли дослідження І. Горбачевського від Крайової санітарної ради санітарних норм питної води. За рекомендаціями І. Горбачевського для оздоровлення населення було побудовано водопровід (з річки Їзерна замість забрудненої Влтави) для "допостачання" міста питною водою. Наслідком цього було різке зменшення захворюваності на черевний тиф. Щоправда, пізніше виявилось, що використання оцинкованих водопровідних труб для водопостачання міста не несло аж такої небезпеки отруєння людей. І тут наш учений знову проводить дослідження і розробляє рекомендації для зменшення або ліквідації захворювання.

Про те, як проф. І. Горбачевський в своїх дослідженнях відгукувався на соціальні потреби населення, зокрема недоїдання та якість харчування, можуть служити його дослідження, надруковані в австрійському санітарному журналі під назвою "Експериментальні дослідження поживної цінності лишайників" (1917). На жаль, цей напрямок досліджень нашого вченого не зазнав подальшого розвитку у зв'язку з переходом його на посаду міністра охорони здоров'я, яка

вимагала від нього великої повсякденної праці. Але цей науковий підхід до одержання нових способів і джерел повноцінних продуктів харчування людини, започаткований проф. І. Горбачевським, продовжили деякі науковці світу. І нині це питання є дуже актуальним, позаяк значній частині людства не вистачає повноцінного харчування, зокрема білкової їжі. Геній І. Горбачевського був спрямований на розв'язання цієї проблеми ще 1917 р.

З розпадом Австро-Угорської імперії Горбачевський став активним учасником створення ЗУНР, розробив програму охорони здоров'я для УНР, організував відкриття Українського вільного університету у Відні та Празі. 1923-1924 та 1931-1935 рр. обіймав посаду ректора Українського вільного університету. У 1924 році видав у Празі перший університетський український підручник "Органічна хемія", багато працював над українською науковою хімічною термінологією. Як учений зі світовим іменем, був обраний академіком Всеукраїнської академії наук (ВУАН) 1925 року. В Празі заснував і був головою управи товариства "Музей визвольної боротьби України". Підготував численний загін лікарів і науковців для України. 1926 та 1932 рр. організував та провів перший та другий українські з'їзди в Празі.

З проголошенням незалежності Карпато-Української держави 1939 р. організував в Чехії комітет оборони Карпатської України.

Тривалі роки Горбачевський був професором органічної хімії Українського вільного університету в Празі та кілька років його ректором. Він був також професором органічної хімії в Українській Господарській Академії в Подєбрадах. Наукова спадщина Горбачевського нараховує понад 50 праць, опублікованих німецькою, чеською та українською мовами.

Велике значення для розвитку української науки і культури мали праці акад. І. Горбачевського з української наукової хімічної термінології. Цій проблемі він присвятив багато часу і праці. В першому українському підручнику "Органічна хемія" (1924 р.) подає ширше тлумачення свого підходу до впровадження української хімічної термінології. 1927-1928 рр. І. Горбачевський головував у хімічній комісії з номенклатури при Українській господарській академії (УГА) в

Подебрадах, що розробляла принципи української хімічної термінології, які опубліковані в "Протоколі" від 4 січня 1928 р. Членами цієї комісії були професори- хіміки. Остання праця І. Горбачевського "Теперішній стан української номенклатури неорганічної хімії", як і попередні, були використані і впроваджені в життя науковцями в Україні. Готуючись до видання підручників українською мовою, він детально вивчає народну хімічну термінологію, співставляє її з міжнародною та іншими слов'янськими номенклатурами хімічних речовин.

Ще 1903 року у збірнику НТШ опублікував статтю "Уваги о термінології хімічної", якою, власне, поклав початок української хімічної номенклатури, необхідної йому для написання підручників з хімії.

За висловом проф. І. Горбачевського, запропонована ним номенклатура головних типів хімічних сполук, заснована на поєднанні української народної та міжнародної систем, є розмірно дуже простою, послідовною і не складає жодних труднощів при її засвоєнні. Водночас автор глибоко переконаний, що з часом відповідно до розвитку науки та мови хімічна номенклатура буде вдосконалюватися і змінюватися.

Запропонована проф. І. Горбачевським номенклатура органічних (1924-1926 рр.) та неорганічних (1939-1941 рр.) сполук лягла в основу класифікації та номенклатури хімічних речовин, яка опрацьовувалася і була впроваджена в Україні перед Другою світовою війною.

За своє тривале життя Іван Горбачевський ініціював і розвинув низку нових наукових напрямків. Геній І. Горбачевського охоплював такі науки, як неорганічна, органічна та біологічна хімії, гігієна, судова медицина, токсикологія. В біохімії він плідно працював над проблемами структури і травлення білків, вітамінів, вивчав пуриновий обмін, структуру і виділення нуклеїнових кислот, гігієну харчування, пошук нових повноцінних продуктів харчування.

Не менш важливим для розвитку науки було створення ним наукової школи, яка продовжувала праці свого учителя. Серед найвизначніших його

учнів в Чехії були: академік, професор, доктор медицини Емануель Форманек (1869-1922 рр), який, по суті, перебрав у І. Горбачевського кафедру хімії в Карловому університеті у 1918 р., проф. Карел Черни (1871-1921 рр), проф. доктор Антонін Гамзік, проф. доктор Ріхтер, проф. доктор Карел Кацл, проф. доктор Ян Шула, доктор Кукула, проф. доктор Млодайовський, проф. Надіслав Гашковеці, проф. доктор Силлаба, проф. доктор Еміль Швагр та інші.

Ім'я Івана Горбачевського добре відоме в науковому світі, воно записане золотими буквами в аналах світової науки. Портрет ректора І. Горбачевського разом з портретами інших ректорів прикрашають стіни центральної зали головного корпусу Карлового університету, де відбуваються урочисті зібрання наукової ради університету. Погруддя академіка, професора, доктора Івана Горбачевського, виконане відомим українським скульптором М. Бринським, стоїть серед бюстів академіків в приміщенні Чеської академії наук у Празі. Ім'я Івана Горбачевського відновлене із совєцького забуття і у великій пошані на його батьківщині. Іван Горбачевський і нині працює на Україну і її незалежність.



## ВСТУП

Сечова кислота традиційно розглядається як кінцевий продукт деградації ДНК/РНК людини та приматів, позбавлений корисної фізіологічної активності. Більше того, сечова кислота вже давно визнана причиною подагри та сечокам'яної хвороби. З точки зору сучасної медицини, високий вміст сечової кислоти небажаний. Медична література свідчить про зв'язок між підвищенням рівня сечової кислоти та збільшенням серцево-судинних захворювань. Гіпертонія також позитивно пов'язана з високим рівнем сечової кислоти в сироватці крові [Kanbay M et al, 2016]. Сечова кислота сироватки крові є сильним та незалежним фактором ризику розвитку діабету серед людей середнього та старшого віку [Lv Q et al, 2013; Sluijs I et al, 2015; Johnson RJ et al, 2015]. Сечова кислота вважається сигналом небезпеки, відповідальним за посилення остеоартриту через активацію інфламасоми [Schett G et al, 2016]. У той же час були відзначені антиоксидантні властивості сечової кислоти, які протидіють нейродегенерації при хворобі Паркінсона і демієлінізації при розсіяному склерозі [Morelli M et al, 2010; Wang L et al, 2016]. Сечова кислота може виконувати фундаментальну роль у загоєнні тканин шляхом ініціювання запального процесу, необхідного для відновлення тканин, знешкодження вільних радикалів кисню та мобілізації ендотеліальних клітин-попередників [Nery RA et al, 2015]. Sofaer JA and Emery AF [1981], а також Эфроимсон В.П. [1987] вважали гіперурикемію одним із факторів підвищеної розумової активності (навіть геніальності), базуючись на аномально високій частоті подагри та сечокам'яної хвороби серед видатних людей.

В основі фізіологічної активності сечової кислоти лежить подібність її молекули (**2,6,8-триоксипурину**) з молекулами метилксантинів: кофеїну (**2,6-діокси-1,3,7-триметилпурину**), теоброміну (**2,6-діокси-3,7-диметилпурину**) і теофіліну (**2,6-діокси-1,3-диметилпурину** або **1,3-диметилксантину**), які, в свою чергу, є структурними гомологами фізіологічно активного ендогенного аденозину [(2R,3R,4R,5R)-2-(6-амінопурин-ил)-5-(гідроксиметил) оксолан-3,4-діол)], проявляючи себе в ролі неселективних антагоністів його рецепторів,

головним чином  $A_{2A}$  і  $A_1$  [Cinel I, Gur S, 2000; Monahan TS et al, 2000; Arlova L et al, 2004; Pousti A et al, 2004; Morelli M et al, 2010; Navalta JW et al, 2016]. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І. та Флюнт І.С. висунули гіпотезу, що поряд з **екзогенними** метилксантинами, які поступають в організм з кофе, чаєм, какао, шоколадом, ліками тощо, сечова кислота є **ендогенним** неселективним антагоністом аденозинових рецепторів, за відомою аналогією з ендорфінами, строфантином і канабіноїдами, провівши з метою її перевірки масштабне клініко-фізіологічне дослідження, результати якого зведені в монографії [2004]. Спостерігаючи за 66 жінками та 298 чоловіками, які лікувались на курорті Трускавець, автори виявили широкий спектр фізіологічної активності ендогенної сечової кислоти. Зокрема, урикемія корелює з параметрами білково-азотистого обміну (рівнями в крові альбумінів та альфа1-, альфа2-, бета- та гамма-фракцій глобулінів, а також сечовини), обміну електролітів (рівнями в плазмі та еритроцитах натрію і калію, в плазмі - кальцію, магнію, хлориду і фосфатів, активністю Na,K-АТФази, Са-АТФази та Mg-АТФази тіней еритроцитів), обміну ліпідів та ліпопероксидації, а також тесту толерантності до глюкози. На іншому контингенті пацієнтів автори виявили зв'язок між рівнем урикемії та параметрами імунітету (рівень  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD19^+$  лімфоцитів, Igg M, G та A, а також ЦІК в крові, фагоцитарна функція нейтрофілів та моноцитів). Третім набором тестів були параметри гемостазу, четвертим – параметри автономної нервової системи, гемодинаміки і велоергометрії. Зміни рівня урикемії під впливом бальнеотерапії супроводжувалися зміною перерахованих параметрів. Важливо, що не тільки величина коефіцієнтів кореляції, але навіть їх знак, були обумовлені фазою хронічного калькульозного пієлонефриту та/або типом загальної адаптаційної реакції.

Цитоване дослідження не позбавлене обмежень. По-перше, автори реєстрували лише рівень сечової кислоти в плазмі вранці, який відображує лише ситуативний (фазовий) стан її обміну, тоді як більш інформативним і інтегральним параметром є її виведення з добовою сечею. По-друге,

імунотропну активність сечової кислоти оцінювали лише за параметрами імунограми крові, тому питання про її вплив на параметри тимоцитограми та спленоцитограми залишається відкритим і може бути розв'язане лише в експерименті на тваринах. По-третє, вегетотропну активність сечової кислоти оцінювали лише за ВРС-параметрами Баєвського Р.М., тоді як більш інформативними вважаються часові і спектральні параметри ВРС. По-четверте, в батарею тестів не були включені гормони, принаймі імунотропні, що важливо в контексті концепції нейро-ендокринно-імуного комплексу [Попович І.Л., 2009], дослідження в руслі якої були визнані експертинею як головний тренд останнього десятиліття в українській бальнеології [Портніченко А.Г., 2015]. Отже, дослідження фізіологічної активності сечової кислоти залишається актуальним.

Ми поставили перед собою мету: оцінити фізіологічну активність сечової кислоти за її зв'язками з параметрами нейро-ендокринно-імуного комплексу і метаболізму за умов експерименту на здорових щурах і клініко-фізіологічного спостереження за хворими на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії. Для досягнення поставленої мети слід було в експерименті на здорових щурах виявити кількісно-якісні варіанти-кластери обміну сечової кислоти та з'ясувати, за якими параметрами нейро-ендокринно-імуного комплексу і метаболізму ці кластери відрізняються один від одного. Проаналізувати канонічні кореляційні зв'язки між урикемією і урикозурією, з одного боку, та параметрами нейро-ендокринно-імуного комплексу і метаболізму – з іншого боку. В клініко-фізіологічному спостереженні за хворими на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії виявити кількісно-якісні варіанти-кластери обміну сечової кислоти та характерні для них параметри автономної нервової, ендокринної і імуної систем, метаболізму і мікробіоти калу та сечі. Проаналізувати канонічні кореляційні зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти, з одного боку, та параметрами автономної нервової, ендокринної і імуної систем, метаболізму і мікробіоти калу та сечі – з іншого боку. Нарешті, проаналізувати канонічні кореляційні зв'язки між індивідуальними змінами під впливом бальнеотерапії

урикемії і урикозурії, з одного боку, та параметрами нейро-ендокринно-імунного комплексу, метаболізму і мікробіоти – з іншого боку.

## РОЗДІЛ 1

### ФІЗІОЛОГІЧНА І ПАТОГЕННА АКТИВНІСТЬ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ (огляд літератури)

Сечова кислота - це невелика органічна гетероциклічна сполука, що міститься у нижчих і вищих організмах. Вона синтезується в основному в печінці, кишечнику та інших тканинах, таких як м'язи, нирки та судинний ендотелій, як кінцевий продукт екзогенного пулу пуринів (аденін та гуанін), отриманий з РНК та ДНК. Крім того, живі та відмираючі клітини розкладають свої нуклеїнові кислоти, аденін та гуанін до сечової кислоти. Дезамінування та дефосфорилювання перетворюють аденін та гуанін в інозин та гуанозин відповідно. Фермент пуриинуклеозидфосфорилаза перетворює інозин і гуанозин в пуринові основи, відповідно гіпоксантин і гуанін, які обидва перетворюються в ксантин шляхом окислення гіпоксантину ксантиноксидазою та дезамінування гуаніну гуаніндезаміназою. Ксантин додатково окислюється ксантиноксидазою до сечової кислоти [Chaundary K et al, 2013; Maiuolo J et al, 2016].

Liu D et al [2019] показали, що у всіх органах, які були задіяні у дослідженні, рівень експресії ксантиндегідрогенази сильно корелював з рівнем сечової кислоти, а також аденозиндезамінази (фермента, опосередковано пов'язаного із синтезом сечової кислоти). Результати дозволили авторам припустити, що сечова кислота була місцево синтезована з деградованих нуклеозидів. Що стосується ураторуйнівника, то уриказа сильно експресувалась лише в печінці. Результати свідчать про те, що сечова кислота була майже кінцевим продуктом пуринів у позапечінкових органах щурів і може транспортуватися до печінки для подальшої деградації.

У більшості видів сечова кислота може бути перероблена у високорозчинний алантоїн, навіть у аміак [Smyth CJ et al, 1998]. Подагра як стан виник у людей та інших приматів після еволюційної втрати урикази - катаболічного ферменту сечової кислоти (здебільшого обмеженого печінкою), який перетворює сечову кислоту в алантоєву.

Люди не можуть окислювати сечову кислоту до більш розчинної сполуки алантоїну через відсутність ферменту урикази. Фермент урикази (урат-оксидаза) може метаболізувати сечову кислоту до високорозчинного 5-гідроксиізоурату, який в подальшому розкладається до алантоєвої кислоти та аміаку, які легко виводяться нирками. Однак кілька приматів, включаючи людину, втратили функціональну активність ферменту урикази, оскільки мРНК урикази може виявлятися в печінці людини, але вона проявляє два передчасних стоп-кодони, а ген, що її кодує, таким чином, є псевдогеном [Chang BS, 2014; Kratzer JT et al, 2014]. Ссавці, які мають функціональну уриказу, зазвичай мають рівень сечової кислоти в сироватці 10–20 мкг/мл. На відміну від цього, рівень сечової кислоти у людиноподібних мавп та людей у 3–10 разів вищий у результаті паралельних безглузких мутацій, які спричинили псевдогенізацію гена урикази під час ранньої ери міоцену [Chang BS, 2014; Kratzer JT et al, 2014].

Зазвичай найбільша доля (2/3) щоденного видалення сечової кислоти відбувається через нирки (решта – з калом і потом). Сечова кислота сироватки крові вільно фільтрується в клубочках нирок, і приблизно 90% фільтрованої сечової кислоти реабсорбується, подібно до амінокислот, глюкози, меншою мірою натрію [Ames BN et al, 1981; Enomoto A et al, 2002; Maiuolo J et al, 2016]. Такі постійні зусилля, спрямовані на блокування видалення метаболічних “*відходів*”, свідчать про хибність такого трактування сечової кислоти і на користь положення, що вона відіграє *значну фізіологічну роль*. Зупинимось на цьому аспекті детальніше.

### **Фізіологічні функції сечової кислоти**

**Ендотеліальна функція.** На відміну від досліджень, що підтверджують здатність сечової кислоти погіршувати цілісність судинних ендотеліальних клітин [Oberbach A et al, 2014], показано, що надзвичайно низький рівень сечової кислоти в сироватці крові, зумовлений мутацією з втратою функції гена SLC22A12, що кодує транспортер URAT1 клітин судин і проксимальних каналців нирок, спричиняє дисфункцію ендотелію *in vivo* [Sugihara S et al, 2015]. Ці повідомлення оскаржують думку, що сечова кислота викликає

серцево-судинні та ниркові захворювання через порушення цілісності та функції ендотелію [Sugihara S et al, 2015; Iso T et al, 2015; Nery RA et al, 2015]. Дійсно, сечова кислота може виконувати фундаментальну роль у загоєнні тканин шляхом ініціювання запального процесу, необхідного для відновлення тканин, знешкодження вільних радикалів кисню та мобілізації ендотеліальних клітин-попередників [Nery RA et al, 2015].

**Потужний медіатор імунних відповідей 2 типу.** Підвищена концентрація сечової кислоти була виявлена в очеревинній порожнині мишей після ін'єкції найбільш широко застосовуваного клінічного ад'юванту галуно (гідроксиду алюмінію) [Kool M et al, 2008; 2008a; 2011]. Експерименти, що включали внутрішньоочеревинну ін'єкцію мишам нешкідливого білка овальбуміну або овальбуміну з галуном, у поєднанні з 0 або 50 одиницями урикази, показали, що сечова кислота необхідна і достатня для індукції імунної відповіді антитіл на овальбумін [Kool M et al, 2011].

Встановлено, що ад'ювантність Th2, що має галун, опосередковується через пошкодження клітин, що призводить до індукції сечової кислоти, яка діє як сигнал небезпеки, який сприяє генерації запальних дендритних клітин, отриманих із моноцитів [Kool M et al, 2008; 2008a; 2011]. Ці висновки документують ключову роль сечової кислоти в індукції захисних реакцій антитіл на численні людські вакцини, що включають галун як ад'ювант.

Вивільнення сечової кислоти також було продемонстровано в дихальних шляхах хворих на астму та мишей, які страждають від алергенів, і виявилось необхідним для підвищення імунітету Th2-клітин, еозинофілії дихальних шляхів та гіперреактивності бронхів на вдихувані нешкідливі білки та алерген кліща домашнього пилу. Крім того, введення кристалів урату натрію (MSU) разом з інгаляцією нешкідливих білків викликало енергійний імунітет типу 2. Ад'ювантність сечової кислоти виражалася шляхом активації тирозинкінази селезінки (Syk) та фосфоінозитол 3 (PI3)-кінази. Таким чином, сечова кислота була ідентифікована як важливий ініціатор та підсилювач алергічного запалення *in vivo* [Kool M et al, 2011].

Алергени, які часто є протеазами, а саме цистеїновими протеазами, а також цистеїновими пептидазами папаїном та бромелаїном, здатні стимулювати клітини бар'єрного епітелію для вироблення цитокінів типу 2, таких як тимусний стромальний лімфопоетин (TSLP), інтерлейкін (IL)-25 та IL-33, які відповідають за спрямування імунного середовища до осі типу 2 та гіперчутливого запалення. Показано, що алергени та цистеїнові пептидази, як і папаїн, спричиняють стрес і пошкодження клітин тканин, особливо бар'єрних епітеліальних клітин, викликаючи вивільнення сечової кислоти. Сечова кислота активує епітеліальні клітини до вивільнення TSLP та IL-33, але не IL-25, і була визначена ключовим фактором, який регулює розвиток імунної відповіді типу 2 на алергени цистеїнпептидази [Hara K et al, 2014].

Епітеліальні клітини дихальних шляхів людини та миші секретують сечову кислоту конститутивно. Вплив *in vivo* на мишей частинок забруднюючих речовин та домашнього пилу, що містить цистеїнпептидазу, спричинив збільшення продукції та виділення сечової кислоти клітинами слизової оболонки та опосередковану алергічну сенсibiliзацію, яка, як було показано, інгібується уриказою [Gold MJ et al, 2016]. Дійсно, сечова кислота в даний час визнана фактором тривоги, як і АТФ, білок групи 1 з високою рухливістю (HMGB1) та IL-33, а також видатним та потужним медіатором імунних реакцій типу 2 із залученням епітеліальних клітин, вроджених лімфоїдних клітин, еозинофілів, базофілів та опасистих клітин [Anthony RM et al, 2007; Kool M et al, 2008; 2008a; 2011; Willart MA et al, 2013; Lambrecht BN et al, 2014; Hara K et al, 2014; Gold MJ et al, 2016].

**Стійкість до паразитів.** Захисна імунна відповідь проти багатьох паразитів гельмінтів залежить від імунної відповіді типу 2 [Anthony RM et al, 2007]. За свідченням El Ridi R et Tallima H [2017], немає інформації про внесок сечової кислоти у розвиток захисної імунної відповіді типу 2 на нематоди. Що стосується шистосомозу, то цистеїнові пептидази, такі як папаїн, катепсин *Schistosoma mansoni* B1 (SmCB1) і катепсин L3 (SmCL3) та катепсин *Fasciola hepatica* L1 (FhCL1), не викликали алергічних реакцій у мишей або хом'яків і



замість цього показали зменшення на 50–65% зараження *S. mansoni* та *Schistosoma haematobium* через генерування поляризованих (папаїн, SmCL3, FhCL) - або переважних (SmCB1) реакцій типу 2, що передбачають вивільнення TSLP, IL-4, IL-5, IL-13 та генерацію IgG1 антитіл [El Ridi R et Tallima H, 2013; El Ridi R et al, 2014; 2014a; Tallima H et al, 2015; Abdel Aziz N et al, 2016].

Підшкірно введені папаїн або цистеїнпептидаза гелмінта взаємодіють з епітеліальними клітинами, викликаючи вивільнення TSLP, головного цитокіну вроджених та адаптивних імунних відповідей типу 2 [El Ridi R et Tallima H, 2013; Lambrecht BN et al, 2014; Hammad H et al, 2015; Abdel Aziz N et al, 2016].

Генеровані цитокіни типу 2 рекрутують і активізують вроджені лімфоїдні клітини типу 2, еозинофіли, базофіли і опасисті клітини та підтримують продукцію IgG1 антитіл до цистеїнпептидази, спрямовуючи таким чином імунну систему, на момент зараження інфекцією, до імунної відповіді типу 2. Еозинофіли, базофіли та основні токсичні білки, виведені з опасистих клітин, протеоглікани, протеази, пероксидази та позаклітинна пастка (trap), об'єднуються, щоб завдати шкоди мігруючим личинкам шистосом і, безумовно, більше пошкоджують ендотеліальні клітини капілярів крові. Показано, що травма ендотелію капілярів викликає вивільнення та накопичення сечової кислоти поблизу виникаючих в крові глистів. Ці дані підтверджують гіпотезу про те, що ендогенна сечова кислота необхідна для розвитку імунітету типу 2 до цистеїнових пептидаз за відсутності ад'юванта [Kool M et al, 2008; 2008a; 2011; Willart MA et al, 2013; Hara K et al, 2014; Lambrecht BN et al, 2014; Hammad H et al, 2015; Gold MJ et al, 2016;].

Виявлення підвищених концентрацій сечової кислоти в легенях та печінці імунізованих та неімунізованих тварин, заражених шистосомою, цілковито узгоджується з фактами, що сечова кислота конститутивно присутня в нормальних клітинах, особливо клітинах печінки, кишечника та судинних ендотеліоцитах, і її концентрація збільшується, коли клітини пошкоджуються і вона вивільняється із відмираючих клітин [Ames BN et al, 1981; Shi Y et al, 2003; Kool M et al, 2008; 2008a; 2011; Kono H et al, 2010; Ghaemi-Oskoue F et Shi Y,

2011; Willart MA et al, 2013; Hara K et al, 2014; Lambrecht BN et al, 2014; Hammad H et al, 2015; Gold MJ et al, 2016].

У синусоїдах печінки, коли глисти починають рости, поглинають кров, екскретують і секретують цистеїнові пептидази, імунні ефектори типу 2 і цитокіни пошкоджують гепатоцити, що викликає вивільнення сечової кислоти. Показано, що сечова кислота пов'язана з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), і продемонстровано, що вона відіграє причинно-наслідкову роль у ожирінні печінці шляхом стимуляції збільшення синтезу жирних кислот та вивільнення ненасичених жирних кислот, особливо арахідонової кислоти, з ліпідного депо та клітинної мембрани [Araya J et al, 2004; Szabo G et al, 2012; Wrang W et al, 2013; Choi YJ et al, 2014; Ma DW et al, 2016; Spahis S et al, 2015; Zhang X et al, 2015].

Завдяки своїм потужним антиоксидантним властивостям сечова кислота перешкоджає активності ліпоксигеназ і служить субстратом для ферменту циклооксигенази. Таким чином, арахідоновій кислоті дозволено отримувати доступ до паразитів та опосередковувати їх загибель, оскільки арахідонова кислота виявилася ефективним шистосоміцидом *in vitro* та *in vivo* у мишей, хом'яків та у дітей, інфікованих *S. mansoni* [El Ridi R et al, 2010; 2012; 2016; Selim S et al, 2014; Barakat R et al, 2015].

El Ridi R et Tallima H [2017] сформулювали концепцію про анти-шистосомну захисну вісь - індуковані цистоїнпептидазою відповіді типу 2/сечова кислота/арахідонова кислота, в рамках якої арахідонова кислота розглядається не тільки як безпечний та ефективний препарат, але і як, що ще важливіше, природний шистосоміцид [Amaral KB et al, 2016]. Оскільки миші і хом'яки мають функціональну уриказу і, як правило, рівень сечової кислоти в сироватці крові становить 10–20 мкг/мл, на відміну від людей, де рівень сечової кислоти в сироватці крові значно вищий [Chang BS, 2014; Kratzer JT et al, 2014], очікується, що вакцина на основі цистеїнпептидази досягне значно вищих рівнів захисту у дітей, ніж у мишей та хом'яків [Tallima H et al, 2017].

**Антиоксидант.** У людини понад половина антиоксидантної здатності плазми крові походить від сечової кислоти [Ames BN et al, 1981; Becker BF, 1993]. Сечова кислота - це сильний поглинач (ре)активних форм кисню (АФК) і пероксинітриту та антиоксидант [Ames BN et al, 1981; Becker BF, 1993; Glantzounis GK et al, 2005; Sautin YY et al, 2008]. Високий вміст сечової кислоти виявляється в цитозолі нормальних клітин людини та ссавців, особливо в печінці [Shi Y et al, 2003], ендотеліальних клітинах судин та носових секретах людини, де вона служить антиоксидантом [Peden DB et al, 1990; 1993].

**Захист від неврологічних та аутоімунних захворювань.** Нейрони переважно розподіляються в мозку. Згідно з відомими розуміннями, мозок щурів становить близько 0,4% від маси тіла, але споживає 10-20% серцевого викиду. Оскільки мозок повинен споживати значну масу кисню, щоб підтримувати свою складну функцію, гени, безпосередньо пов'язані з синтезом АТФ, повинні експресуватися на високому рівні. Не дивно, що рівень експресії генів був загально вищим, ніж в інших органах. Теоретично, в процесі біологічного окислення також буде генеруватися багато кисневих радикалів, які потім можуть пошкодити нейрони.

Сечова кислота є сильним поглиначем пероксинітриту та антиоксидантом. Одним клінічним спостереженням, яке може говорити про антиоксидантну дію сечової кислоти, є майже повна відсутність розсіяного склерозу у хворих на подагру [Hooper DC et al, 1998]. І навпаки, існує сильна асоціація низьких рівнів сечової кислоти в сироватці крові з підвищеною частотою розвитку розсіяного склерозу [Hooper DC et al, 1998; Drulovic J et al, 2001; Sotgiu S et al, 2002; Rentzos M et al, 2006]. Як у людей, так і у моделі мишачого розсіяного склерозу (експериментальний аутоімунний енцефаломієліт), високий рівень сечової кислоти в сироватці може повернути розвиток хвороби назад. Також припускають, що помірний рівень сечової кислоти є захисним при ішемічному інсульті [Seet RCS et al, 2010]. Вважається, що пероксинітрити та АФК відповідають за деградацію мієліну при розсіяному склерозі і вони можуть блокуватися високим рівнем сечової кислоти. Спираючись на ці знання, деякі

звіти навіть робили висновок, що сечова кислота відіграє роль у нейропротекції [Hosomi A et al, 2012]. Мета-аналіз опублікованих даних переконливо показав, що у пацієнтів з розсіяним склерозом рівень сечової кислоти в сироватці крові нижчий, ніж у здорових контролерів, і констатував низький рівень сечової кислоти в сироватці як потенційний біомаркер для розсіяного склерозу [Wang L et al, 2016].

Низький рівень сечової кислоти у плазмі крові також був пов'язаний з неврологічними розладами [Alvarez-Lario B et al, 2011; Fang P et al, 2013; Wang L et al, 2016], хворобами Паркінсона [Annamaki T et al, 2007; De Vera M et al, 2008; Schlesinger I et al, 2008; Andreadou E et al, 2009; Pan M et al, 2013] та Альцгеймера [Maesaka JK et al, 1993; Lu N et al, 2016], Pemphigus vulgaris - аутоімунним розладом, що характеризується утворенням пухирів та ерозій шкіри і слизових оболонок [Yousefi M et al, 2011], та плоским лишаєм - аутоімунним запальним захворюванням слизово-шкірної клітковини [Barikbin B et al, 2011; Chakraborti G et al, 2014], які також були пов'язані з низьким рівнем сечової кислоти в слині [Bakhtiari S et al, 2017].

Теорія, вперше запропонована в 1950-х роках, передбачає, що сечова кислота є структурним гомологом кофеїну (який, у свою чергу, є структурним гомологом аденозину), і що високий рівень сечової кислоти сприяв розумовій настороженості приматів та сприяв розвитку інтелекту людини [Sofaer JA et Emery AF, 1981]. Дефіцит урикази, фактора, що сприяє збільшенню сечової кислоти, розглядався як великий крок для еволюції та розвитку мозку людини [Johnson RJ et al, 2005; Alvarez-Lario B et al, 2010]. Однак дефіцит урикази є загальним явищем у нижчих тварин, таких як птахи та рептилії [Keebaugh AC, Thomas JW, 2010]. З іншого боку, серце - другий орган з високим рівнем енергетичного обміну. На жаль, рівень сечової кислоти в органі також був низьким. Подібним чином дванадцятипала кишка була органом з найвищим рівнем сечової кислоти, але не було повідомлень, які вважали, що кишковий тракт був органом з великим споживанням енергії. Тому в дослідженні Liu D et al [2019] доведено, що сечова кислота навряд чи грає важливу роль у захисті

нейронів шляхом гасіння кисневих радикалів, принаймні у фізіологічному стані, хоча вона є справжньою відновлюючою речовиною.

**Підтримка артеріального тиску.** Одна з альтернативних теорій припускає, що ретенція сечової кислоти може компенсувати гіпонатріємічні стани, щоб підтримувати досить високий кров'яний тиск, і що це було вигідно в минулі епохи, коли доступність харчової солі була обмеженою [Watanabe S et al, 2002].

Натомість епідемічні дані свідчать про те, що гіперурикемія сильно корелювала з гіпертонією [Mortada I, 2017]. Однак взаємозв'язок між сечовою кислотою та артеріальним тиском був супутнім, а не причинним. Обидва захворювання залежать від віку, і були рідкісні конкретні експериментальні докази, що підтверджують гіпотезу про те, що гіперурикемія може призвести до гіпертонії і навпаки. Крім того, майже не було підказки щодо препаратів, що знижують сечову кислоту, пов'язаних із зниженням артеріального тиску [Cammalleri L, Malaguarnera M, 2007]. Згідно з аналізом, сечова кислота навряд чи грає важливу роль у підтримці артеріального тиску.

### **Патогенний потенціал сечової кислоти**

**Сечова кислота як індикатор смерті клітин.** Сечова кислота є метаболітом пуринів, тоді як пурини в організм надходять головним чином з ендогенно деградованих нуклеозидів і частково з дієти. Нуклеозиди можуть походити з використаних ДНК або РНК. Клітині в енергійному стані метаболізму потрібно багато мРНК для синтезу білка, і використані мРНК будуть деградувати. Потім частина з них буде перероблена для синтезу нових мРНК, а частина перетворена на сечову кислоту. Однак, коли клітина гине, ціле ядро, де знаходиться багато ДНК, разом з РНК цитоплазми, може деградувати, і багато з нуклеїнових кислот будуть перетворені на сечову кислоту, а не перероблені. Оскільки ядро містить навіть більшу кількість нуклеотидів, ніж цитоплазма, мертві клітини спричинять збільшення продукції сечової кислоти.

На відміну від виходу нуклеозидів з ядра, вихід нуклеозидів з цитоплазми нічого не означає. Тобто, не було значної кореляції між сечовою кислотою та

енергетичним обміном. RCD - основний фізіологічний шлях загибелі клітин, а Casp3 - головний виконавець шляхів RCD [Galluzzi L et al, 2018]. Оскільки сечова кислота в органі сильно корелювала з рівнем експресії гена, результати Liu D et al [2019] підтвердили, що сечова кислота в основному є результатом смерті клітин. Однак у фізіологічному стані мертві клітини часто замінюються регенерованими клітинами, цей процес пов'язаний з активацією Ki67, важливого ядерного білка [Zhou Y, Hu W et al, 2017; Gerring Z et al, 2015]. Оскільки проліферація клітин у серці та печінці була основним процесом у новонароджених щурів, загибель клітин у двох неонатальних органах майже не могла відбутися. Однак кишковий тракт як у новонароджених щурів, так і у нормальних щурів може бути пов'язаний із багатьма загибелями та регенерацією клітин, щоб трансформувати себе.

У клініці прогресуючий рак часто поєднується із загибеллю пухлинних клітин, як ось рак молочної залози. Деградовані нуклеозиди в мертвих клітинах пухлини трансформуються у сечову кислоту та спричиняють збільшення урикемії. Дивно, але не було значної кореляції між Ki67 та урикемією у пацієнтів з раком молочної залози, а лише з дуже незначною тенденцією. Це явище відрізнялося від явища у нормальних щурів. Причина може бути пов'язана із загибеллю клітин, яка викликає регенерацію клітин у нормальних щурів, в той час як проліферація пухлинних клітин призводить до некрозу клітин у хворих на рак. Коли рак молочної залози лікується хіміотерапевтичними засобами, багато пухлинних клітин буде вбито. Нуклеозиди в клітинах перетворюються на сечову кислоту і спричиняють збільшення урикемії. Дійсно, збільшення урикемії, включаючи гіперурикемію та навіть подагру, широко розглядалося як важливий маркер синдрому лізису пухлини [Cammalleri L, Malaguarnera M, 2007; Koratala A, 2017].

Liu D et al [2019] досліджували біологічну функцію сечової кислоти. Авторами проведено кореляційний аналіз між сечовою кислотою в органах щурів та експресією генів (виміряною за значенням FPKM). Під час постановки діагнозу аналізували вміст сечової кислоти в сироватці крові у пацієнтів з

раком молочної залози або доброякісною пухлиною молочної залози, а також у пацієнтів з раком молочної залози відразу після хіміотерапії. Було 1937 мРНК, рівень експресії яких суттєво корелював з рівнем сечової кислоти, і більшість з них були пов'язані з метаболізмом пуринів або нуклеозидів, клітинним метаболізмом, клітинними циклами та шляхами загибелі клітин. Подальший аналіз показав, що рівень урикемії сильно корелював із загибеллю клітин, а не життєздатністю клітин. Рівень урикемії у пацієнтів з раком молочної залози був вищим, ніж у пацієнтів з доброякісною пухлиною молочної залози, і урикемія збільшувалася після хіміотерапії. Усі результати свідчать про те, що сечова кислота в основному синтезується з місцевих нуклеозидів, що розкладаються з мертвих клітин, і сечова кислота може бути важливим біомаркером для загибелі клітин, а не антиоксидантом для нервового захисту.

**Серцево-судинні захворювання.** Було показано, що гіперурикемія причетна до розвитку гіпертонії та серцево-судинних захворювань через індукцію факторів росту, гормонів, цитокінів та аутокоїдів [Sanchez-Lozada LG et al, 2006; Mazzali M et al, 2010; Kanbay M et al, 2016]. Експериментальні дослідження доказали, що сечова кислота може проникати в волокна гладких м'язів судин через транспортну систему органічних аніонів з подальшою активацією множинних шляхів передачі сигналу, що завершується збільшенням експресії медіаторів запалення. Наслідками є підвищення артеріального тиску, гіпертрофія гладком'язових клітин судин та гіпертензія [Mazzali M et al, 2010; Kanbay M et al, 2013]. Крім того, розчинна сечова кислота індукує дисфункцію ендотеліальних клітин судин, а саме зміну проліферації клітин та індукцію старіння і апоптозу клітин шляхом активації ренін-ангіотензинової системи (гормональної системи, що відповідає за регулювання концентрації натрію в плазмі крові та артеріального тиску) та ініціювання продукції активних форм кисню і азоту, а також стресу ендоплазматичного ретикулуму [Yu MA et al, 2010; Park JH et al, 2013; Li P et al, 2016].

**Метаболічний синдром.** Метаболічний синдром - це назва групи факторів ризику, що створюють загрозу для серцевих захворювань та інших проблем зі

здоров'ям, таких як діабет та інсульт. Серцево-судинні захворювання, діабет 2 типу та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є проявами метаболічного синдрому [Hjortnaes J et al, 2007; Sanchez-Lozada LG et al, 2006; Choi HK et Curhan G, 2007; Choi HK et Ford ES, 2007; Jalal DI, 2016; Kanbay M et al, 2016].

**Інсулінорезистентність та діабет II типу.** Підвищений вміст сечової кислоти в сироватці крові також є одним з найкращих незалежних предикторів діабету і зазвичай передує розвитку як резистентності до інсуліну, так і діабету II типу, оскільки було виявлено, що чверть випадків діабету можна віднести на рахунок високого рівня сечової кислоти в сироватці крові та встановлено, що підвищений рівень сечової кислоти в сироватці крові тісно пов'язаний з інсулінорезистентністю та цукровим діабетом II типу [Dehghan A et al, 2008]. У відповідь на суперечливі висновки [Sluijs I et al, 2015], мета-аналіз проспективних когортних досліджень [Lv Q et al, 2013] та критичний огляд [Johnson RJ et al, 2015] констатують, що сечова кислота сироватки крові є сильним та незалежним фактором ризику розвитку діабету серед людей середнього та старшого віку. Зростання споживання фруктозовмісних напоїв, їжі та столового цукру (сахароза=глюкоза+фруктоза) протягом останніх століть призвело до збільшення надлишку ваги, накопичення вісцерального та печінкового жиру, інсулінорезистентності та захворюваності на діабет, а також збільшення генерації сечової кислоти, яка схиляє до виникнення метаболічного синдрому, включаючи діабет. У печінці фермент кетогексокіназа фосфорилує фруктозу, що призводить до падіння рівня внутрішньоклітинних фосфатів та АТФ. Зниження внутрішньоклітинних фосфатів активує АМФ-дезаміназу, яка катаболізує АМФ до інозинмонофосфату та, зрештою, до сечової кислоти через гіпоксантин-ксантиновий шлях [Schwarzmeier JD et al, 1974; Johnson RJ et al, 2013]. Потім підвищена кількість внутрішньоклітинної сечової кислоти виділяється в кровообіг, індукуючи запалення в ендотеліальних клітинах, м'язових волокнах ниркових судин та островах Лангерганса підшлункової залози [Johnson RJ et al, 2013]. Крім того, підвищений рівень сечової кислоти в



сироватці крові суттєво корелював із тяжкістю альбумінурії та діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу [Liang CC et al, 2016].

**Неалкогольна жирова хвороба печінки.** Численні клінічні та експериментальні дослідження зафіксували зв'язок між високим рівнем сечової кислоти в сироватці крові та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) [Araya J et al, 2004; Szabo G et Csak T, 2012; Wang W et al, 2013; Choi YJ et al, 2014; Zhang X et al, 2015]. Роль сечової кислоти сировати крові у розвитку НАЖХП нещодавно пояснили опосередкованою сечовою кислотою генерацією АФК та прозапальних цитокінів, що призводить до підвищеної експресії тіоредоксин (TXN)-взаємодіючого білка (TXNIP) та ROS-залежної дисоціації TXN від TXNIP, який потім взаємодіє з NLRP3, активуючи запальний процес у паренхіматозних та непаренхіматозних клітинах печінки та приводячи до вивільнення IL-1 $\beta$  та IL-18. Запальний сигнал ROS-TXNIP-шляху індукує дерегуляцію експресії генів, пов'язаних з метаболізмом ліпідів, та накопичення ліпідів, через надмірну експресію ліпогенного ферменту ацетил-коензим А (COA) карбоксилази 1, синтази жирних кислот та стеароїл-COA десатурази 1 [Szabo G et Csak T, 2012; Wang W et al, 2013; Zhang X et al, 2015]. Іншим механізмом накопичення жиру в печінці, що опосередковується сечовою кислотою, передбачається, що сечова кислота індукує окислювальний стрес в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів з подальшим розщепленням до активної форми та транслокацією ядерного фактора транскрипції - білка, що зв'язує регулюючий елемент стеролу (SREBP), який регулює експресію та активність ліпогенних ферментів [Choi YJ et al, 2014]. Аналіз жирнокислотного складу фосфоліпідів печінки у хворих на НАЖХП виявив значне підвищення вмісту арахідонової кислоти та співвідношення поліненасичених жирних кислот n-6/n-3 порівняно з контрольними значеннями [Araya J et al, 2004]. Показано, що склад жирних кислот у плазмі людей з НАЖХП пов'язаний із збільшенням кількості поліненасичених жирних кислот омега-6, особливо арахідонової кислоти, порівняно зі здоровими контролерами [Spahis S et al, 2015; Ma DW et al, 2016].

**Порушення роботи нирок.** Показано, що регуляція транспорту сечової кислоти в каналцях залежить від декількох білків, які належать до сімейства органічних аніонних транспортерів (OAT). Продукт гена SLC22A12 - білок уратного транспортера 1 (URAT1) - на апікальній мембрані проксимальних каналців нирок сильно, якщо не виключно, експресується в нирках і був першим, що був ідентифікований як реабсорбуючий транспортер уратів. OAT4 подібний до URAT1 за місцем розташування та функцією, а саме реабсорбцією сечової кислоти. OAT1 та OAT3, кодовані генами SLC22A6 та SLC22A8 відповідно, локалізуються в базолатеральній мембрані проксимальних каналців нирок і утворюють нирковий каналцевий секреторний шлях, головним чином задіяний у люмінальній екскреції сечової кислоти [Maiuolo J et al, 2016; Bruno CM et al, 2016]. Крім того, продемонстровано інструментальну роль транспортера гексози GLUT9 у реабсорбції сечової кислоти та виході з інтерстицію, оскільки мутації кодуючого його гена SLC2A9 пов'язані з абераціями утилізації сечової кислоти [Doering A et al, 2008; Bruno CM et al, 2016].

Збільшення продукції сечової кислоти, порушення її екскреції нирками або їх поєднання призводять до гіперурикемії [Maiuolo J et al, 2016; Bobulescu IA et al, 2012]. Гіперурикемія підвищує ризик гострого пошкодження нирок [Xu X et al, 2017], погіршує скорочувальну активність внутрішньогломерулярних мезангіальних клітин [Convento MS et al, 2011] та викликає пошкодження мезангіальних клітин і епітеліальних клітин проксимальних каналців, ймовірно через TLR-залежну регуляцію NLRP3 та IL-1 $\beta$  [Xiao J et al, 2015; 2015a]. Також було показано, що гіперурикемія є незалежним фактором ризику хронічної хвороби нирок при цукровому діабеті 2 типу через пошкодження ендотеліальних клітин та вивільнення аларміну HMGB1, стимулюючи TLR для індукції прозапальних та хемотаксичних цитокінів, проліферації судин гладкої мускулатури та активації NLRP3 інфламасоми [Kim SM et al, 2015].

Крім того, сечова кислота може накопичуватися в нирках, що призводить до утворення та відкладення каменів. Камені в нирках та інфекції сечовивідних

шляхів - найпоширеніші проблеми сечовивідних шляхів. Камені з сечової кислоти зустрічаються у 10% усіх каменів у нирках і є другою найбільш частою причиною сечокам'яної хвороби після оксалату та фосфату кальцію. Найважливішим фактором ризику кристалізації сечової кислоти та утворення каменів є низький рівень рН сечі (нижче 5,5) через порушення екскреції сечової кислоти з сечею. Основними причинами низького рН сечі поряд із високою екскрецією сечової кислоти є хронічна діарея, сильна дегідратація та діабетичний кетоацидоз [Jalal DI, 2016].

**Подагра.** Незважаючи на задокументований захисний потенціал, згадування сечової кислоти викликає побоювання, оскільки вона є підтвердженим етіологічним агентом важкого, гострого та хронічного запального артриту - подагри. Однак розчинна сечова кислота не є винуватцем, оскільки подагра обумовлена відкладенням кристалів урату натрію (monosodium urate MSU) у суглобах та навколосуглобових тканинах [McCarty DJ, Hollander JL, 1961]. Кристали урату натрію не завжди викликають запалення в суглобах. Спочатку вони повинні бути покриті сироватковими білками, перш ніж взаємодіяти з поверхневою мембраною суглобових клітин безпосередньо або через рецептори, після чого слід стимулювати цитозольну молекулярну платформу, що бере участь у вродженому імунітеті – цистеїнпептидазу і каспазу 1-активуючий NOD-подібний рецептор P3 (NLRP3) інфламасоми, яка відповідає за протеолітичне розщеплення проінтерлейкіну-1 $\beta$  та дозрівання і вивільнення активного фрагменту IL-1 у суглобі [Martinon F et al, 2006].

Нейтрофіли рекрутуються та активізуються у відповідь на вивільнення IL-1, виробляючи АФК, протеолітичні ферменти, позаклітинні пастки та прозапальні хемокіни і цитокіни, які рекрутують та активують макрофаги. Формування позаклітинної пастки нейтрофілів (NET) управляється IL-1 $\beta$ , і було показано, що вона містить алармін HMGB1, який підтримує прозапальний потенціал NET. Відповідно, патогенез гострої подагри є результатом перехресної взаємодії між індукованою кристалами урату натрію активацією

NLRP3 інфламасоми, вивільненням IL-1 та накопиченням нейтрофілів [Martinon F et al, 2006; Mitroulis I et al, 2011; 2013; Busso N et Ea НК, 2012; Amaral FA et al, 2012].

**Кроки тривоги.** Кристали урату натрію (MSU) були ідентифіковані як ендогенний сигнал небезпеки, що формується після вивільнення сечової кислоти з відмираючих клітин. Пошкоджені клітини швидко руйнують свої РНК і ДНК; вивільнені піримідини катаболізуються до бета-аланіну та бета-аміноізобутирату, а пурини катаболізуються до сечової кислоти, що призводить до її накопичення.

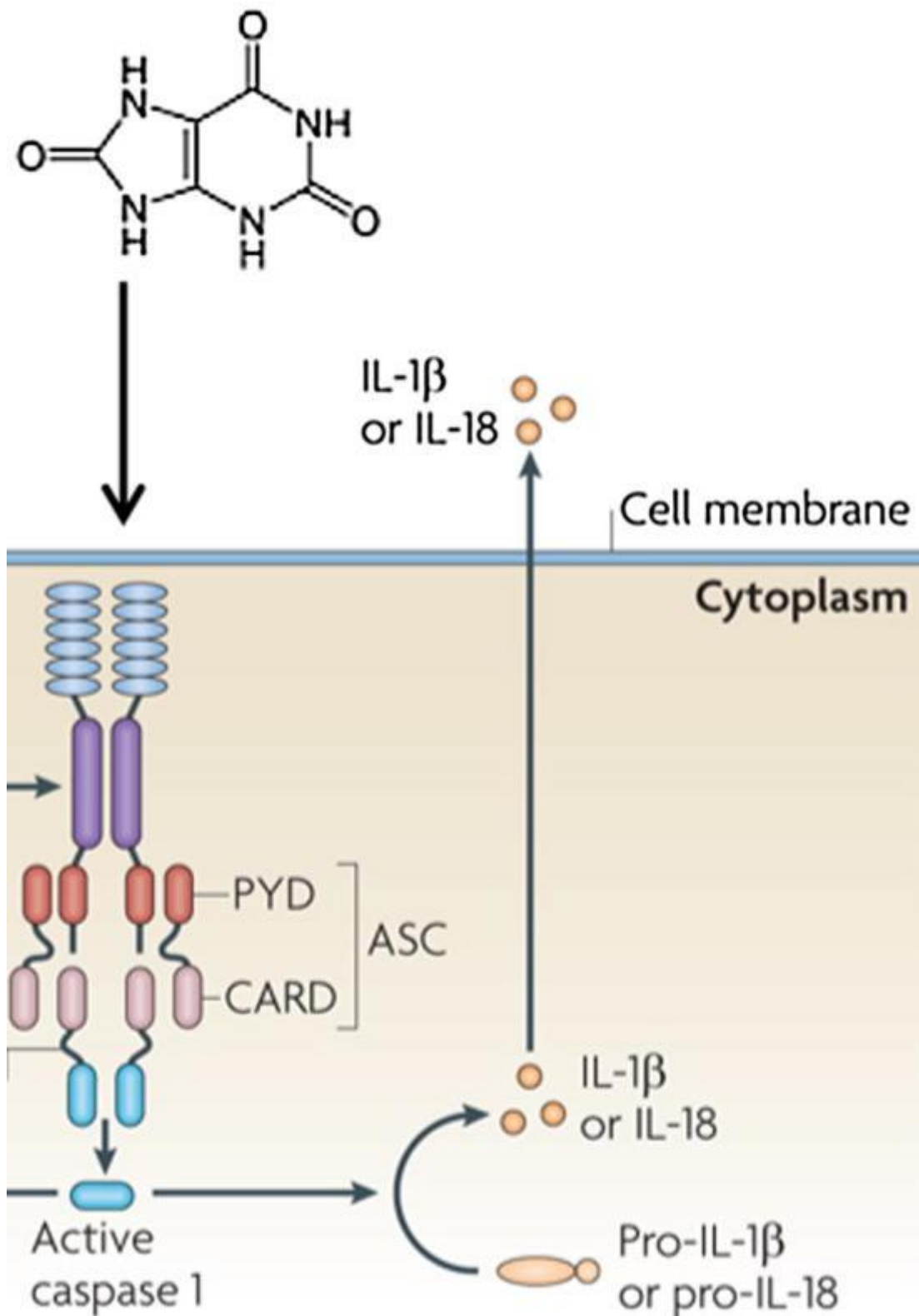
Цитозоль містить близько 4 мг/мл сечової кислоти зі значним збільшенням після деградації нуклеїнових кислот пошкоджених клітин [Shi Y et al, 2003; Martinon F, 2010; 2010a]. Сечова кислота розчиняється в біологічних рідинах до 70 мг/л (417 мкМ/л), а отже, повністю розчиняється в крові людини, яка має конститутивну концентрацію 40–60 мг/л (238-357 мкМ/л). У людини близько 70% добової утилізації сечової кислоти відбувається через нирки, а у 5–25% людей порушення її ренальної екскреції призводить до гіперурикемії (>120 мг/л або 714 мкМ/л). Підвищення концентрації сечової кислоти вище рівня її розчинності призводить до її випадіння у вигляді кристалів урату натрію, особливо в порожнинах суглобів, викликаючи сильні епізоди запалення лише у деяких людей, натомість більшість людей з гіперурикемією залишаються безсимптомними та не мають симптомів подагри [Martinon F, 2010; Ghaemi-Oskouie F et Shi Y, 2011]. Ймовірно, що для виникнення подагри гіперурикемія повинна бути пов'язана з дефектами функції генів, що регулюють транспорт та гомеостаз уратів, таких як урато-аніонообмінник, транспортер уратів 1 (URAT1) та транспортер глюкози GLUT9 [Doering A et al, 2008; Dalbeth N et Merriman T, 2009; Martinon F, 2010].

Кристали уратів відкладаються головним чином у сполучних тканинах суглобів, сухожиль, нирок, рідше в клапанах серця та перикарді і легко взаємодіють із сироватковими білками [Spilberg I, 1975]. Показано, що група

мишачих антитіл класу IgM полегшує кристалізацію сечової кислоти *in vitro* та зв'язується з кристалами урату натрію [Kanevets U et al, 2009; Martinon F, 2010].

Відкладені кристали урату натрію у порожнинах суглобів взаємодіють з резидентними макрофагами та опасистими клітинами, рекрутованими нейтрофілами та моноцитами, а також негемопоетичними синовіальними та ендотеліальними клітинами. Усі ці клітини можуть фаго- або ендоцитозувати кристали, що призводить до їх активації і пошкодження та вивільнення гідролітичних ферментів, активних форм кисню безлічі пов'язаних з небезпекою молекулярних структур (DAMP), які можуть бути сприйняті поверхневою мембраною клітин та цитоплазматичними рецепторами вродженої імунної системи [Busso N et So A, 2010; 2012].

Кристали урату натрію приймають структуру хребта і, як очікується, шкодять поверхневій мембрані навколишніх клітин. Травма клітин організму сприймається позаклітинними рецепторами сімейства Toll-like (TLR), TLR-2 або TLR-4 [Busso N et So A, 2010; 2012; Joosten LA et al, 2010; 2011]. Відповідь включає генерацію про-IL-1 $\beta$  та TNF. Крім того, кристали поглинаються резидентними фагоцитами, що призводить до збільшення внутрішньоклітинного вмісту натрію, зміни осмомолярності клітин, припливу води та, як наслідок, зменшення внутрішньоклітинної концентрації калію. Очевидно, цей сформований сигнал небезпеки здатний активувати члена NOD (домену нуклеотидзв'язування та олігомеризації) підродини членів сімейства NOD-, лейцин-вмісних (LRR) рецепторів (NLR), що включають білки NLRP1, NLRP3 та NLRC4. Рецептор NLRP3 по суті складається з центрального домену NOD, домену сенсора LRR на карбоксильному кінці та домену ефекторного пірину (PYD) на амінному кінці. Стимуляція сенсорного домену призводить до олігомеризації молекули та рекрутингу адапторного білка, ASC (асоційований з апоптозом плямистий білок, що містить каспазний домен рекрутування) Домен PYD NLRP3 взаємодіє з доменом PYD ASC, який додатково містить домен активації та рекрутингу каспази [Tschopp J et Schroder K, 2010] (рис. 1.1).



**Рис. 1.1. Найбільший крок тривоги [Tschopp J et Schroder K, 2010].**

Сечова кислота,  $C_5H_4N_4O_3$ , 7,9-дигідро-1H-пурин-2,6,8(3H)-трион, молекулярна маса 168 Да, є продуктом метаболічного розщеплення пуринових нуклеотидів (аденін та гуанін). Кристали урату натрію (MSU) у суглобах стимулюють інфламасому, NLRP3. Багатий лейцином фрагмент (LRR) на карбоксильному кінці NLRP3 є сенсором для патогенних (PAMP) або небезпечних (DAMP) молекулярних структур, що виникають під впливом MSU.

Зв'язування лігандів призводить до олігодимеризації рецепторів і дозволяє доміну амінокінцевого пірину (PYD) взаємодіяти з адаптером ASC, який рекрутує про-каспазу-1 через домен своєї картки та автоматично її активує. Активна цистеїнпептидаза переробляє попередник IL-1 $\beta$  (pro-IL-1 $\beta$ ), який потім готовий вийти з клітини як біологічно активний прозапальний засіб, IL-1 $\beta$  17 кДа.

Домен картки ASC здатний рекрутувати та автоматично активувати цистеїнпротеазу каспазу-1, яка розщеплює неактивний, 31 кДа, попередник IL-1 $\beta$  (про-IL-1 $\beta$ ) до зрілого, біологічно активного, 17 кДа, IL-1 $\beta$  і додатково індукує літичну форму загибелі клітин, названу піроптозом [Martinon F et al, 2006; Franchi L et al, 2009; Schroder K et al, 2010; Tschopp J et Schroder K, 2010; Schorn C et al, 2011; Broz P et Dixit VM, 2016].

Однак *in vitro* NLRP3- та каспаза-1-залежне вивільнення IL-1 $\beta$ , спричинене кристалами урату натрію, не відтворювалось у кількох ситуаціях *in vitro* та *in vivo* [Joosten LA et al, 2010; 2011]. Більше того, наявність вільних жирних кислот була необхідною для того, щоб кристали викликали подагроподібні реакції у мишей за допомогою взаємодії TLR-2, активації ASC і каспази-1, але не NLRP3 та вивільнення IL-1 $\beta$  [Joosten LA et al, 2010].

Суперечка щодо механізму спричиненого уратом натрію запалення при подагрі не повністю вирішена, проте всі дослідники сходяться на пов'язаному з уратом натрію вивільненні IL-1 $\beta$ , рекрутингу та активації нейтрофілів та їх ролях у запаленні [Desaulniers P et al, 2006]. Функції IL-1 $\beta$  різноманітні і включають індукцію лихоманки (ендогенний піроген) шляхом встановлення гіпоталамічного термостату в мозку, сприяння експресії колагенази та руйнування м'язів і хрящів (катаболіну), викликання запалення та рекрутингу і активації нейтрофілів [Martinon F et al, 2006; Desaulniers P et al, 2006; Martinon F, 2010; 2010a; Pora-Nita O et Naccache PH, 2010; Mitroulis I et al, 2011; Ghaemi-Oskoue F et Shi Y, 2011; 2013; Amaral FA et al, 2012; Busso N et Ea НК, 2012].

Сечова кислота також вважається сигналом небезпеки, відповідальним за посилення остеоартриту через активацію інфламасоми, оскільки пряма кореляція постійно реєструвалась між ступенем тяжкості остеоартриту коліна та синовіальним, але не сироватковим, вмістом сечової кислоти, IL-1 $\beta$  та IL-18 [Denoble AE et al, 2011; Schett G et al, 2016].

**Преципітація урату натрію і кристалізація.** Швидше за все, прозапальний ефект сечової кислоти залежить від її випадання в кристали урату натрію, і утворення кристалів є обов'язковим кроком у розвитку подагри. Однак біологія утворення кристалів до кінця не вивчена. Як правило, рівень сечової кислоти в сироватці крові вище 405 мкМ/л (6,8 мг/дл) визначається як гіперурикемія. Однак кристалізацію при цій концентрації дуже важко відтворити *in vitro* у стандартних буферах [Kanevets U et al, 2009]. Крім того, подагра має швидкий початок, тоді як процес кристалізації *in vitro* відбувається досить повільно. Ці спостереження дозволяють припустити, що можуть існувати механізми, що сприяють утворенню кристалів *in vivo*. Відзначається, що рівень сечової кислоти всередині клітини може бути дуже високим [Shi Y et al, 2003]. Однак повідомлень про внутрішньоклітинне утворення кристалів урату натрію не надходило. Одним із можливих визначальних факторів є доступність натрію, який у сироватці крові значно вищий, ніж у цитозолі. Гіперурикемія пов'язана з надмірним споживанням їжі, особливо деяких дієтичних продуктів, таких як червоне м'ясо та алкоголь. Крім того, широкомасштабна загибель клітин часто спричиняє стійку преципітацію урату натрію. Отже, лікування протипухлинною терапією (наприклад, хіміотерапією та променевою терапією) є ситуацією, коли рівень активності сечової кислоти потрібно активно контролювати, щоб уникнути подагричного нападу [Steele TH, 1999]. Тим не менше, високий рівень сечової кислоти в сироватці крові не призводить однозначно до подагри, оскільки лише близько 10% хворих на гіперурикемію мають епізоди подагри [Vitart V et al, 2008]. Однак подагра іноді може виникати у осіб з нормальним рівнем сечової кислоти [Schlesinger N et al, 2009]. Очевидно, що у преципітації урату натрію повинні брати участь додаткові фактори. Кристали рідко з'являються в центральних органах або глибоких порожнинах, але зазвичай знаходяться в кінцівках, таке явище пояснюється головним чином незначним зниженням температури в дистальних відділах суглобів. Протягом останніх кількох десятиліть були запропоновані математичні моделі, щоб окреслити швидкість кристалізації щодо таких



факторів навколишнього середовища, як температура, рН, сіль, вібрація і навіть матеріали контейнера, в якому проводяться експерименти [Kirpen I et al, 1974; Tak HK et al, 1980; Fiddis RW et al, 1983; Iwata H et al, 1989].

Одним із напрямків недавнього прогресу у розумінні преципітації урату натрію є можлива роль антитіл. Вперше про участь природних антитіл у цьому процесі повідомили Kam M et al [1992; 1994]. Вони описали несподіване на той час явище - сироватка хворих на подагру може осаджувати розчини сечової кислоти, тоді як контрольна сироватка не може. Для подальшого спостереження вони імунізували кролів уратом натрію. Отримана імунна сироватка преципітувала розчинну сечову кислоту в кристали, але не викликала кристалізації інших сольових розчинів. З іншого боку, сироватки кролів, імунізованих кристалами, складеними з двох різних контрольних солей, можуть натомість осаджувати ці специфічні кристали. Перехресна преципітація не спостерігалася. Активний фактор відстежено до сироваткового IgG. Це змусило їх припустити, що сироваткові антитіла можуть специфічно розпізнавати кристалічні поверхні і можуть служити для стабілізації початкових кристалічних ядер, що обмежує швидкість кроку в кристалізації. Іншими словами, ці антитіла, здавалося, штовхають рівновагу розчинність/затвердіння до останнього. Kanevets U et al [2009] виявили, що у мишей також були антитіла, які осаджували сечову кислоту. Ці антитіла виявилися природними без будь-якої імунної індукції. На відміну від даних попередніх авторів, в цьому дослідженні майже всі антитіла, що зв'язують урат натрію, були IgM, які існували як у імунізованих кристалами урату натрію, так і у мишей, які не були імунізовані. Очищені антитіла IgM полегшували осадження урату натрію з розчину сечової кислоти у забуференному фосфатом сольовому розчині. Ін'єкція цих антитіл мишам-реципієнтам знижувала рівень їх розчинної сироваткової сечової кислоти, що свідчить про утворення кристалів урату натрію у господаря. Найголовніше, що миші з дефіцитом В-клітин (тобто миші, які не можуть виробляти антитіла до урату натрію), не можуть сприймати сечову кислоту як сигнал небезпеки (тобто, вони не проявляють імунної реакції,

залежної від кристалу урату натрію), тоді як коли тим же мишам ввели очищені антитіла, вони змогли виявити присутність сечової кислоти в режимі імунізації та дати відповідь CD8 Т-клітин проти спільно введеного антигену. Загалом, на думку Ghaemi-Oskouie F et Shi Y [2011], окрім інших факторів, антитіла проти кристалів урату натрію, ймовірно, відіграють важливу роль у фазовому переході, а отже, і біологічні функції цих кристалів.

**Запальні шляхи.** Кристали урату натрію можуть розпізнаватися вродженими фагоцитами, включаючи дендритні клітини (DC), макрофаги та нейтрофіли. Було показано, що антиген-презентуючі клітини (APC) можуть відчувати сечову кислоту як один із прозапальних ендогенних сигналів, що виділяється пошкодженими клітинами/тканинами. Ці молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням, можуть запускати системну запальну реакцію, подібну до молекулярних патернів, асоційованих з патогенами [Shi Y et al, 2003]. Перелік запальних шляхів, що використовуються кристалами урату натрію, довгий. Тим не менш, було два основних фокуси досліджень у галузі реакцій на кристали. Один з них орієнтований на класичну імунологію, зосереджений на таких процесах, як опсонізація антитіл та фіксація комплементу. Інший (більш сучасний) напрямок досліджень зосереджений на ролі розпізнавання імунного патерну структури кристалу. Сюди входять відповіді Toll-подібних рецепторів (TLR) та багаті лейцином повторні мережива (leucine-rich repeat motifs LRR), які є нуклеотид-зв'язуючими сенсорними доменами на NLRP, включаючи NLRP, що активують інфламасоми (багатомолекулярні комплекси, які служать платформами для активації IL-1). Одна з найперших гіпотез - про те, що розпізнавання кристалів відбувається переважно за допомогою мембранного зв'язування ліпідів - проходить повторне дослідження.

**Запальний фагоцитоз.** Ранні дослідження показали, що кристали MSU, виділені з місць подагричного запалення, покриті імуноглобулінами, головним чином IgG [Nasage M et al, 1989; Ortiz-Bravo E et al, 1993; Landis RC et Haskard DO, 2001]. Конфігурація цих антитіл щодо поверхні кристала була розроблена

як у людини (IgG), так і у мишей (IgM). Порції Fab використовуються для зв'язування кристала, тоді як частина Fc спрямована вбік [Kozin F et McCarty DJ, 1980]. Кристали урату натрію, поглинені макрофагами, часто також покриті антитілами, що свідчить про роль поглинання, опосередкованого Fc-рецептором. У фагоцитах урат натрію, покритий IgG, сприяє виробленню супероксидного аніона [Nasage M et al, 1989]. Є свідчення про те, що фагоцитарні реакції на кристали можуть також залежати від FcR, але не залежати від Fc або IgG. Показано [Varabe F et al, 1998; Desaulniers P et al, 2001], що рецептор CD16 (FcγRIII) на нейтрофілах може безпосередньо зв'язуватися з поверхнею кристалу, викликаючи внутрішньоклітинне фосфорилування тирозину, яке залежить від CD11b. Той самий механізм розпізнавання може спрацьовувати за рахунок структурно іншого кристала, дегідрату пірофосфату кальцію. Ці спостереження, на думку Ghaemi-Oskouie F et Shi Y [2011], вводять фагоцитарний рецептор (CD16) у безлад, який часто пов'язаний із сильним запаленням. Як CD16 може розпізнати щонайменше два різні кристали без допомоги покриття антитілами їхніх поверхонь, ще потрібно визначити.

**Комплемент.** І класичний, і альтернативний шляхи активації комплекменту беруть участь у опосередкованому уратом натрію запаленні. На початку роботи поліпептиди на поверхні кристалів, інкубованих із сироваткою крові, були проаналізовані за допомогою електрофорезу та виявлені C1q, C1r та C1s, найбільше C1q [Terkeltaub R et al, 1983]. Оскільки контрольні (не з урату натрію) кристали не продемонстрували подібного збагачення, ці дані свідчать про те, що поверхня кристала урату натрію може конвертувати C1 і адсорбувати отримані фрагменти, що призводить до активації класичного шляху. Хоча ці процеси, ймовірно, залежать від присутності Fc антитіла для перетворення C1q, насправді було поставлено під сумнів, чи обов'язково потрібне покриття кристалу антитілами для класичної активації шляху, оскільки ці кристали можуть ініціювати активацію C3 за відсутності імуноглобуліну [Naft GB et Byers PH, 1973]. Щодо альтернативного шляху, було встановлено, що поверхня кристалу не викликає перетворення фактора В або C3 окремо. Однак у

присутності всіх членів цього шляху обидва ці фактори можуть бути розщеплені без участі класичного шляху (тобто в сироватці з дефіцитом C2) [Fields TR et al, 1983]. У цьому каскаді утворюються фрагменти C5 (зокрема C5a, потужний медіатор хемотаксису). Однак невідомо, як кристалічна поверхня може викликати фіксацію комплементу. Щодо наслідків активації комплементу у відповідь на кристал урату натрію, утворення комплексу мембранних атак є важливим. У мишей із дефіцитом C6 (необхідного для комплексу мембранних атак) і подагричне запалення, і пов'язана з цим продукція IL-8 значно зменшуються [Tramontini N et al, 2004].

**TL-рецептори.** TLR є критичними датчиками мікробної присутності всередині і зовні клітини. Однак існує припущення, що вони також можуть розпізнавати речовини з ендогенних джерел. Наприклад, як білки теплового шоку, так і білок групи B1 з високою рухливістю викликають запальні реакції через TLR4. Повідомлялося, що урат натрію взаємодіє з двома TLR (TLR2 і TLR4), разом із пов'язаним рецептором CD14. Використовуючи методи блокування антитіл та трансфекції, встановлено, що урат натрію взаємодіє з TLR2 на хондроцитах для індукції оксиду азоту [Liu-Bryan R, Pritzker K, 2005]. Подібним чином було виявлено, що макрофаги покладаються на TLR2/TLR4 для розпізнавання урату натрію, що призводить до продукції IL-1 $\beta$  [Liu-Bryan R, Scott P, 2005]. Та ж дослідницька група припустила, що CD14 також може зв'язувати кристали урату натрію [Scott P et al, 2006]. Це зв'язування призвело до продукування CXCL1 та вивільнення IL-1 $\beta$ . Неясно, чи потрібно всім трьом структурам взаємодіяти з уратом натрію одночасно, чи кожна з них використовується певними типами клітин за різних обставин. Більше того, не всі дослідження підтримували цю модель. Наприклад, Chen CJ et al [2006] з використанням нокаутів TLR та генних трансфектантів не вдалося задокументувати необхідність рецепторів у перитонеальній моделі подагри.

**Інфламасоми і інтерлейкін-1 $\beta$ .** Показано [Martinon F et al, 2006], що продукція IL-1 $\beta$  у відповідь на стимуляцію уратом натрію (MSU) втрачається в макрофагах з дефіцитом NLRP3 (раніше NALP3, також званий кріопірином).

NLRP3 регулює розщеплення каспазою-1 про-IL-1 $\beta$  у його секретовану/активну форму. Встановлено, що NLRP3, асоційований з апоптозом спеккоподібний білок, що містить CARD(ASC), і каспаза-1 утворюють унікальну інфламасому (позначену як інфламасома NLRP3), яка відповідає за керувану MSU продукцію IL-1 $\beta$ , а також IL-18. Hoffman HM et al [2010] показали, що видалення домену LRR (раніше характеризувався як сенсорний домен для активації інфламасоми) в С-кінці NLRP3 призвело до притуплення продукції IL-1 $\beta$  у макрофагах, стимульованих MSU. Ці дослідження підтверджують роль NLRP3 у керуваному MSU вивільненні IL-1 $\beta$ , і припускають, що LRR є датчиком для MSU. Також показано, що NLRP3 необхідний для здатності галуна діяти як ад'ювант при індукції антитіл [Eisenbarth SC et al, 2008], і що наявність галуна у вакцинних препаратах індуктує продукцію сечової кислоти, що згодом викликає активацію APC [Kool M et al, 2008]. Цей ланцюг подій вказує на роль NLRP3 у ад'ювантності галуна, оскільки NLRP3 необхідний для MSU-опосередкованої продукції IL-1 $\beta$ . Однак роль інфламасоми у вакцинації залишається предметом дискусій, оскільки кілька інших груп дослідників, які також застосовували галун як ад'ювант, не спостерігали втрати продукції антитіл у мишей з дефіцитом NLRP3 [Eisenbarth SC et al, 2008; Kool M et al, 2008a].

Один незрозумілий аспект моделі MSU/інфламасома стосується питання про те, як кристали MSU, які, здається, в основному позаклітинні, можуть отримати доступ до внутрішньоклітинної інфламасоми. Hornung V et al [2008] повідомили, що фаголізосоми, які утворюються в макрофагах при поглинанні урату натрію (як і галуна), були нестабільними, що може дозволити внутрішньоклітинне вивільнення фагоцитованих кристалів. Викид цих твердих речовин у цитозоль супроводжувався вивільненням катепсину В, який сам може призвести до активації NLRP3 за допомогою ще не визначеного механізму [Hornung V et al, 2008]. Важливо визнати, що такий сценарій передбачає вивільнення фаголізосомного вмісту, який здавна вважався сигналом смерті для клітини [De Duve C et Wattiaux R, 1966]. Хоча цей спосіб

активації може брати участь у гострому запаленні, він може бути менш застосовним для формування імунної відповіді, оскільки APC, що містять розірвані фаголізосоми, повинні бути б виживати досить довго, щоб мігрувати до дренажних лімфатичних вузлів та здійснити уповільнений ад'ювантний ефект.

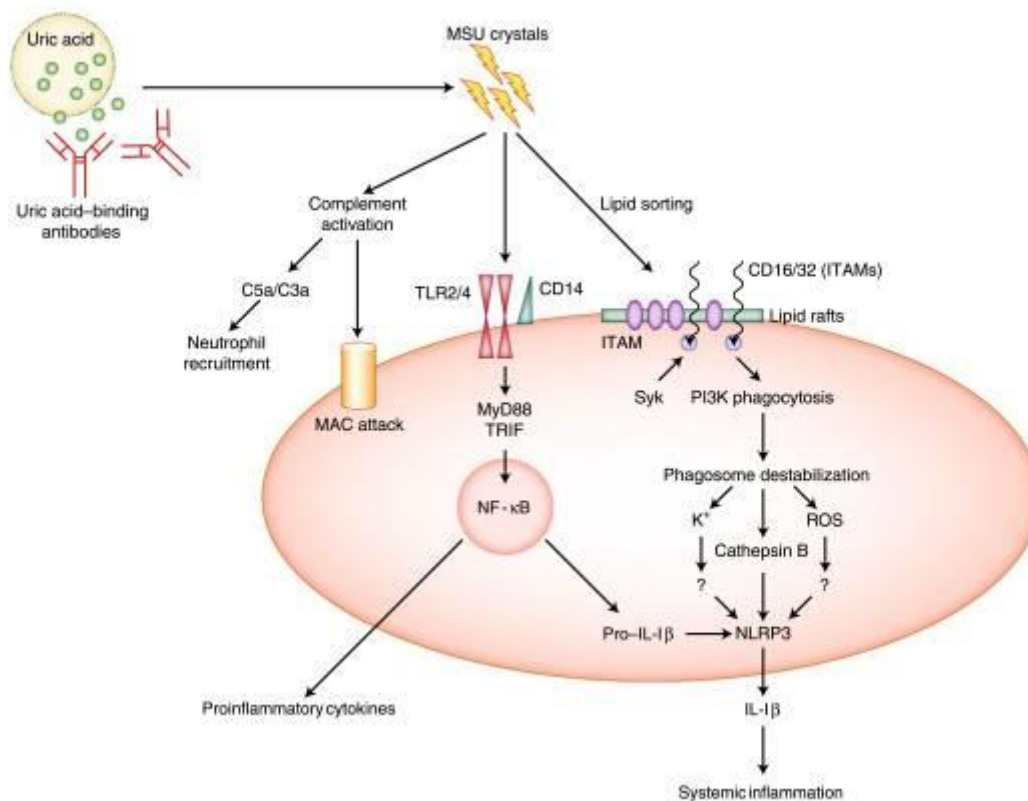
**Зв'язування ліпідів.** Ghaemi-Oskouie F et Shi Y [2011] ревізували стару парадигму кристало-опосередкованої клітинної активації, щоб оновити деякі деталі, що стосуються механізмів сигналізації. Ще в 1976 р Mandel NS [1976] припустив, що поверхні кристалів урату натрію можуть безпосередньо зв'язуватися з плазматичною мембраною за допомогою взаємодії кристал-ліпід. Він передбачив, що шорсткість поверхні - отже, і ступінь електростатичних взаємодій - відповідає за клітинну реакцію. Це поняття було підтримано в низці статей, але в основному було втрачено, оскільки наступні дослідники звернулися до рецепторів на основі білків як основних медіаторів клітинних реакцій. Ghaemi-Oskouie F et Shi Y [2011] зізналися, що їх інтерес до взаємодії кристалів і ліпідів базувався на їх нездатності - незважаючи на значні зусилля - ідентифікувати білковий, специфічний для урату натрію рецептор на дендритних клітинах. Хоча такі рецептори можуть існувати (і такі кандидати, як TLR2/4, CD14 та CD16 ідентифіковані) на макрофагах та нейтрофілах, вони, схоже, не функціонують у дендритних клітинах. На противагу цьому автори виявили, що виснаження холестерину з плазматичної мембрани повністю блокує реакцію постійного струму на урат натрію.

За допомогою атомно-силової мікроскопії та синтетичної хімії Ghaemi-Oskouie F et Shi Y [2011] визначили такі ланцюги подій на дендритній клітині: 1) кристал урату натрію утворює просторовий тісний міжмолекулярний зв'язок (можливо, водневий зв'язок) з холестерином на клітинній поверхні протягом перших 30 с після контакту з дендритною клітиною, і ця взаємодія призводить до сортування ліпідів за рахунок плинності мембрани; 2) сортинг ліпідів агрегує рецептори, що містять імунорецепторні мережива активації на основі тирозину (ITAM), які переважно розділяються на багаті

холестерином/сфінголіпідами ділянки ліпідних плотів; 3) в дендритній клітині Syk кіназа рекрутується цим накопиченням і згодом активує фосфатидилінозитол 3-кіназу (PI3K); та 4) ця активація запускає активність, опосередковану PI3K, пов'язану з рухом актину/мікрофіламента, що дозволяє подальше накопичення сигнальних молекул на плазматичній мембрані для автоампліфікації.

Ця схема дає пояснення того, як тверді частинки, навіть не маючи певного білкового рецептора, можуть викликати сильну активацію дендритних клітин у випадках, незалежних від опсонізації та зв'язування антитіл. Ghaemi-Oskouie F et Shi Y [2011] припускають, що цей конкретний механізм працює паралельно із традиційним розпізнаванням на основі білка/рецептора. Однак їх теорія робить два простих і підлеглих перевірці передбачення: 1) руйнування мембранного ліпиду повинно гальмувати кристал-опосередковану активацію; зниження рівня холестерину, як його синтезу, так і його кількості в плазматичній мембрані, має зменшити опосередковане кристалами урату натрію запалення *in vivo*; та 2) дефіцит Syk/PI3K призведе до скасування клітинних реакцій, опосередкованих кристалами урату натрію.

Запропоновані Ghaemi-Oskouie F et Shi Y [2011] шляхи активації кристалами урату натрію клітин проілюстровані на рис. 1.2.



**Рис. 1.2. Шляхи клітинної активації кристалами урату натрію**

Сечова кислота, що виділяється з пошкоджених клітин, утворює кристали урату натрію при зв'язуванні з специфічними антитілами. Кристали конвертують компоненти комплементу як за класичним, так і за альтернативним шляхами, утворюючи C3a і C5a, а також мембранні атакуючі комплекси (MAC). Задіюючи плазматичну мембрану, кристал взаємодіє з білковими рецепторами TLR2/4 і CD14, і, ймовірно, запускає шлях MyD88/TRIF, який веде до активації NF-κB. Цей ланцюг подій може контролювати активацію антигенпрезентуючих клітин (APC), а також продукцію інших прозапальних цитокінів, крім IL-1β та IL-18. Кристали урату натрію можуть також зв'язуватися з холестерином і викликати сортування ліпідів, що призводить до рекрутування Syk за допомогою тирозинових активаційних мережив (ITAM), збагачених ліпідними плотами, що містяться в рецепторах (наприклад, CD16 і CD32). Потім Syk запускає опосередкований фосфатидилінозитол 3-кіназою (PI3K) запальний фагоцитоз. Взаємодія кристалів урату натрію з CD16 може бути незалежною від процесу сортування ліпідів. Фагоцитовані кристали спричиняють пошкодження мембрани фаголізосоми з вивільненням із везикул активних форм кисню, калію і катепсину В. Останній запускає активацію NLRP3 інфламасоми через ще невстановлений шлях. Цей шлях контролює продукцію IL-1β і може бути відповідальним за системне запалення. Знак питання вказує на здогадні зв'язки [Ghaemi-Oskouie F et Shi Y, 2011].

**Гіперурикемія і запалення.** Сечова кислота переважно виводиться з сечею, а потім реабсорбується в епітеліальних клітинах проксимального звивистого каналця транспортерами уратів, такими як аніонний транспортер уратів 1 (URAT1), трансмембранний білок, що сильно експресується в ендотеліальних клітинах, адипоцитах та хондроцитах хряща [Price KL et al, 2006; Sautin YY et al, 2007; Sugihara S et al, 2015; Zhang B et al, 2019].



Нормальний рівень сечової кислоти в крові становить 2,4–6,0 мг/дл (143–357 мкм/л) для жінок та 3,4–7,0 мг/дл (202–417 мкм/л) для чоловіків [Bardin T et al, 2014; Chen-Xu M et al, 2019]. Гіперурикемія - це патологічна сутність, яка характеризується значеннями сечової кислоти в крові за верхніми межами, що значною мірою пов'язано з метаболічним синдромом та підвищеним серцево-судинним ризиком [Lyngdoh T et al, 2011; Liu Z et al, 2015; Yu TY et al, 2016;]. У цьому сенсі дослідження, проведене у 22 983 дорослих китайців, продемонструвало, що у осіб, які страждають на гіперурикемію, поширеність серцево-судинних факторів ризику, таких як дисліпідемія, гіпертонія та діабет 2 типу, вища, ніж у осіб із нормальними показниками сечової кислоти [Wu J et al, 2017]. Концентрація сечової кислоти безпосередньо пов'язана з кількістю серцево-судинних факторів ризику; іншими словами, серцево-судинний ризик зростає, коли сечова кислота підвищується в крові.

Асоціація гіперурикемії із серцево-судинними захворюваннями супроводжується запаленням низького ступеня (low-grade inflammation state), що характеризується посиленою прозапальною активацією макрофагів [Kushiyaama A et al, 2012; Wu J et al, 2017]. У зв'язку з цим вплив на мишей ApoE<sup>-/-</sup> алопуринолом (інгібітором продукції сечової кислоти) зменшує не тільки розмір атеросклеротичної бляшки, але також інфільтрацію макрофагів та експресію ними TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$ , типових прозапальних цитокінів [Kushiyaama A et al, 2012]. Ця піонерська робота вперше запропонувала взаємозв'язок сечової кислоти та макрофагів у сценарії серцево-судинних захворювань.

Макрофаги - це вроджені імунні клітини, які диференціюються від моноцитів і відіграють помітну роль у фагоцитозі, запаленні та загоєнні ран [Wynn TA et al, 2013]. Макрофаги виявляють надзвичайно високу пластичність, маючи здатність організовувати як прозапальні реакції, так і протизапальні дії, залежно від позаклітинного середовища [Murray PJ, 2017]. У присутності прототипових молекул, таких як ліпополісахарид (LPS) та/або інтерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), макрофаги людини виявляють прозапальні функції, виробляючи TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CD11c та TL4-рецептор [Martinez FO et al, 2006; Li G et al, 2017]. Навпаки,

вплив на макрофаги дексаметазону або цитокінів, зокрема IL-4 та IL-13, призводить до того, що ці клітини приймають протизапальний профіль, який характеризується продукцією IL-10 та/або CD206 [Martinez FO et al, 2006]. Крім того, вплив на макрофаги про- чи протизапальних подразників також впливає на експресію ними молекул, які беруть участь у трафіку лейкоцитів, таких як CX3C-мотив хемокінових рецепторів 1 (CX3CR1) та CC хемокінових рецепторів типу 2 (CCR2) [Amsellem V et al, 2017; Deci MB et al, 2018]. Що ще важливіше, активація запалення посилює здатність макрофагів поглинати бактерії щодо тієї, що має місце в макрофагах з протизапальною функцією [Zhang M et al, 2016; Lam RS et al, 2016].

Асоціація гіперурикемії з ризиком розвитку метаболічних відхилень та серцево-судинних захворювань пов'язана з підвищеною прозапальною активністю макрофагів [Lu W et al, 2015; Naryono A et al, 2018;]. Однак залишається невідомим, чи гіперурикемія просто збігається зі змінами активності макрофагів, чи сечова кислота здатна безпосередньо індукувати прозапальну активацію макрофагів людини. Хоча попередні дані свідчать про те, що високий рівень сечової кислоти асоціюється із підвищеною прозапальною активністю людських макрофагів, поки що переконливих даних щодо цього немає.

З цієї причини Martínez-Reyes CP et al [2020] досліджували вплив наростаючої концентрації сечової кислоти на прозапальну або протизапальну здатність первинних людських макрофагів *in vitro*, а потім досліджували можливий молекулярний механізм, що бере в цьому участь. Первинні моноцити людини диференціювали на макрофаги для подальшого впливу 0, 0,23, 0,45 або 0,9 мМ/л сечової кислоти протягом 12 годин у присутності або за відсутності 1 мМ/л пробенециду. Проточна цитометрія використовувалась для вимірювання продукування маркерів запалення та фагоцитарної активності, яка була визначена як відсоток макрофагів, що містять GFP-мічені *Escherichia coli*. Для вимірювання експресії макрофагами транспортера аніонів уратів 1 (URAT1) використовували qPCR.

Автори виявили, що сечова кислота дозозалежно стимулює продукцію TNF- $\alpha$ , але не IL-1 $\beta$ , макрофагами людини, попередньо диференційованими від моноцитів, що підтверджено розміром клітин та експресією CD14. Відомо, що TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$  є прозапальними цитокінами, які відіграють ключову роль у лихоманці, кахексії, гальмуванні туморогенезу, пов'язаній з піроптозом загибелі клітин та рекрутингу імунних клітин [McGeough MD et al, 2017; Patel HJ et Patel BN, 2017; Kaplanov I et al, 2019]. Однак TNF- $\alpha$ , але не IL-1 $\beta$ , постійно асоціюється із підвищеним рівнем сечової кислоти в сироватці крові у кількох патологічних сценаріях. Наприклад, рівень сечової кислоти в сироватці крові зростає, оскільки моноцити, що продукують TNF- $\alpha$ , також зростають у жінок з прееклампсією [Peracoli MT et al, 2011]. Подібним чином було показано, що сечова кислота стимулює експресію TNF- $\alpha$  в судинних клітинах гладкої мускулатури щурів Sprague–Dawley [Tang L et al, 2017]. З іншого боку, IL-1 $\beta$  плазми показав дуже слабкий зв'язок із підвищенням рівня сечової кислоти в сироватці крові у 1684 жінок та чоловіків, тоді як показники TNF- $\alpha$  в сироватці зросли в тій же пропорції, що і сечова кислота в плазмі [Lyngdoh T et al, 2011].

Разом з попередньою інформацією, результати Martínez-Reyes CP et al [2020] дають вагомий експериментальні докази того, що сечова кислота може сприяти прозапальному стану, переважно стимулюючи вироблення TNF- $\alpha$  в макрофагах людини. Загальновідомо, що синтез TNF- $\alpha$  залежить від TLR4-залежного сигнального шляху, тоді як продукція IL-1 $\beta$  залежить від активності інфламасоми NLRP3 (NOD-LRR- та піринвічного білка 3) [He Y et al, 2013; Lin X et al, 2015; Grebe A et al, 2018]. З цієї причини Martínez-Reyes CP et al [2020] вирішили оцінити TLR4 у тих самих диференційованих *in vitro* макрофагах. TLR4 - це трансмембранний білок, який здатний розпізнавати численні молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням (DAMP), та молекулярні структури, пов'язані з патогенами (PAMP), включаючи вільні жирні кислоти та LPS [Park BS et Lee JO, 2013; Rocha DM et al, 2015]. Після активації TLR4 здатний викликати активацію NF- $\kappa$ B, що призводить до продукції TNF- $\alpha$  [Harada et al, 2003]. Автори продемонстрували, що TLR4

виробляється в макрофагах людини у відповідь на сечову кислоту так само, як TNF- $\alpha$ . Показано, що ризик подагри безпосередньо пов'язаний з поліморфізмом rs2149356, пов'язаним з високим рівнем продукування TLR4 [Rasheed H et al, 2016]. Так само, продемонстровано, що сечова кислота сприяє експресії мРНК TLR4 в адипоцитах щурів *in vitro* [Zhang J et al, 2019]. Тому Martínez-Reyes CP et al [2020] припускають, що сечова кислота здатна індукувати вироблення TNF- $\alpha$  за допомогою активації TLR4, явища, яке надає прозапальні особливості макрофагам людини. Однак тут же застерігають: ідею про те, що сечова кислота може активувати TLR4, слід сприймати з обережністю, оскільки вони оцінювали TLR4 лише на рівні білка, не оцінюючи його здатності як клітинного трансдуктора сигналу. Позаяк отримані результати вказували на те, що сечова кислота проявляє здатність поляризувати людські макрофаги до прозапального стану, Martínez-Reyes CP et al [2020] вирішили підтвердити очевидну прозапальну здатність макрофагів, аналізуючи CD11c та CD206. CD11c - це  $\beta$ -2 інтегрин, який інтенсивно експресується в моноцитах і макрофагах з вираженими прозапальними функціями, тоді як CD206 - також званий рецептором маннози - це лектин типу C, який переважно експресується в мишачих та людських макрофагах, проявляючи протизапальну дію [Arnold IC et al, 2016; Torres-Castro I et al, 2016; Nawaz A et al, 2017]. Автори виявили, що сечова кислота здатна збільшити продукцію CD11c, одночасно зменшуючи кількість макрофагів, що експресують CD206. У цьому сенсі раніше повідомлялося, що блокування синтезу сечової кислоти при обробці уриказою зменшує кількість CD11c<sup>+</sup> моноцитів у мишей [Kool M et al, 2008], що свідчить про взаємозв'язок між продукцією сечової кислоти та CD11c. Паралельно з цим показано, що макрофаги із синовіальної рідини пацієнтів із подагрою мають тенденцію до зниження експресії CD206 порівняно з макрофагами пацієнтів з ревматоїдним артритом [Jeong JH et al, 2019]. В цілому ця інформація узгоджується з думкою, що макрофаги приймають прозапальні функції, втрачаючи при цьому протизапальну здатність у присутності підвищеного рівня сечової кислоти.

Ідея про те, що сечова кислота може діяти як прямий прозапальний стимул для макрофагів людини, підтверджується також двома додатковими фактами, отриманими Martínez-Reyes CP et al [2020]: патерн експресії CX3CR1 і CCR2 та фагоцитарна активність макрофагів. CX3CR1 і CCR2 беруть участь у опосередкуванні рекрутування моноцитів до місць запалення, де ці клітини диференціюються в макрофаги та організують запальні реакції або відновлення тканин [Bjorkander S et al, 2013; Lee M et al, 2018]. Цікаво, що численні дослідження постійно повідомляють про гальмівну регуляцію CX3CR1 та CCR2 за наявності прототипових запальних стимулів, таких як LPS. У цьому сенсі піонерська робота повідомила, що циркулюючі моноцити як хворих на септичну хворобу, так і інкубовані з LPS, демонструють різке зниження експресії CX3CR1 [Pachot A et al, 2008]. Подібним чином, вплив LPS LPS *in vitro* та *in vivo* на клітини периферичної крові миші може знизити експресію CCR2 з прямими наслідками для міграційної здатності макрофагів [Zhou Y, Yang Y et al, 1999; Heesen M et al, 2006]. Отже, експресія CX3CR1 і CCR2, схоже, поводить подібним чином у макрофагах, які піддаються дії як LPS, так і сечової кислоти, що забезпечує вагомі експериментальні докази щодо можливої запальної ролі цього метаболіту в макрофагах. Крім того, добре відомо, що макрофаги з прозапальними функціями виявляють більшу здатність до фагоцитозу бактерій, ніж протизапальні макрофаги [Zhang M et al, 2016; Lam RS et al, 2016]. Martínez-Reyes CP et al [2020] також показали, що вплив на макрофаги наростаючих концентрацій сечової кислоти поступово покращував їх фагоцитарну активність, що ще раз підтверджує уявлення про те, що сечова кислота діє як прямий прозапальний стимул для цих імунних клітин.

Окрім вивчення очевидної прозапальної дії сечової кислоти на макрофаги, Martínez-Reyes CP et al [2020] дослідили її потенційний молекулярний механізм. Продукція TNF- $\alpha$ , TLR4 та CD11c у відповідь на сечову кислоту демонструвала типовий взаємозв'язок доза-реакція, де виявлено максимальний ефект і плато, що вказує на насиченість та скасування спостережуваного ефекту [Salahudeen MS et al, Nishtala PS, 2017]. Взаємозв'язок доза-реакція пояснюється взаємодією

між лігандом та його рецептором [Auerbach A, 2016; Salahudeen MS et Nishtala PS, 2017], що дає підставу припустити можливу участь молекули, здатної транспортувати сечову кислоту всередину макрофага, як це відбувається у випадку URAT1.

Отже, Martínez-Reyes CP et al [2020] вперше описали, що макрофаги людини експресують URAT1, трансмембранний білок, про який повідомлялося раніше лише в ендотеліальних клітинах, адипоцитах та хондроцитах хряща [Zhang B et al, 2019]. Примітно, що експресія URAT1 у макрофагах зменшувалась із збільшенням концентрації сечової кислоти, що може частково пояснити той факт, що експресія TNF- $\alpha$ , TLR4 та CD11c досягла точки насичення, що, в свою чергу, призвело до зниження рівня їх білка. Беручи до уваги, що сечова кислота може збільшити транскрипційну активність NF- $\kappa$ B у лінії  $\beta$ -клітин підшлункової залози Min6 [Jia L et al, 2013], Martínez-Reyes CP et al [2020] припускають, що продукція TNF- $\alpha$  в макрофагах може залежати від взаємодії між сечовою кислотою, URAT1 і, можливо, NF- $\kappa$ B. Відомо, що пробенецид діє як конкурентний інгібітор URAT1, таким чином перешкоджаючи зворотному захопленню та транспортуванню сечової кислоти клітинами проксимальної трубки нирки [Tan PK et al, 2016]. Виявлено, що блокування URAT1 скасовувало вироблення TNF- $\alpha$  та фагоцитарну активність, яку раніше спостерігали з сечовою кислотою, що свідчить про те, що прозапальний ефект сечової кислоти повністю залежить від її надходження в макрофаги. У зв'язку з цим раніше було запропоновано, що надходження уратів натрію натрію до клітин THP-1 може індукувати фосфорилування I $\kappa$ B через тирозинкінази сімейства Src, що призводить до активації NF- $\kappa$ B і, у підсумку, до продукції прозапальних цитокінів [Liu-Bryan R et Liote F, 2005]. Martínez-Reyes CP et al [2020] дійшли висновків, що сечова кислота діє як прозапальний стимул для культивованих *in vitro* первинних макрофагів людини за рахунок збільшення продукції TNF- $\alpha$ , TLR4 та CD11c, поліпшення фагоцитарної активності макрофагів та зменшення експресії CD206, CX3CR1 і CCR2. Можливий механізм, за допомогою якого сечова кислота здійснює прозапальну

дію на макрофаги людини, зачіпає URAT1 в дозозалежний спосіб. URAT1, у свою чергу, може посилити активацію NF- $\kappa$ B та призвести до продукування прозапальних цитокінів способами, які ще слід з'ясувати. Застосування пробенециду функціонально продемонструвало, що надходження сечової кислоти до макрофага має протизапальну дію і частково залежить від URAT1. Ці результати дають вагомий експериментальні докази, що підтверджують ідею того, що підвищений рівень сечової кислоти може безпосередньо сприяти опосередкованому макрофагами системному запальному стану, що, в свою чергу, пов'язано з високим серцево-судинним ризиком у пацієнтів з хронічними захворюваннями. Ідею про те, що сечова кислота може діяти як метаболічний ліганд із прозапальною дією на макрофаги людини, слід додатково вивчити.

### **Резюме**

Молекула сечової кислоти проявляє відчутну фізіологічну активність, як несприятливу, так і сприятливу щодо організму, тому дослідження в цьому руслі залишаються вельми актуальними.

## **РОЗДІЛ 2**

### **МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Дослідження виконані у форматі хронічного експерименту і клініко-фізіологічного спостереження.

Експеримент поставлено на 60 здорових щурах-самках лінії Wistar масою 220-300 г, розділених на 6 груп. 10 тварин першої групи залишались інтактними, вживаючи водопровідну воду з поїлок *ad libitum*. Щурам інших груп впродовж 6 днів одноразово вводили через зонд в дозі 1,5 мл/100 г водопровідну воду, лікувальні води Нафтуса і Софія Трускавецького родовища, нативну воду Герца, а також її штучний сольовий аналог відповідно. Хімічний склад застосованих вод, за даними Трускавецької гідро-геологічної режимно-експлуатаційної станції, приведений у таблиці 2.1.

*Таблиця 2.1.*

Хімічний склад застосованих мінеральних вод

	Daily Water	Sofiya Water	Hertsa Water	Hertsa Salt analogue	Naftussya Water
<b>Electrolytes, mM/L</b>					
Na <sup>+</sup>	0,5	156	196,7	196,7	0,6
Cl <sup>-</sup>	3,4	142	205	205	1,0
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	2,9	7,5	5,6	5,6	8,2
Ca <sup>2+</sup>	3,4	5,3	3,40	3,40	2,9
Mg <sup>2+</sup>	0,5	4,3	3,44	3,44	2,3
K <sup>+</sup>	0,4	0,3	0,4	0,4	0,3
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	1,2	13,1	0,1	0,1	1,0
<b>Microelementes, mg/L</b>					
H <sub>2</sub> SiO <sub>3</sub>	5	4,43	9,88	0	9,5
H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	0,25	8,39	42,76	0	0,200
Br <sup>-</sup>	8,3	6,7	21,17	0	0,034
J <sup>-</sup>	0,025	1,29	6,62	0	0,004
F <sup>-</sup>	0,95	0,52	0,57	0	0,160
<b>Organic substances, mg/L</b>					
Corg	5,0	5,5	34	0	12,8
Norg	0,02	0,8	0,14	0	0,33

Наступного дня після завершення курсу у всіх щурів спочатку брали пробу периферійної крові (шляхом надрізу кінчика хвоста) для підрахунку уніфікованим методом кількості лейкоцитів і аналізу лейкоцитарної формули (лейкоцитограми). З цією метою готували мазки, висушували їх на повітрі, фіксували 3 хв в метанолі, а потім в абсолютному спирті, фарбували за Паппенгеймом. Підраховували 200 клітин.

За даними лейкоцитограми обчислювали її ентропію (h) за формулою, запропонованою Поповичем І.Л. [2007], яка витікає з класичної формули Shannon С.Е. [1948]:

$$h = -[E \cdot \log_2 E + ПЯН \cdot \log_2 ПЯН + СЯН \cdot \log_2 СЯН + М \cdot \log_2 М + Л \cdot \log_2 Л + Б \cdot \log_2 Б] / \log_2 6$$

Далі оцінювали стан вегетативної регуляції. Загальноприйнято, що варіабільність ритму серця (коливання тривалостей кардіоінтервалів) відображує як активність різних ланок вегетативної нервової системи, так і вплив на систему кровообігу численних регуляторних механізмів (нервових, гормональних, гуморальних), а також ступінь напруження регуляторних систем, зумовлену активацією симпато-адреналової і гіпофізарно-адреналової систем у відповідь на будь-який стресорний вплив [Баевский Р.М. и др., 1984; Баевский



Р.М. и др., 2000]. В руслі нашого дослідження вельми важливим є положення, що активність симпатичної і вагальної ланок вегетативної нервової системи, оцінена за варіабільністю ритму серця, водночас стосується регуляції й інших іннервованих нею систем, зокрема імунної [Nance D.M., Sanders V.M., 2007; Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010; Tracey K.J., 2010], не кажучи вже за ендокринну, травну, бронхо-легеневу тощо системи, а також метаболізм, адже як симпатичні, так і вагальні волокна, які взаємодіють з адренергічними і холінергічними рецепторами імунних, ендокринних, секреторних і гладком'язевих клітин, беруть початок від спільних нервових центрів.

Ще на ранніх етапах розвитку методу варіаційної кардіоінтервалометрії було доказано, що такий її параметр як мода ( $M_0$ , величина найчастішого кардіоінтервалу) відображує стан гуморального каналу центральної регуляції синусового вузла, представленого, передовсім, циркулюючими катехоламінами, а також глюкокортикоїдами, тироїдними гормонами, глюкагоном, електролітами; амплітуда моди ( $AM_0$ , відсоток кардіоінтервалів, які відповідають значенню моди) відображує регуляторний вплив симпатичного відділу вегетативної нервової системи (симпатичний тонус), натомість вагальний тонус характеризується варіаційним розмахом ( $MxDMn$ ) – різницею між крайніми значеннями кардіоінтервалів [Баевский Р.М. и др., 1984].

Базуючись на викладеному, ми оцінювали стан вегетативної регуляції методом варіаційної кардіоінтервалографії. Для цього під легким ефірним наркозом впродовж 15-20 сек реєстрували ЕКГ (швидкість 50 мм/сек) у II відведенні, вводячи голчасті електроди під шкіру лапок. Ряд із приблизно 100 циклів, тривалість яких визначали штангенциркулем з точністю 0,1 мм (2 мсек), розділяли на 6-мілісекундні інтервали, з наступним розрахунком параметрів варіаційної кардіоінтервалограми:  $M_0$ ,  $AM_0$  і  $MxDMn$  [Попович І.Л., 2011].

Далі тварин поміщали у індивідуальні камери з перфорованим дном для збору добової сечі. Експеримент завершували декапітацією щурів з метою збору максимально можливої кількості крові, в плазмі якої визначали вміст

головних адаптивних гормонів: кортикостерону, трийодтироніну ( $T_3$ ) та тестостерону, вплив яких на метаболізм і імунну систему загальновідомий.

Гормональні дослідження проводили методом твердофазного конкурентного імуоферментного аналізу (ELISA) на аналізаторі "Tescan" (Oesterreich) з використанням відповідних наборів ("Алкор Био", СПб, РФ).

Принцип роботи набору полягає в тому, що під час інкубації плазми в лунці з іммобілізованими мишачими моноклональними антитілами до певного гормону цей гормон плазми конкурує з кон'югованим гормоном за зв'язування з антитілами на поверхні лунки. У підсумку утворюється зв'язаний з пластиком сендвіч, що містить пероксидазу. Під час інкубації з розчином субстрату тетраметилбензидину здійснюється зафарбовування розчину в лунках. Інтенсивність забарвлення обернено пропорційна концентрації гормону в досліджуваній пробі. Концентрацію гормону в пробі визначають за калібрувальним графіком залежності оптичної щільності від вмісту гормону в калібрувальних пробах. Мінімальна вірогідно визначувана концентрація не перевищує для  $T_3$  0,2 нМ/л, для кортикостерону 5 нМ/л, для тестостерону 0,15 нМ/л.

Ще одним підходом до оцінки морфо-функціонального стану наднирників, використаним в даному дослідженні, є визначення їх маси з наступним приготуванням мазків-відбитків, в яких вимірювали під мікроскопом товщину гломерулярної, фасцикулярної, ретикулярної і медулярної зон [Білас В.Р., Попович І.Л., 2008; Попович І.Л., 2011]. Крім того, визначали концентрацію в сечі 17-кетостероїдів (за кольоровою реакцією з мета-динітробензолом).

В плазмі крові визначали вміст, передовсім, сечової кислоти (уриказним методом), а також низки інших параметрів метаболізму. Зокрема, азотистих метаболітів: креатиніну (за кольоровою реакцією Яффе методом Поппера) і сечовини (уреазним методом за реакцією з фенолгіпохлоритом), електролітів: кальцію (за реакцією з арсеназо III), магнію (за реакцією з колгаміте), фосфатів (фосфат-молібдатним методом), хлориду (ртутно-роданідним методом), натрію

і калію (як в плазмі, так і в еритроцитах) - методом полум'яної фотометрії, а також глюкози (глюкозо-оксидазним методом) [Горячковский А.М., 1998].

Більшість перелічених показників метаболізму визначали і в добовій сечі. Крім того, вимірювали осмоляльність сечі (кріостатним методом).

Користувалися аналізаторами "Pointe-180" ("Scientific", USA) і "Reflotron" ("Boehringer Mannheim", BRD) з відповідними наборами та полум'яним спектрофотометром "СФ-47".

За показниками електролітного обміну оцінювали гормональні активності: паратиринову - за коефіцієнтом  $(Ca_p \cdot Pu / Pr \cdot Ca_u)^{0,25}$ , кальцитонінову - за коефіцієнтом  $(Ca_u \cdot Pu / Ca_p \cdot Pr)^{0,25}$  і мінералокортикоїдну - за коефіцієнтом  $(Na_p \cdot Ku / Kr \cdot Na_u)^{0,25}$ , базуючись на їх класичних ефектах і рекомендаціях [Попович І.Л., 2011; Gozhenko A.I. et al, 2019].

В крові визначали параметри імунограми за тестами I і II рівнів ВООЗ, як це описано у керівництві [Передерий В.Г. и др., 1995].

Виділення лімфоцитів проводили на фіколл-верографіні (густина 1,077 г/см<sup>3</sup>).

Відносний вміст в крові популяції Т-лімфоцитів визначали за тестом спонтанного розеткоутворення із еритроцитами барана за Jondal M. et al. [1972]. При цьому еритроцити доводили середовищем 199 до 0,5%-ної концентрації. В силіконові пробірки вносили 0,1 мл суспензії лімфоцитів ( $2 \cdot 10^6$ /мл), суміш інкубували при 37°C 5 хв, потім її центрифугували при 750 об/хв 5 хв і інкубували при 12°C 60 хв. Після інкубації клітини фіксували глютаральдегідом (0,1 мл 0,8%-го розчину). Мазки фіксували в метанолі і фарбували по Романовському Гімзе впродовж 20 хв. Далі мазки промивали в дистильованій воді, висушували, мікроскопували в іммерсійній системі, підраховували кількість лімфоцитів, котрі фіксували на своїй поверхні 3 і більше еритроцитів на 200 лімфоцитів.

Відносний вміст теофілінчутливої субпопуляції Т-лімфоцитів (Т-кілерів) визначали за тестом чутливості розеткоутворення до теофіліну за Limatibul S. et al. [1978]. При цьому в пробірці змішували 0,1 мл  $2 \cdot 10^6$  лімфоцитів з 0,1 мл

розчину теофіліну (1,8 мг/мл) в середовищі 199 і витримували її в термостаті 60 хв при 37<sup>0</sup>С. Після цього повторювали операції, описані вище.

Вміст теофілінрезистентної субпопуляції Т-лімфоцитів (Т-гелперів) визначали за різницею між вмістом Т-популяції і її теофілінчутливої субпопуляції.

Відносний вміст популяції В-лімфоцитів визначали за тестом комплементарного розеткоутворення із еритроцитами барана за Bianco S. [1970]. При цьому в силіконові пробірки вносили 0,1 мл суспензії лімфоцитів (2•10<sup>6</sup>/мл) і 0,1 мл 0,5% ЕАС-комплексу, суміш центрифугували при 150-200 g впродовж 5 хв. Утворені розетки фіксували, добавляючи в пробірки 0,05 мл 3%-ного розчину глютаральдегіду в фосфатному буфері, впродовж 20 хв при кімнатній температурі і припиняли її добавлянням надлишку дистильованої води. Клітини осаджували при центрифугуванні (150-200 g 5 хв), рідину над осадом відсмоктували. Суспензію, що залишилась, наносили піпеткою на знежирене скло, котре потім висушували на повітрі і фіксували 5 хв в метанолі. Наступні процедури щодо фарбування і підрахунку проводили за описаним вище алгоритмом.

Природні кіллери (НК лімфоцити) ідентифікували як великі грануловмісні лімфоцити лейкоцитограми. Вміст в імуноцитограмі 0-лімфоцитів вираховували балансовим (залишковим) методом з 100% суми.

Ентропію імуноцитограми розраховували за аналогічним алгоритмом:

$$h = - [T_c \cdot \log_2 T_c + T_h \cdot \log_2 T_h + B \cdot \log_2 B + NK \cdot \log_2 NK + 0 \cdot \log_2 0] / \log_2 5$$

Про стан фагоцитарної функції нейтрофілів (мікрофагів) і моноцитів (макрофагів) судили за фагоцитарним індексом, мікробним (фагоцитарним) числом та індексом кіллінгу стосовно *Staphylococcus aureus* [Douglas S.D., Quie P.G., 1981; Білас В.Р., Попович І.Л., 2008].

Для визначення фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів периферійної крові використовували свіжозабрану кров. П'ять крапель цієї крові, зразу ж після забору, вносили в скляні центрифужні пробірки з 2 мл 4%-го розчину цитрату натрію. Вже готові зразки крові зберігали у холодильнику

при температурі 4<sup>0</sup>С. В подальшому зразки центрифугували (5000 об/хв, впродовж 5 хв). Супернатант видаляли при допомозі пастерівської піпетки. Для дослідження використовували фракцію лейкоцитів, із слідами фракції еритроцитів. Об'єктом фагоцитозу служив штам *Staphylococcus aureus* (АТСС N25423 F49) отриманий у хіміко-бактеріологічній лабораторії філії ГГРЕС ПрАТ "Трускавецькурорт". У дослідженнях використовували добову культуру цих мікроорганізмів. Для приготування суспензії мікробних тіл робили змиви з відповідних косячків стерильним фізіологічним розчином, занурювали пробірки в окріп на 3 с, охолоджували до кімнатної температури. Цілісність мікробних тіл контролювали при допомозі мікроскопа. Для цього крапельку суспензії *St. aureus* наносили на знежирене предметне скельце, фіксували у полум'ї спиртівки. Готові препарати фарбували за Папенгеймом, мікроскопіювали при імерсії, об'єктив x90, окуляр x10.

Дослідні проби готували наступним чином. У пластикові відалівські пробірки вносили у наступній послідовності 0,05 мл гепарину, 0,05 мл стерильного фізіологічного розчину, 0,1 мл суспензії лейкоцитів, 0,05 мл суспензії з мікробними тілами *St. aureus*. Проби струшували і поміщали у термостат при температурі 37<sup>0</sup>С на 30 хв, струшуючи їх при цьому через кожні 10 хв. Після цього, для зупинки фагоцитозу, проби охолоджували під проточною водою впродовж 10 хв. В подальшому проби центрифугували (5000 об/хв, впродовж 5 хв), супернатант видаляли при допомозі пастерівської піпетки. Із суспензії лейкоцитів (із слідами еритроцитів) готували мазки, висушували на повітрі при кімнатній температурі і фарбували за Папенгеймом. Мікроскопіювали при імерсії, об'єктив x90, окуляр x10.

Фагоцитарну активність нейтрофілів і моноцитів периферійної крові оцінювали згідно наступних показників. Підраховували фагоцитарний індекс (чисельність фагоцитів на 100 клітин); мікробне число (число поглинутих мікробів кожним конкретним фагоцитом) та індекс кілінгу (перетравлення) поглинутих мікроорганізмів (% повністю перетравлених мікроорганізмів від загального числа поглинутих мікроорганізмів). Мікробне число та індекс їх

перетравлення визначався для кожного фагоцита і фіксувався у фагоцитарній рамці. Користуючись цими індивідуальними даними, вираховували середні мікробне число та індекс кілінгу.

Після декапітації у тварин видаляли селезінку і тимус. Імунні органи зважували і робили з них мазки-відбитки для підрахунку сплено- і тимоцитограм [Белоусова О.И., Федорова М.И., 1968; Базарнова М.А., 1988; Білас В.Р., Попович І.Л., 2008].

Компонентами тимоцитограми є Т-лімфоцити, лімфобласти, плазмоцити, епітеліоцити, ендотеліоцити, ретикулоцити, макрофаги і тільця Гассаля.

Спленоцитограма включає лімфоцити (Т і В), лімфобласти, плазмоцити, ретикулоцити, макрофаги, фібробласти, нейтрофіли і еозинофіли.

Ентропію тимоцитограми і спленоцитограми обчислювали за описаним вище алгоритмом з врахуванням кількості елементів.

Об'єктом клініко-фізіологічного спостереження були 34 чоловіків та 10 жінок віком 23-76 років, котрі проходили на курорті Трускавець відновне лікування хронічного пієлонефриту в фазі ремісії на тлі дисфункції нейроендокринно-імунного комплексу. Обстеження проводилося двічі, до та після 7-10-денного курсу бальнеотерапії (пиття біоактивної води Нафтуса, аплікації озокериту, мінеральні купелі).

Напередодні збирали добову сечу, в якій визначали концентрацію сечової кислоти, креатиніну, сечовини, глюкози, кальцію, магнію, фосфатів, хлориду, натрію і калію згадуваними методами.

Вранці в базальних умовах робили зішкреб ватним тампоном слизової щоби для мікроелектрофоретичного дослідження клітин буккального епітелію, в процесі якого визначали електрокінетичний потенціал клітинних ядер (дзета-потенціал), маркером якого є електрокінетичний індекс, тобто відсоток електронегативних ядер, котрі в процесі електрофорезу рухаються. [Шахбазов В.Г. и др., 1986; Гончаренко М.С. и др., 1992,2011; Колупаєва Т.В. та ін., 2004; Tsodikova O.A et al., 2013]. Користувались приладом „Біотест” (в-ва Харківського університету) і світловим мікроскопом.

Потім впродовж 7 хв реєстрували ЕКГ у II відведенні (апаратно-програмним комплексом "КардіоЛаб+ВСР", в-ва "ХАІ-Медика", Харків) для визначення спектральних і часових параметрів ВРС. Frequency Domain Methods: HF (0,4÷0,15 Hz), LF (0,15÷0,04 Hz), VLF (0,04÷0,015 Hz), ULF (0,015÷0,003 Hz) компоненти. Time Domain Methods: HR, SDNN, RMSSD, pNN<sub>50</sub> [HRV, 1996; Berntson GG et al, 1997].

Додатково обчислювали ентропію (h) нормалізованої спектральної потужності ВРС (HRV) за формулою Popovych IL [2016]:

$$hHRV = - [SPHF \cdot \log_2 SPHF + SPLF \cdot \log_2 SPLF + SPVLF \cdot \log_2 SPVLF + SPULF \cdot \log_2 SPULF] / \log_2 4;$$

В мазку капілярної крові підраховували лейкоцитограну (LCG), на основі якої обчислювали два варіанти індексу напруження (Strain Index) і виводили два варіанти індексу адаптації Поповича ІЛ [Попович І.Л. та ін., 2000; Костюк П.Г. та ін., 2006; Varylyak LG et al, 2013; Petsyukh SV et al, 2016].

Алгоритм квантифікації показників індексу адаптації Поповича заснований на запропонованих Гаркави Л.Х. и др. [1990,1998] діапазонах відносного вмісту в лейкоцитограні лімфоцитів, який визначає тип загальної адаптації реакції організму (ЗАРО), а також інших компонент лейкоцитограні і загального рівня лейкоцитів, які вказують на гармонічний або дисгармонічний характер ЗАРО (Табл. 2.1).

Таблиця 2.1. Перша шкала кількісної оцінки **патологічних, дисгармонічних** і **гармонічних** ЗАРО та формула для обчислення індексу напруження лейкоцитограні [Попович І.Л. та ін., 2000; Костюк П.Г. та ін., 2006].

Leukocyto-gram Lymphocytes level, %	General Adaptation Reaction of Organism	Eosinophiles and Stub Neutrophiles: 1÷6 %; Monocytes: 4÷7 %; Leukocytes: 4÷8 G/l	Eosinophiles and Stub Neutrophiles: <1; >6; Monocytes: <4; >7; Leukocytes: <4; >8 G/l
<21	Stress	1,22	0,02
21÷27	Training	1,46	0,74
28÷33	Quiet Activation	1,95	0,98
34÷43,5	Heightened Activation	1,70	0,50
≥44	Overactivation		0,26

$$\text{Strain Index-1} = [(Eo/3,5-1)^2 + (SN/3,5-1)^2 + (Mon/5,5-1)^2 + (Leu/6-1)^2]/4$$

Пізніше Гаркави Л.Х. и др. [2000] запропонували трохи інші діапазони компонент лейкоцитограні, на базі яких Поповичем І.Л. [2019] було створено другу шкалу (табл. 2.2).

Таблиця 2.2. Друга шкала кількісної оцінки **патологічних, дисгармонійних** і **гармонійних** ЗАРО та формула для обчислення індексу напруження лейкоцитограми

Leukocyto-gram Lymphocytes level, %	General Adaptation Reaction of Organism	Eosinophiles: 1÷4,5 %; Stub Neutrophiles: 3÷5,5 %; Monocytes: 5÷7 %; Leukocytes: 4÷6 G/l	Eosinophiles: <1;>4,5% Stub Neutrophiles: <3; >5,5; Monocytes: <5; >7; Leukocytes: <4; >6 G/l
<21	Stress	<b>1,22</b>	<b>0,02</b>
21÷27	Training	<b>1,46</b>	<b>0,74</b>
28÷33	Quiet Activation	<b>1,95</b>	<b>0,98</b>
34÷43,5	Heightened Activation	<b>1,70</b>	<b>0,50</b>
≥44	Overactivation		<b>0,26</b>

$$\text{Strain Index-2} = [(Eo/2,75-1)^2 + (SN/4,25-1)^2 + (Mon/6-1)^2 + (Leu/5-1)^2]/4$$

Ентропію лейкоцитограми обчислювали за формулою:

$$hLCG = - [Lym \cdot \log_2 Lym + Mon \cdot \log_2 Mon + Eos \cdot \log_2 Eos + SNN \cdot \log_2 SNN + StubN \cdot \log_2 StubN] / \log_2 5$$

На завершення брали пробу венозної крові для визначення метаболітів, гормонів і параметрів імунітету.

Імунний статус оцінювали за відносним вмістом в крові лімфоцитів, який визначали методом розеткоутворення з еритроцитами барана, на котрих адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3, CD4, CD8, CD22 і CD56 (в-ва компанії "Granum", Харків) з візуалізацією під мікроскопом з імерсійною системою. Субпопуляцію Т-лімфоцитів з високою афінністю рецепторів визначали в тесті "активного" розеткоутворення. В сироватці визначали вміст імуноглобулінів G, A, M (ELISA, аналізатор "Immunochem", USA) і циркулюючих імунних комплексів (методом преципітації з поліетиленгліколем) [Лаповець ЛЄ, Луцик БД, 2002].

За аналогічним алгоритмом обчислювали ентропію імуноцитограми (ICG):

$$hICG = - [CD4 \cdot \log_2 CD4 + CD8 \cdot \log_2 CD8 + CD22 \cdot \log_2 CD22 + CD56 \cdot \log_2 CD56] / \log_2 4$$

Параметри фагоцитарної функції нейтрофілів визначали за методом Douglas SD, Quie PG. [1981], модифікованим Kovbasnyuk MM [Kul'chyns'kyi AB et al, 2016].

Приводимо авторський опис модифікації. Використовували свіжозабрану венозну кров. 5 крапель цієї крові, зразу ж після забору, вносили в скляні центрифужні пробірки з 2 мл 4%-го розчину цитрату натрію. Оскільки кров забирали у пацієнтів впродовж 2 год, вже готові зразки крові зберігали у



холодильнику при температурі 4<sup>0</sup>С. В подальшому зразки центрифугували (5 000 об/хв, впродовж 5 хв). Супернатант видаляли при допомозі пастерівської піпетки. Для дослідження використовували фракцію лейкоцитів, із слідами фракції еритроцитів.

Об'єктами фагоцитозу були денні культури *Staphylococcus aureus* (ATCC N 25423 F49) і *Escherichia coli* (O55 K59), отримані у хіміко-бактеріологічній лабораторії філії ГГРЕС ПрАТ "Трускавецькурорт". Для приготування суспензії мікробних тіл робили змиви з відповідних косячків стерильним фізіологічним розчином, занурювали пробірки в окріп на 3 с, охолоджували до кімнатної температури. Цілісність мікробних тіл контролювали при допомозі мікроскопа. Для цього крапельку суспензії *St. aureus* і *E. coli* наносили на знежирене предметне скельце, фіксували у полум'ї спиртівки. Готові препарати фарбували за Папенгеймом, мікроскопіювали при імерсії, об'єктив x90, окуляр x10.

Дослідні проби готували наступним чином. У пластикові відалівські пробірки вносили у наступній послідовності 0,05 мл гепарину, 0,05 мл стерильного фізіологічного розчину, 0,1 мл суспензії лейкоцитів, 0,05 мл суспензії з мікробними тілами *St. aureus* або *E. coli*. Пробі стряхували і поміщали у термостат при температурі 37<sup>0</sup>С на 30 хв, стряхуючи їх при цьому через кожні 10 хв. Після цього, для зупинки фагоцитозу, проби охолоджували під проточною водою впродовж 10 хв. В подальшому проби центрифугували (5 000 об/хв, впродовж 5 хв), супернатант видаляли при допомозі пастерівської піпетки. Із суспензії лейкоцитів (із слідами еритроцитів) готували мазки, висушували на повітрі при кімнатній температурі і фарбували за Папенгеймом. Мікроскопіювали при імерсії, об'єктив x90, окуляр x10.

Фагоцитарну активність нейтрофілів периферійної крові оцінювали згідно наступних показників. Підраховували фагоцитарну активність (чисельність фагоцитів на 100 нейтрофілів); мікробне число (число поглинутих мікробів кожним конкретним фагоцитом) та індекс перетравлення (кілінгу) поглинутих мікроорганізмів (% повністю перетравлених мікроорганізмів до загального числа поглинутих мікроорганізмів). Мікробне число та індекс їх перетравлення

визначали для кожного фагоцита і фіксували у фагоцитарній рамці. Користуючись цими індивідуальними даними, вираховували середні мікробне число та індекс кілінгу.

На основі зареєстрованих парціальних параметрів фагоцитозу з врахуванням вмісту нейтрофілів (N) в 1 л крові, ми розраховували інтегральний параметр – бактерицидну здатність нейтрофілів – за формулою:

$$BCCN (10^9 \text{ Bact/L}) = N (10^9/\text{L}) \cdot \text{PhI} (\%) \cdot \text{MC} (\text{Bact/Phag}) \cdot \text{KI} (\%) \cdot 10^{-4}$$

Крім того, визначали вміст в крові цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-6 і TNF- $\alpha$  та С-реактивного протеїну (метод твердофазного імуноферментного аналізу - ELISA, аналізатор “RT-2100C”, набір реагентів фірми “Diactone”, France).

Вміст в плазмі кортизолу, альдостерону, трийодтироніну, тестостерону і кальцитоніну визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням аналізаторів „Tecan” і “RT-2100C” та наборів реагентів ЗАО “Алкор Био”, ХЕМА Со., Ltd і DRG International Inc.

Стан мікробіоти оцінювали за результатами посіву калу та сечі.

Цифровий матеріал піддано статистичній обробці на комп'ютері з використанням пакету програм “Microsoft Excell” та StatSoft Inc “Statistica 5.5” і “Statistica 12” для кластерного, варіаційного, кореляційного, канонічного і дискримінантного аналізів.

## РОЗДІЛ 3

### ВАРІАНТИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ЩУРІВ

Первинний аналіз виявив широкий діапазон параметрів обміну сечової кислоти, які характеризуються її рівнем в крові і екскрецією з сечею. Як бачимо, кореляція між урикемією і урикозурією є статистично значущою, але лише посередньою за силою (рис. 3.1). Це свідчить про необхідність реєстрації обозначених параметрів сечової кислоти для адекватної оцінки стану її метаболізму.

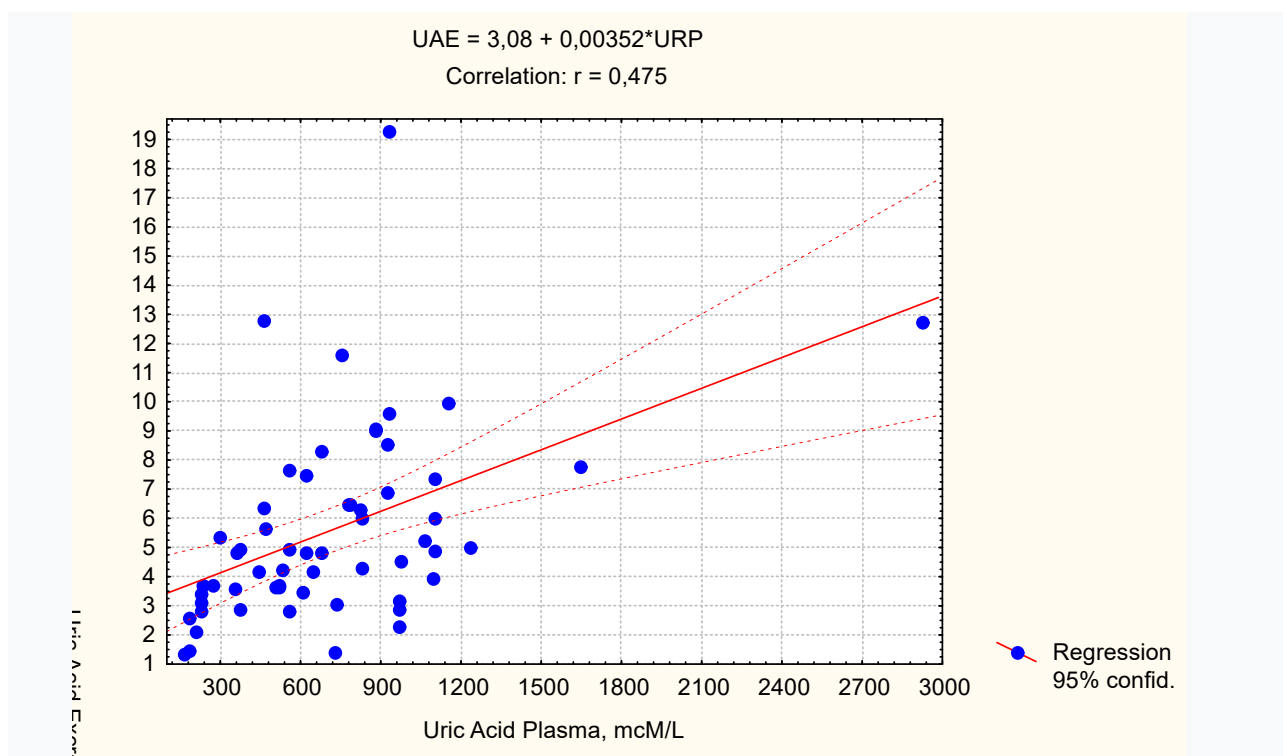


Рис. 3.1. Точковий графік кореляції між рівнем сечової кислоти в плазмі (лінія X) та її екскрецією із добовою сечею (лінія Y)

Для створення однорідних груп ми застосували кластерний аналіз. В той час як рутинний методичний підхід дозволяє лише **почергово** аналізувати **ту чи іншу** ознаку статистичної вибірки, застосування кластерного аналізу робить можливим **одночасне** врахування **усіх** ознак. Врахування усієї сукупності ознак осіб, взятих в їх взаємозв'язку і зумовленості одних з них (похідних) іншими (основними, визначальними) дає змогу здійснити природну класифікацію, яка відображує природу речей, їх суть. Вважається, що пізнання суті об'єкта зводиться до виявлення тих його якісних властивостей, котрі власне і

визначають даний об'єкт, відрізняють його від інших [Aldenderfer M.S., Blashfield R.K., 1985; Мандель И.Д., 1988]. Кластеризація за параметрами імунітету реалізована ітеративним методом k-means. В даному методі об'єкт відносять до того класу, евклідова віддаль до якого мінімальна. Головний принцип структурного підходу до виділення однорідних груп полягає в тім, що об'єкти одного класу близькі, а різних – віддалені. Іншими словами, кластер (образ) це таке нагромадження точок в n-мірному геометричному просторі, в якому середня міжточкова віддаль менша ніж середня віддаль від даних точок до решти.

Зазвичай кількість кластерів довільна. Ми зупинились на чотирьох, тому що три кластери - це банально, а більшу кількість кластерів складно сприймати та порівнювати, до того ж вони стають менш чисельними за складом. Евклідові віддалі задокументовують, що кластери чітко розрізняються за сукупністю урикемії та урикозурії (табл. 3.1 і 3.2).

Таблиця 3.1. Евклідові відстані між кластерами

Відстані нижче діагоналі. Відстані в квадраті вище діагоналі

Clusters	Sn+U-+	S+Un+	SnUn+	S-Un-
Sn+U-+	0	51559	48301	183667
S+Un+	227	0	199666	429845
SnUn+	220	447	0	43593
S-Un-	429	656	209	0

Таблиця 3.2. Члени кластерів та віддалі від центру відповідного кластера

S-Un- Cluster contains 15 cases

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 2	C 9	C 12	C 25	C 27	C 32	C 34	C 37	C 39	C 43	C 47	C 49	C 51	C 56	C 57
Distance	45,	66,	20,	82,	72,	26,	68,	19,	9,5	52,	36,	80,	20,	24,	52,

SnUn+ Cluster contains 17 cases

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 4	C 5	C 8	C 11	C 14	C 26	C 30	C 33	C 35	C 38	C 41	C 50	C 54	C 55
Distance	26,	87,	47,	65,	47,	63,	65,	1,6	,4	65,	87,	16,	38,	25,

Case No.	Case No.	Case No.
C 42	C 45	C 48
32,	80,	1,9

Sn+U-+ Cluster contains 19 cases

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 1	C 3	C 6	C 7	C 13	C 16	C 17	C 18	C 20	C 21	C 22	C 28	C 29	C 44	C 46	C 60
Distance	48,	30,	56,	98,	41,	47,	10,	10,	63,	41,	74,	24,	78,	73,	24,	74,

Case	Case	Case

No.	No.	No.
C 53	C 58	C 59
29,	79,	94,

S+Un+ Cluster contains 9 cases

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 10	C 15	C 19	C 24	C 31	C 36	C 40	C 52	C 23
Distance	63,	25,	62,	62,	325,	62,	86,	36,	330

За підсумком дисперсійного аналізу головним кластероутворюючим параметром, судячи за критерієм  $\eta^2$ , виявилась урикемія (табл. 3.3).

Таблиця 3.3. Аналіз дисперсії

Parameters of Uric Acid Exchange	Between SS	Within SS	$\eta^2$	R	F	signif. p
Uricemia	10643659	560927	0,950	0,975	261	$10^{-6}$
Uricosuria	153	452	0,253	0,503	4,7	0,003

Примітка. Параметри дисперсійного аналізу обчислені за наступними формулами:

$$\eta^2 = S_b^2 / (S_b^2 + S_w^2),$$

$$R = \eta,$$

$$F = [S_b^2(n-k)] / [S_w^2(k-1)], \text{ де}$$

$S_b^2$  – міжгрупова дисперсія;

$S_w^2$  – внутрішньогрупова дисперсія;

$n$  – кількість тварин (60);

$k$  – кількість груп-кластерів (4).

Для якісної оцінки стану метаболізму сечової кислоти в різних кластерах ми розраховали середні значення урикемії, урикозурії та кліренсу, а також їх мінливість у інтактних щурів. Для урикемії вони становлять 662 мкМ/л ( $C_v=0,516$ ), для урикозурії - 5,72 мкМ/100г МТ•24 год ( $C_v=0,939$ ), для кліренсу – 6,16 мкМ/хв ( $C_v=0,595$ ). Прийнявши за звужену норму діапазон  $-0,5\sigma \div 0,5\sigma$ , отримаємо для урикемії діапазон 490÷830 мкМ/л, для урикозурії 3,0÷7,5 мкМ/100г МТ•24 год, для кліренсу 4,33÷7,99 мкЛ/100г МТ•хв (табл. 3.4 та рис. 3.2).

Таблиця 3.4. Середні величини параметрів обміну сечової кислоти щурів різних кластерів

Parameters of Uric Acid Exchange	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				
	Norm (10)	S-Un- (15)	SnUn+ (17)	Sn+Un-+ (19)	S+Un+ (9)
Uric Acid Serum, $\mu\text{M/L}$	662	259	554	865	1379
Uric Acid Excretion, $\mu\text{M}/100\text{g BM}\cdot 24\text{h}$	5,72	3,32	5,46	6,63	7,00
Uric Acid Clearens, $\mu\text{L}/100\text{g BM}\cdot \text{min}$	6,16	8,95	7,02	5,33	3,63

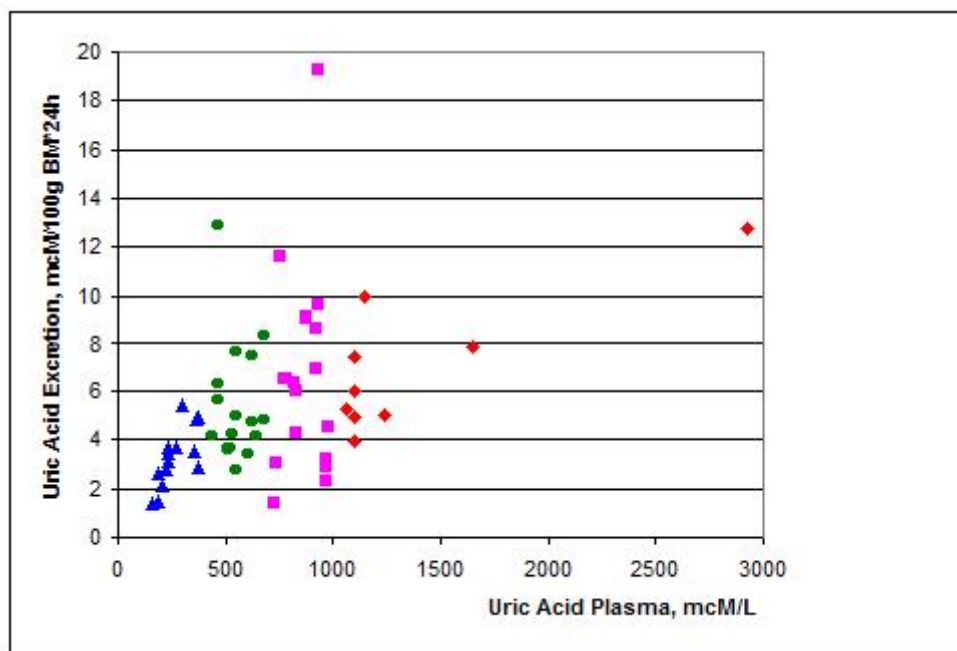


Рис. 3.2. Кластери щурів з різним метаболізмом сечової кислоти. Вертикальні лінії позначають межі урикемії, горизонтальні лінії обмежують діапазон урикозурії ( $-0,5\sigma \div 0,5\sigma$ )

На основі прийнятих критеріїв у 28,3% тварин констатуємо нормоурикемію у поєднанні з нормальним або дещо підвищеним виведенням сечової кислоти (кластер **SnUn+**). У 25,0% щурів гіпоурикемія поєднується з нормальною або дещо зниженою урикозурією (кластер **S-Un-**). У 31,7% тварин нормальний або дещо підвищений рівень сечової кислоти в плазмі супроводжується дуже вираженою дисперсією урикозурії (кластер **Sn+Un-+**). У решти 15,0% щурів виражена гіперурикемія поєднується з нормальною або дещо підвищеною урикозурією (кластер **S+Un+**).

Оскільки варіабельність урикозурії майже вдвічі перевищує таку урикемії, ми застосуємо Z-значення цих параметрів, розраховані за формулою:

$$Z = (V/N-1)/C_v,$$

які є більш інформативними з точки зору фізіології (рис. 3.3 ).

Констатовано, що гіпоурікемія (кластерний центроїд:  $-1,18 \pm 0,05$ ) асоціюється з гіпо- та нормоурикозурією (центроїд:  $-0,45 \pm 0,06$ ). Це свідчить про збільшений кліренс уратів ( $+0,76 \pm 0,17$ ) як характеристику “уратвтрачаючої” нирки. Урикемія нижньої зони норми (центроїд:  $-0,32 \pm 0,05$ ) відповідає нульовій зоні урикозурії (центроїд:  $-0,05 \pm 0,11$ ) і нормальному кліренсу уратів ( $+0,24 \pm 0,24$ ). Помірна гіперурикемія (центроїд:  $+0,59 \pm 0,06$ ) супроводжується широким спектром урикозурії і нормальним кліренсом уратів ( $-0,23 \pm 0,20$ ). Натомість виражена гіперурикемія (центроїд:  $+2,10 \pm 0,59$ ) характеризується зниженим кліренсом уратів ( $-0,69 \pm 0,10$ ) – “уратзатримуюча” нирка.

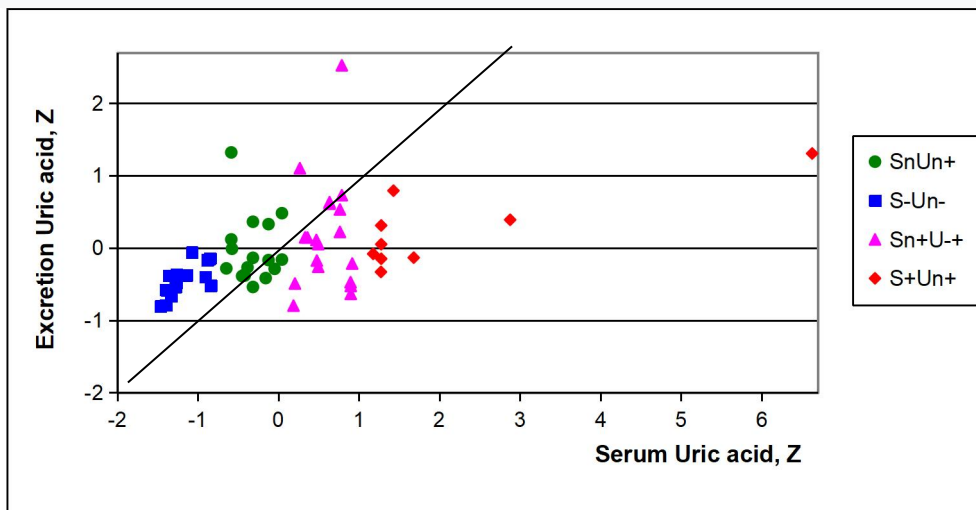


Рис. 3.3. Нормалізовані рівні (Z-одиниці) урикемії (лінія X) та урикозурії (лінія Y) у щурів різних кластерів

З метою з'ясування впливу хімічного складу вживаної тваринами мінеральної води на тип обміну сечової кислоти проведено аналіз зв'язку між якісними показниками. Факторною ознакою був бальнеочинник певного складу (чи його відсутність), а результативною ознакою – тип обміну сечової кислоти, тобто поєднання урикемії і урикозурії (табл. 3.5).

Згідно з розрахунками за формулами [Д. Сепетлиев, 1968], кореляційний зв'язок між двома рядами якісних параметрів вельми значний.

$$\xi^2 = [(\sum n^2 / N_x) / N] - 1 = 0,80$$

$$\varphi^2 = \xi^2 - (x-1)(y-1) / N = 0,80 - (6-1)(4-1) / 60 = 0,55$$

$$R = \{ \varphi^2 / (1 + \varphi^2) [xy / (x-1)(y-1)]^{0,5} \}^{0,5} = [0,55 / 1,55 \cdot (24/15)^{0,5}]^{0,5} = 0,670$$

$$\mu R = (1 - R^2) / (N - 2)^{0,5} = 0,072.$$

Таблиця 3.5. Кореляційна таблиця для аналізу зв'язку між бальнеофакторами і кластерами обміну сечової кислоти

Бальнеофактор		Кластери обміну сечової кислоти				Всього	$(\sum n^2/Nx)/N$
		S-Un- (15)	SnUn+ (17)	Sn+Un-+ (19)	S+Un+ (9)		
Відсутній (інтактні щурі)	n n <sup>2</sup> /Nx	3 0,90	2 0,40	3 0,90	2 0,40	10 2,60	0,26
Водопровідна Вода	n n <sup>2</sup> /Nx	2 0,40	4 1,60	3 0,90	1 0,10	10 3,00	0,30
Біоактивна вода Нафтуса	n n <sup>2</sup> /Nx	3 0,90	4 1,60	3 0,90	0 0	10 3,40	0,34
Мінеральна вода Софія	n n <sup>2</sup> /Nx	2 0,40	4 1,60	2 0,40	2 0,40	10 2,80	0,28
Мінеральна вода Герца	n n <sup>2</sup> /Nx	3 0,90	1 0,10	3 0,90	3 0,90	10 2,80	0,28
Сольовий аналог води Герца	n n <sup>2</sup> /Nx	2 0,40	2 0,40	5 2,50	1 0,10	10 3,40	0,34
Всього	Ny	15	17	19	9	60	1,80

Однак візуальний аналіз свідчить, що як інтактні щурі, так і навантажувані різними мінеральними водами, біль-менш рівномірно розподілені між чотирма кластерами. Тому, щоб розвіяти чи підтвердити сумніви, на наступному етапі ми провели аналіз канонічної кореляції між параметрами хімічного складу водопровідної і мінеральних вод, з одного боку, і рівнями урикемії і урикозурії – з іншого боку.

Згідно з розрахунками за формулою:

$$|r| = \frac{\exp[2t/(n - 1,5)^{0,5}] - 1}{\exp[2t/(n - 1,5)^{0,5}] + 1},$$

для вибірки з n=60 критичний рівень модуля коефіцієнта кореляції |r| при p<0,05 (t>2,00) становить 0,25, при p<0,02 (t>2,39) - 0,30, при p<0,01 (t>2,66) - 0,33, при p<0,001 (t>3,46) - 0,42.

Не виявлено **жодного** значущого зв'язку (табл. 3.6). Однак варті уваги слабкі позитивні зв'язки урикемії з вмістом в споживаній воді іонів натрію і хлориду, мікроелементів бору, йоду і броду, а також органічного вуглецю.

Натомість урикозурія слабо негативно корелює з вмістом в воді сульфату, кальцію і органічного азоту.

Таблиця 3.6. Матриця коефіцієнтів кореляцій між компонентами хімічного складу вживаних рідин і параметрами обміну сечової кислоти



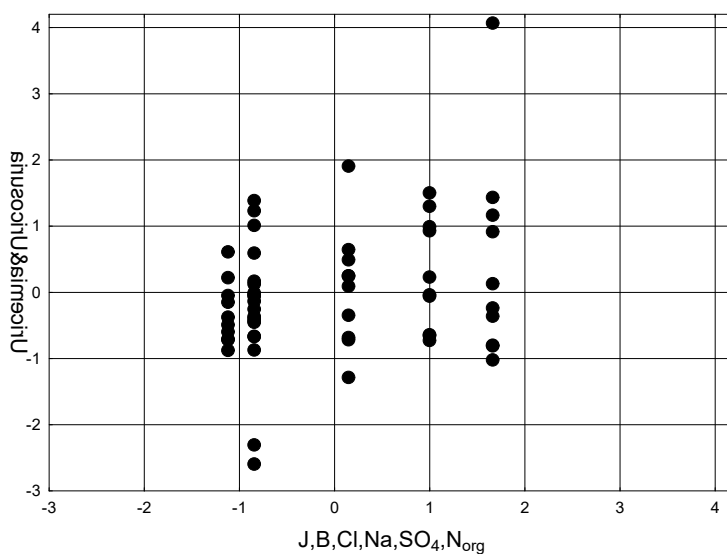
	Correlations)	
	Uricemia	Uricosuria
Na	0,212	-0,030
Cl	0,220	-0,012
Ca	0,008	-0,193
SO4	-0,049	-0,215
H3BO3	0,225	0,030
Br	0,187	0,046
J	0,225	0,030
Corg	0,172	0,051
Norg	-0,049	-0,214

При проведенні канонічного кореляційного аналізу програма включила у модель лише 6 хімічних параметрів, сукупний вплив яких детермінує стан обміну сечової кислоти лише на 8% (табл. 3.7 і рис. 3.4).

Таблиця 3.7. Факторна структура хімічного і уратного канонічних коренів

Root Variable	left set R
Na	0,919
Cl	0,904
SO4	0,366
H3BO3	0,813
J	0,814
Norg	0,366

Root Variable	right set R
Uricosuria	-0,203
Uricemia	0,763



$$R=0,278; R^2=0,077; \chi^2_{(12)}=7,0; p=0,854; \Lambda \text{ Prime}=0,879$$

Рис. 3.4. Канонічна кореляція між хімічним складом вживаних вод (вісь X) і параметрами обміну сечової кислоти (вісь Y)

## РЕЗЮМЕ

Виявлено широкий діапазон параметрів обміну сечової кислоти у щурів, розділених на чотири кластери, які кількісно та якісно відрізняються один від одного. Особливості обміну сечової кислоти не залежать від хімічного складу вживаних впродовж 6 днів питних мінеральних вод.

## РОЗДІЛ 4

### ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ ЗА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ЩУРІВ

Оскільки дисперсійний аналіз показав, що критерій  $\eta^2$  для урикемії був значно більшим, ніж для урикозурії (0,95 проти 0,25), урикемія була обрана головним параметром при оцінці характеристик імунного статусу при різних станах метаболізму сечової кислоти. За результатами скринінгу було сформовано три пари патернів імунного супроводу урикемії.

Перша пара патернів відображає квазілінійні зв'язки, як посилення імунітету, так і його пригнічення (рис. 4.1). Зокрема (табл. 4.2), гіпоурікемія супроводжується зниженням рівня Т-лімфоцитів у тимусі та їх цитолітичної субпопуляції і популяції 0-лімфоцитів у крові, ентропії імуноцитограми крові, вмісту фібробластів у селезінці та інтенсивності фагоцитозу мікробів нейтрофілами крові.

Два квазінульові кластери урикемії відповідають квазінульовим рівням цієї констеляції 6 параметрів імунітету, тоді як гіперурікемія спричиняє їх зростання. На цій підставі патерн номінований імуноактивуючим.

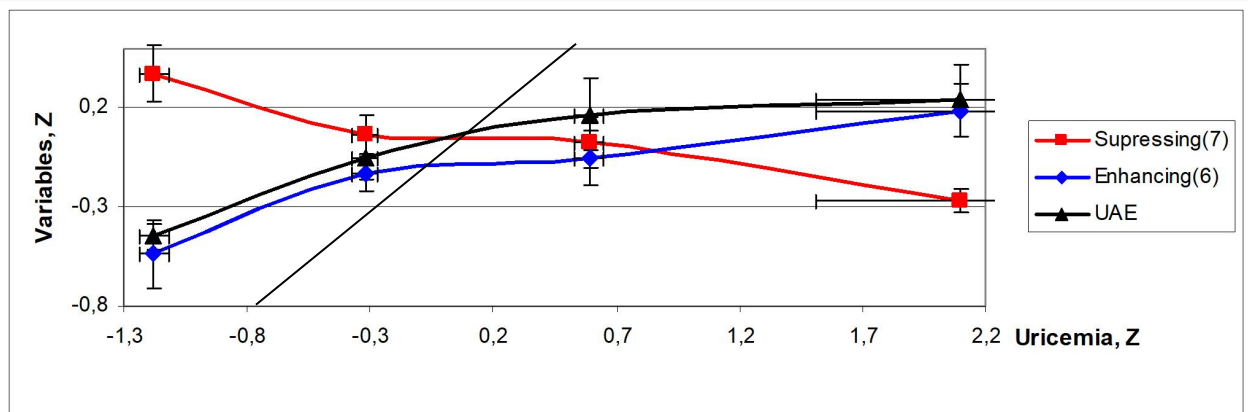


Рис. 4.1. Перша пара патернів зв'язків між урикемією (вісь X) та параметрами урикозурії та імунітету (вісь Y)

Натомість інше імунне сузір'я (плазмоцити тимусу, ентропія тимоцитограми, ретикулоцити селезінки, паличкоядерні нейтрофіли, природні

клітини-кілери і моноцити крові та їх мікробне число) пригнічується при гіперурикемії, тоді як при нормурикемії воно в межах норми, а у випадку гіпурикемії воно активоване. Це відображає імунодепресивний ефект сечової кислоти на перелічені параметри.

Друга пара патернів відображає добре відому U-подібну залежність (рис. 4.2). У цьому випадку імунні екстремуми спостерігаються в кластері помірно підвищеної урикемії. Зокрема, верхньопограничний рівень виявлений стосовно макрофагів та тілець Гассалья тимусу, макрофагів та ентропії спленоцитограми, Т-гелперів та поліморфно-ядерних нейтрофілів крові.

Натомість мінімальні рівні виявляються для епітеліоцитів тимусу, мікрофагів та лімфоцитів селезінки, базофілів та В-лімфоцитів крові, а також для активності та завершеності фагоцитозу мікробів нейтрофілами крові.

Зміни рівня урикемії як праворуч, так і ліворуч супроводжуються зниженням (U-мінус-подібний патерн) або підвищенням (U-плюс-подібний патерн) рівнів імунних параметрів.

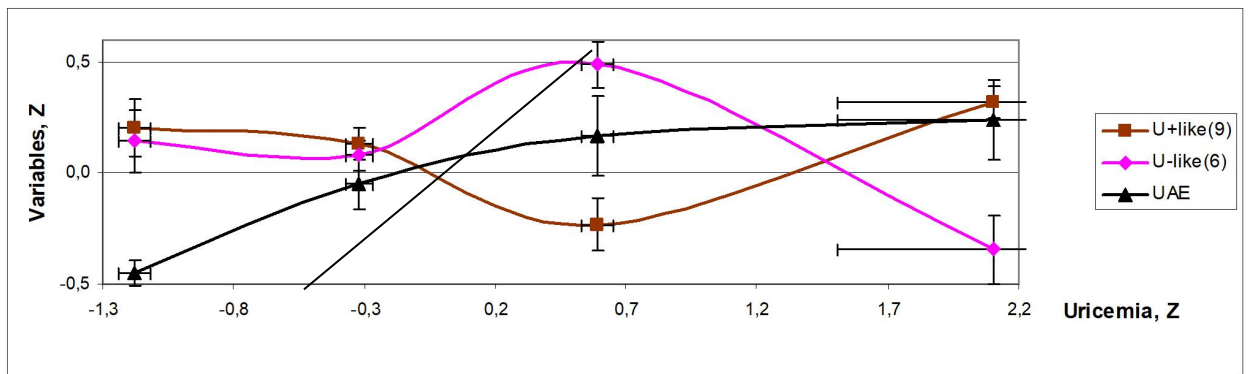


Рис. 4.2. Друга пара патернів зв'язків між урикемією (вісь X) та параметрами урикозурії та імунітету (вісь Y)

Третя пара патернів характеризується локалізацією оптимальних квазінульових точок імунних параметрів у кластері помірно зниженої урикемії. Протилежно спрямовані відхилення рівня урикемії супроводжуються підвищенням рівня ретикулоцитів у тимусі, лімфобластів у селезінці, плазмоцитів у крові та ентропії лейкоцитограми (U-активуючий патерн), з одного боку, та зменшенням маси селезінки і вмісту в спленоцитограмі

плазмоцитів, а також лімфобластів у тимусі та лейкоцитів у крові (U-супресивний патерн) - з іншого боку (рис. 4.3).

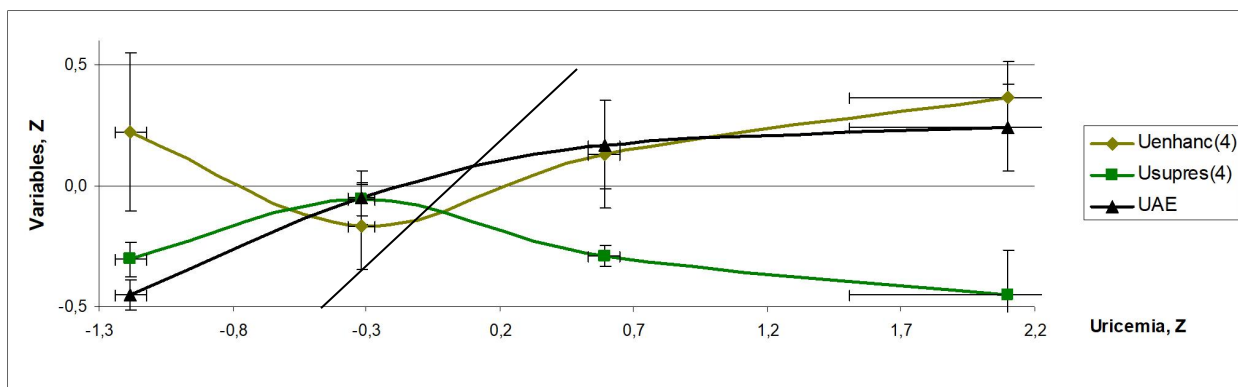


Рис. 4.3. Третя пара патернів зв'язків між урикемією (вісь X) та параметрами урикозурії та імунітету (вісь Y)

І лише 7 із 41 зареєстрованого імунного параметра (маса тимусу, вміст ендотеліоцитів у тимоцитограмі, еозинофіли в селезінці, еозинофілів і загальних лімфоцитів в крові, а також фагоцитарний індекс моноцитів та реакція бласттрансформації Т-лімфоцитів на мітоген ФГА) залишаються стабільно нормальними при якісно різних рівнях урикемії та урикозурії (ареактивний патерн) (рис. 4.4).

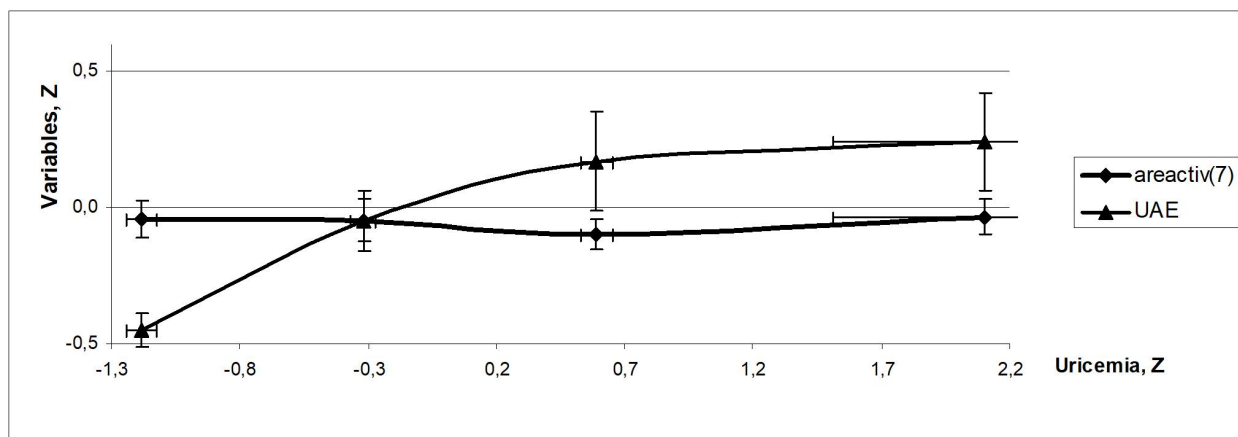


Рис.4.4. Патерн відсутності реакції параметрів імунітету на стан метаболізму сечової кислоти

З метою виявлення саме тих імунних параметрів, за сукупністю яких кластери метаболізму сечової кислоти суттєво відрізняються один від одного, проведено дискримінантний аналіз (method forward stepwise [Klecka W.R., 1989]). Для включення в модель програмою відібрано лише 15 показників (3

стосуються тимуса, 4 - селезінки, 7 – крові, а також урикемія), тоді як інші, в тому числі і урикозурия, опинились поза дискримінантною моделлю (табл. 4.1 і 4.2).

**Таблиця 4.1. Підсумок покорокового аналізу імунних змінних, ранжованих за критерієм  $\Lambda$**

Variables currently in the model	F to enter	p-level	$\Lambda$	F-value	p-level
Uricemia, $\mu\text{M/L}$	46	$10^{-6}$	,290	45,6	$10^{-6}$
Macrophages Thymus, %	4,3	,008	,235	19,5	$10^{-6}$
0 Lymphocytes Blood, %	4,3	,008	,189	14,3	$10^{-6}$
Microphages Spleen, %	3,1	,036	,161	11,6	$10^{-6}$
T helper Lymphocytes, %	2,6	,061	,140	10,0	$10^{-6}$
Plasmocytes Thymus, %	2,5	,070	,122	8,9	$10^{-6}$
Entropy Splenocytogram	2,2	,101	,108	8,0	$10^{-6}$
Leukocytes Blood, G/L	2,1	,117	,096	7,4	$10^{-6}$
PMN Neutrophils, %	1,7	,185	,087	6,8	$10^{-6}$
Stab Neutrophils, %	1,4	,269	,080	6,3	$10^{-6}$
Spleen Mass Index, $\mu\text{g/g BM}$	1,3	,289	,074	5,9	$10^{-6}$
Macrophages Spleen, %	1,7	,179	,066	5,6	$10^{-6}$
B Lymphocytes, %	1,4	,256	,060	5,3	$10^{-6}$
T cytolytic Lymphocytes, %	1,6	,209	,054	5,1	$10^{-6}$
Lymphoblastes Thymus, %	1,3	,282	,050	4,9	$10^{-6}$

**Таблиця 4.2. Підсумок аналізу дискримінантних функцій для імунних змінних, ранжованих за структурним коефіцієнтом**

Step 15, N of vars in model: 15; Grouping: 4 grps  
Wilks' Lambda: ,0498; approx.  $F_{(45)}=4,9$ ;  $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Clusters of Uric acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					Norm (10)
	S+Un+ (9)	Sn+U± (19)	SnUn+ (17)	S-Un- (15)	Wilks' $\Lambda$	Partial $\Lambda$	F-remove	p-level	Tolerance	
Uricemia, $\mu\text{M/L}$	1379	865	554	259	,215	,232	46,4	$10^{-6}$	,648	662
0 Lymphocytes, %	23,1	22,8	21,8	15,5	,063	,789	3,74	,018	,626	22,2
T cytolytic Lymph, %	16,4	16,0	15,9	15,8	,055	,900	1,56	,214	,504	16,0
Plasmocytes Thym, %	1,67	1,83	1,88	2,40	,061	,820	3,08	,037	,681	1,80
Stab Neutrophils, %	3,11	3,16	3,25	3,40	,052	,958	,62	,606	,482	3,60
Macrophages Thy, %	2,11	3,56	2,88	3,07	,063	,788	3,76	,016	,599	2,70
T helper Lymphoc, %	28,4	32,0	31,3	30,5	,062	,800	3,51	,023	,653	31,5
Macrophags Spleen, %	7,89	9,11	8,18	7,87	,055	,904	1,48	,234	,667	7,90
Entropy Splenocytogr	0,741	0,761	0,751	0,752	,063	,790	3,72	,018	,646	0,753
PMN Neutrophils, %	26,4	29,3	25,8	27,8	,055	,912	1,35	,272	,498	26,0
Microphag Spleen, %	13,9	11,8	13,1	13,8	,054	,918	1,26	,302	,793	13,0
B Lymphocytes, %	16,3	15,1	16,4	16,3	,056	,882	1,88	,148	,475	16,0
Spleen MInd, $\mu\text{g/g BM}$	304	287	321	264	,059	,847	2,53	,070	,654	312
Lymphoblasts Thy, %	6,67	7,06	7,41	7,27	,054	,914	1,32	,282	,744	7,40
Leukocytes Blood, G/L	11,56	11,40	11,98	11,35	,059	,841	2,64	,062	,551	12,68
Variables currently not in the model	S+Un+ (9)	Sn+U± (19)	SnUn+ (17)	S-Un- (15)	Wilks' $\Lambda$	Partial $\Lambda$	F to enter	p-level	Tolerance	Norm (10)
Uricosuria, $\mu\text{M}/100\text{g}\cdot\text{d}$	7,00	6,63	5,46	3,31	,048	,957	,61	,613	,738	5,72
Entropy Immunocyt	0,888	0,883	0,878	0,874	,048	,968	,45	,721	,716	0,874
Microb Count Neutro	8,2	8,0	7,8	7,3	,049	,992	,10	,957	,801	8,6
Lymphocyt Thym, %	70,7	69,2	69,5	68,2	,049	,993	,10	,962	,587	70,3
Fibroblasts Spleen, %	8,3	8,4	8,1	7,2	,049	,986	,19	,904	,707	8,2
Microb Count Monoc	4,1	4,7	4,6	5,0	,048	,964	,51	,676	,819	5,0
Reticulocyt Spleen, %	14,20	15,11	15,06	15,13	,049	,974	,36	,783	,648	14,30

Entropy Thymocyto	0,531	0,556	0,551	0,570	,049	,986	,19	,902	,488	0,538
Monocytes Blood, %	3,67	4,11	5,12	5,87	,049	,981	,26	,854	,758	4,80
Bactericidity Mon, G/l	0,51	0,84	0,64	1,14	,049	,980	,25	,850	,750	0,72
Natur Killers Blood,%	15,1	15,6	15,7	16,6	,049	,985	,21	,888	,741	15,6
Hassal corp Thym, %	1,56	2,06	1,88	2,07	,048	,963	,52	,672	,710	1,70
Killing Ind Neutro,%	52,1	51,3	53,7	55,1	,048	,966	,48	,700	,802	50,7
Phagoc Ind Neutro, %	70,9	68,8	69,7	69,4	,048	,972	,39	,762	,829	69,5
Lymphocyt Spleen,%	49,0	47,7	48,2	48,3	,049	,989	,16	,924	,150	48,7
Epitheliocyt Thym, %	9,6	8,9	9,2	9,6	,049	,990	,14	,933	,517	8,8
Basophiles Blood, %	0,44	0,26	0,35	0,27	,046	,932	1,00	,403	,711	0,30
Plasmocytes Blood, %	0,83	0,80	0,58	0,96	,048	,957	,62	,608	,446	0,47
Entropy Leukocyto	0,616	0,577	0,558	0,565	,048	,973	,38	,769	,782	0,596
Lymphoblas Spleen,%	4,00	4,16	3,76	4,27	,050	,999	,01	,998	,405	3,90
Reticulocyt Thym, %	5,11	4,83	4,47	4,80	,049	,977	,32	,814	,665	4,70
Plasmocyt Spleen, %	1,44	2,05	2,18	1,93	,049	,980	,28	,836	,457	2,50
Thymus Mass Index	0,028	0,026	0,030	0,032	,049	,978	,30	,824	,575	0,028
Endotheliocyt Thy,%	2,67	2,56	2,76	2,60	,047	,941	,86	,472	,499	2,60
RBTL on PhHA, %	76,8	75,9	78,3	78,4	,047	,942	,84	,478	,705	78,8
Eosinophils Spleen, %	1,22	1,63	1,41	1,53	,049	,980	,28	,839	,707	1,50
Eosinophiles Blood, %	3,89	3,79	3,47	3,67	,049	,986	,20	,897	,848	4,60
Phagoc Ind Monoc, %	3,00	2,95	2,74	2,83	,048	,973	,37	,772	,711	2,90
Lymphocyt Blood, %	62,4	59,3	62,1	59,0	,050	,998	,03	,992	,133	60,7

Розпізнавальна інформація, що міститься у 15 дискримінантних змінних, сконденсована в трьох коренях. Перший корінь містить 75,5% дискримінантних можливостей ( $r^*=0,918$ ; Wilks'  $\Lambda=0,050$ ;  $\chi^2_{(45)}=148$ ;  $p<10^{-6}$ ), другий - 20,3% ( $r^*=0,768$ ; Wilks'  $\Lambda=0,316$ ;  $\chi^2_{(28)}=57$ ;  $p<10^{-3}$ ), а третій - лише 4,2% і незначущий ( $r^*=0,478$ ; Wilks'  $\Lambda=0,772$ ;  $\chi^2_{(13)}=13$ ;  $p=0,467$ ).

Обчислення величин дискримінантних коренів для кожної тварини як суми добутків нестандартизованих (raw) коефіцієнтів на індивідуальні величини дискримінантних змінних разом із константою (табл. 4.3) уможливають візуалізацію кожного щура у інформаційному просторі коренів (рис. 4.5 і 4.6).

**Таблиця 4.3. Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константи для дискримінантних імунних змінних**

Variables	Coefficients			Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Uricemia, $\mu\text{M/L}$	-1,183	-,008	-,153	-,0049	-,00003	-,0006			
Macrophages Thymus, %	,205	,732	,088	,194	,694	,084			
0 Lymphocytes Blood, %	-,558	,238	,423	-,081	,035	,061			
Microphages Spleen, %	,206	-,326	-,149	,108	-,171	-,078			
T helper Lymphocytes, %	,181	,682	,140	,050	,189	,039			
Plasmocytes Thymus, %	,475	-,312	-,278	,593	-,390	-,348			
Entropy Splenocytogram	-,387	,571	-,164	-17,64	26,01	-7,489			
Leukocytes Blood, G/L	-,460	,350	,405	-,098	,075	,087			
PMN Neutrophils, %	,050	,520	-,252	,008	,081	-,039			
Stab Neutrophils, %	,095	-,360	-,132	,082	-,309	-,114			
Spleen Mass Index, $\mu\text{g/g BM}$	-,296	-,235	,747	-,0046	-,00363	,0116			
Macrophages Spleen, %	,192	,403	-,269	,110	,231	-,154			
B Lymphocytes, %	,047	-,631	,229	,015	-,200	,073			
T cytolytic Lymphocytes, %	-,373	,347	-,213	-,117	,109	-,067			

<b>Lymphoblastes Thymus, %</b>	,002	,303	,519	,0023	,308	,528	
		<b>Constants</b>			16,39	-28,94	-,470
		<b>Eigenvalues</b>			5,350	1,440	,296
	<b>Cumulative Properties</b>			,755	,958	1,000	

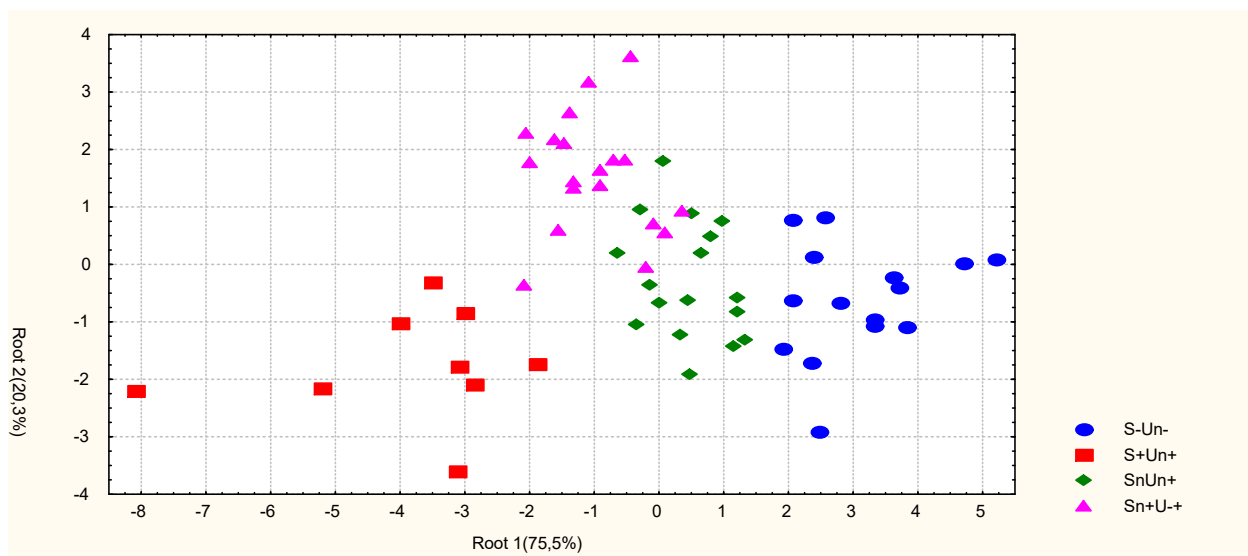


Рис. 4.5. Розсіювання індивідуальних величин першого та другого дискримінантних імунних коренів щурів різних кластерів

Як бачимо, на площині перших двох коренів, в котрих кондесовано 95,8% інформації, розмежування між кластерами досить чітке. Локалізація членів кластера **S-Un-** в правій (позитивній) зоні осі першого кореня відображує (табл. 4.4) поєднання гіпоурикемії з підвищеним вмістом в тимусі плазмоцитів і зниженим вмістом в крові 0-лімфоцитів за нормальних рівнів Т-цитолітичних лімфоцитів і паличкоядерних нейтрофілів. Протилежну ліву (негативну) зону осі посідають члени кластера **S+Un+**, що відображує поєднання гіперурикемії зі зниженим вмістом плазмоцитів в тимусі і паличкоядерних нейтрофілів в крові та підвищеним вмістом в ній Тс- і 0-лімфоцитів.

Таблиця 4.4. Кореляції між імунними змінними і коренями, центроїди кластерів і Z-величини кластерів

	Correlations Variables-Roots			<b>S+Un+</b>	<b>Sn+U-+</b>	<b>SnUn+</b>	<b>S-Un-</b>
	Root 1	Root 2	Root 3				
<b>Root 1(75,5%)</b>				<b>-3,86</b>	<b>-1,01</b>	<b>+0,45</b>	<b>+3,09</b>
<b>Uricemia</b>	<b>-,669</b>	-,053	-,402	<b>+2,10</b>	<b>+0,59</b>	<b>-0,32</b>	<b>-1,18</b>
<b>Uricosuria</b>	currently not in the model			<b>+0,24</b>	<b>+0,17</b>	<b>-0,05</b>	<b>-0,45</b>
<b>0 Lymphocytes Blood</b>	<b>-,172</b>	,114	,324	<b>+0,15</b>	<b>-0,10</b>	<b>-0,07</b>	<b>-1,08</b>
<b>T cytolytic Lymphocytes</b>	<b>-,026</b>	-,024	-,026	<b>+0,19</b>	<b>-0,02</b>	<b>-0,05</b>	<b>-0,08</b>
<b>Plasmocytes Thymus</b>	<b>,135</b>	-,041	-,215	<b>-0,17</b>	<b>+0,04</b>	<b>+0,10</b>	<b>+0,76</b>
<b>Stab Neutrophils</b>	<b>,038</b>	-,020	-,026	<b>-0,45</b>	<b>-0,41</b>	<b>-0,34</b>	<b>-0,19</b>
<b>Bactericidity of Monocytes</b>	currently not in the model			<b>-0,30</b>	<b>-0,12</b>	<b>+0,18</b>	<b>+0,61</b>
<b>Root 2(20,3%)</b>				<b>-1,75</b>	<b>+1,56</b>	<b>-0,28</b>	<b>-0,62</b>



<b>Macrophages Thymus</b>	,072	<b>,347</b>	-,079	-0,44	<b>+0,64</b>	+0,16	+0,27
<b>T helper Lymphocytes</b>	,047	<b>,245</b>	,195	-0,99	<b>+0,14</b>	-0,07	-0,31
<b>Macrophages Spleen</b>	-,042	<b>,248</b>	-,015	-0,01	<b>+0,76</b>	+0,17	-0,02
<b>Entropy Splenocytogram</b>	,035	<b>,241</b>	-,040	-0,43	<b>+0,25</b>	-0,08	-0,03
<b>PMN Neutrophils</b>	,002	<b>,143</b>	-,280	+0,07	<b>+0,48</b>	-0,03	+0,27
<b>Microphages Spleen</b>	,051	<b>-,366</b>	-,076	+0,63	<b>-0,82</b>	+0,08	+0,56
<b>B Lymphocytes Blood</b>	,023	<b>-,147</b>	,107	+0,11	<b>-0,32</b>	+0,12	+0,09
<b>Root 3(4,2%)</b>				-0,34	-0,20	<b>+0,82</b>	-0,47
<b>Spleen Mass Index</b>	-,071	-,041	<b>,544</b>	-0,08	-0,25	<b>+0,09</b>	-0,48
<b>Lymphoblastes Thymus</b>	,088	,033	<b>,285</b>	-0,87	-0,41	<b>+0,01</b>	-0,16
<b>Leukocytes Blood</b>	-,002	-,012	<b>,102</b>	-0,19	-0,21	<b>-0,12</b>	-0,22

Центральна (навколонульова) зона осі окупована членами двох інших кластерів, у котрих нормальний рівень урикемії супроводжується нормальними рівнями згаданих імунних параметрів. Складається враження, що сечова кислота upregulates вміст Т-цитолітичних і 0-лімфоцитів в крові, натомість downregulates вміст в ній паличкоядерних нейтрофілів і плазмоцитів в тимусі.

Звертає на себе увагу не зовсім чітке розмежування вздовж осі першого кореня членів кластерів **Sn+U-+** і **SnUn+** (віддаль між центроїдами 1,46). Остання значно більша вздовж осі другого кореня (1,84), за рахунок топ позиції кластера **Sn+U-+**. Така позиція відображує підвищені рівні у його членів макрофагів тимуса і селезінки та поліморфноядерних нейтрофілів крові, а також ентропії спленоцитограми в поєднанні зі зниженими рівнями мікрофагів селезінки і В-лімфоцитів крові. Разом з тим, в даному кластері рівень Т-гелперів нормальний, тоді як в інших він знижений. Складається враження, що верхньопограничний рівень урикемії upregulates/downregulates рівні 6 імунних параметрів, не впливаючи на рівень Т-гелперів, а як зниження, так і підвищення його супроводжується зниженням рівнів цих імунних параметрів до норми, а Т-гелперів – ще нижче (табл. 4.4).

Вздовж осі третього кореня (рис. 4.2) топ позицію посідають члени кластера **SnUn+**. Це відображує їх нормальну масу селезінки, рівень лімфобластів в тимусі і лейкоцитів в крові, тоді у як у членів інших кластерів ці параметри знижені (табл. 4.4). Отже, оптимальним для цих імунних параметрів є нижньопограничний рівень урикемії, тоді його відхилення в любую сторону спричиняє їх зниження.

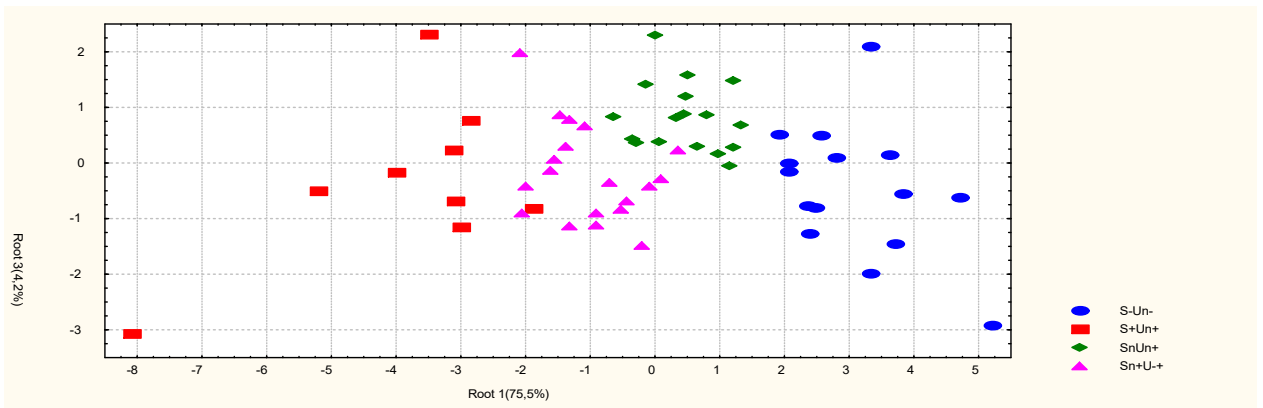


Рис. 4.6. Розсіювання індивідуальних величин першого та третього дискримінантних імунних коренів щурів різних кластерів

В цілому у інформаційному просторі трьох дискримінантних коренів всі чотири кластери чітко розмежовані між собою, тобто відрізняються один від одного за урикемією і констелляцією 14 параметрів імунітету. Це розмежування документується обчисленням квадратів віддалей Mahalanobis між кластерами (табл. 4.5).

**Талиця 4.5. Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами (над діагоналлю) та F-критерії (df=15,4) і p-рівні (під діагоналлю)**

Clusters	S-Un-	S+Un+	SnUn+	Sn+U-+
S-Un-	0	53	9	23
S+Un+	13,5 $10^{-6}$	0	24	20
SnUn+	3,5 $10^{-3}$	6,3 $10^{-6}$	0	7
Sn+U-+	9,1 $10^{-6}$	5,6 $10^{-5}$	3,0 0,003	0

Відібрані дискримінантні змінні використані для ідентифікації приналежності того чи іншого щура до того чи іншого кластера. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується з допомогою класифікуючих функцій (табл. 4.6). Ці функції є особливими лінійними комбінаціями, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині груп. Коефіцієнти класифікуючих функцій не стандартизовані, тому не інтерпретуються. Об'єкт відноситься до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добутків величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій плюс константа.

**Таблиця 4.6. Коефіцієнти та константи класифікаційних функцій для імунного супроводу кластерів метаболізму сечової кислоти**

Clusters	S+Un+	Sn+U-+	SnUn+	S-Un-
Variables	p=,150	p=,317	p=,283	p=,250
Uricemia, $\mu\text{M/L}$	,107	,093	,085	,073
Macrophages Thymus, %	19,85	22,70	21,80	21,97
0 Lymphocytes Blood, %	3,544	3,436	3,317	3,012
Microphages Spleen, %	3,524	3,254	3,647	4,092
T helper Lymphocytes, %	2,244	3,017	2,784	2,802
Plasmocytes Thymus, %	-20,67	-20,32	-19,09	-16,95
Entropy Splenocytogram	2603	2638	2557	2511
Leukocytes Blood, G/L	6,829	6,809	6,616	6,219
PMN Neutrophils, %	3,168	3,453	3,276	3,320
Stab Neutrophils, %	-8,333	-9,136	-8,566	-8,099
Spleen Mass Index, $\mu\text{g/g BM}$	,0817	,0582	,0700	,0442
Macrophages Spleen, %	-,430	,624	,206	,616
B Lymphocytes, %	-5,624	-6,232	-5,770	-5,756
T cytolytic Lymphocytes, %	11,09	11,11	10,67	10,41
Lymphoblastes Thymus, %	14,46	15,56	15,53	14,75
Constants	-1314	-1355	-1277	-1228

Застосування класифікуючих функцій уможлиблює ретроспективну ідентифікацію двох кластерів безпомилково, а двох інших – з двома помилками (табл. 4.7), тобто загальна точність складає 93,3%.

**Таблиця 4.7. Матриця класифікації для кластерів метаболізму сечової кислоти**

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

Clusters	Percent Correct	S+Un+	Sn+U-+	SnUn+	S-Un-
		p=,150	p=,317	p=,283	p=,250
S+Un+	100	9	0	0	0
Sn+U-+	89,5	0	17	2	0
SnUn+	88,2	0	2	15	0
S-Un-	100	0	0	0	15
Total	93,3	9	19	17	15

На завершення вважаємо доцільним зробити своєрідний ребрендинг патернів, створених лише з дискримінантних імунних змінних (рис. 4.7).

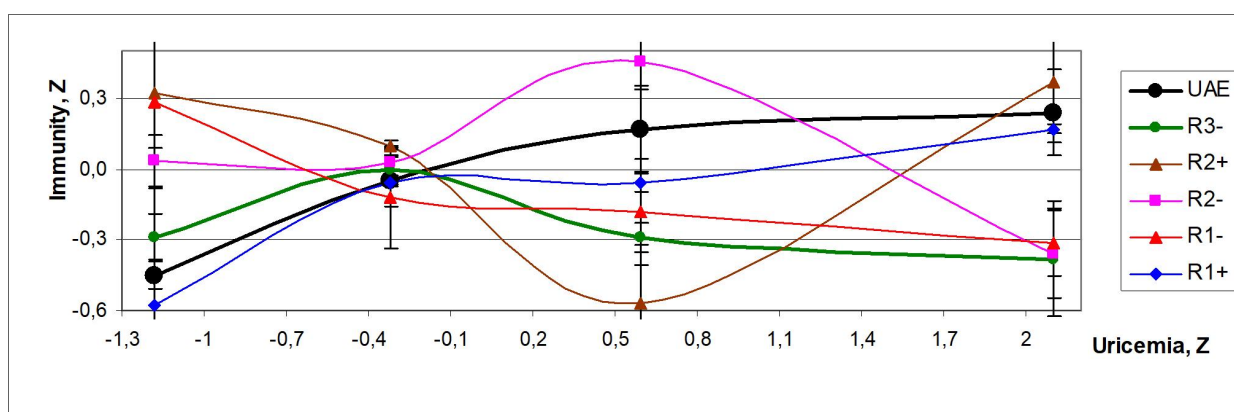


Рис. 4.7. Варіанти взаємозв'язків між урикемією (вісь X) та урикозурією і імунними змінними (вісь Y), конденсованими в дискримінантних коренях (R)

Як бачимо, зменшення кількості змінних суттєво не вплинуло на вигляд патернів, але не стало U-активууючого патерну.

## **РЕЗІЮМЕ**

Виявлено, що 34 імунні параметри із 41 зареєстрованого в даному дослідженні тією чи іншою мірою пов'язані з параметрами обміну сечової кислоти, головним чином урикемією. З-поміж них 14 показників (3 стосуються тимуса, 4 – селезінки і 7 – крові) є розпізнавальними, тобто їх констеляція є специфічною для кожного із чотирьох варіантів-кластерів стану метаболізму сечової кислоти.

## РОЗДІЛ 5

### ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ І ІМУНІТЕТУ У ЩУРІВ

Скринінг коефіцієнтів лінійної кореляції між урикозурією і урикемією, з одного боку, і реєстрованими параметрами імунітету, з іншого боку, виявив наступне.

Передовсім, урикозурія сильніше, ніж урикемія, пов'язана з параметрами імунітету. Зокрема, максимальний коефіцієнт лінійної кореляції виявлено між урикозурією і мікробним числом нейтрофілів крові ( $r=0,54$ ;  $R^2=0,292$ ). Точніше залежність апроксимується кривою четвертого порядку (рис. 5.1).

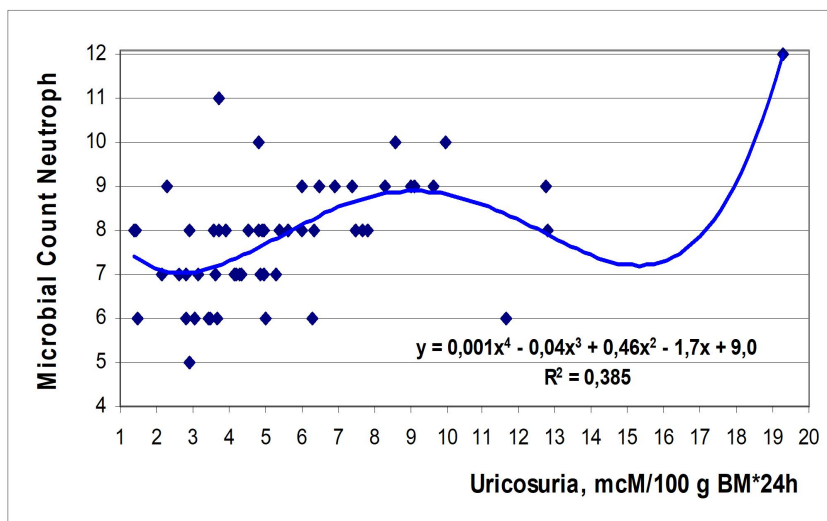


Рис. 5.1. Точковий графік кореляції між урикозурією (вісь X) і мікробним числом нейтрофілів крові (вісь Y)

Слабше пов'язана урокозурія з відносним вмістом в крові моноцитів ( $r=-0,44$ ;  $R^2=0,194$ ). Залежність між ними явно нелінійна (рис. 5.2). Аналогічним за силою є вплив урикозурії на відносним вмістом в крові натуральних кіллерів ( $r=-0,41$ ;  $R^2=0,168$ ) (рис. 5.3).

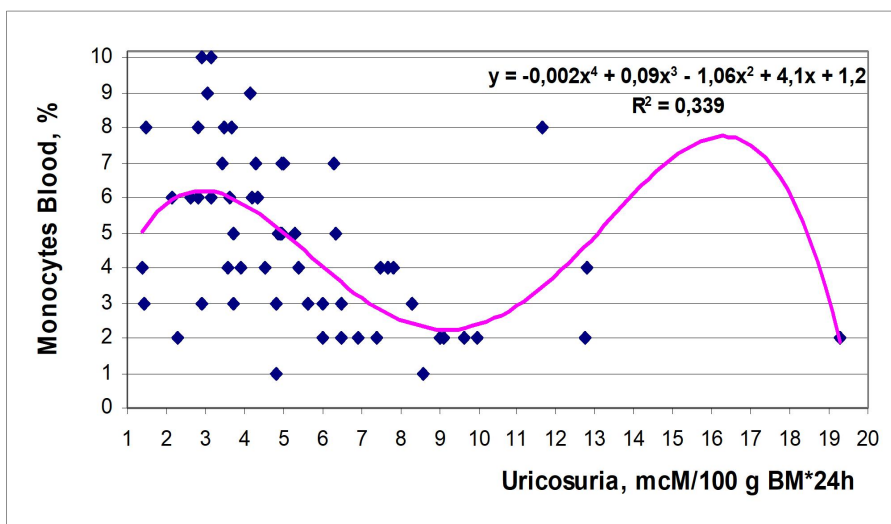


Рис. 5.2. Точковий графік кореляції між урикозурією (вісь X) і відносним вмістом в крові моноцитів (вісь Y)

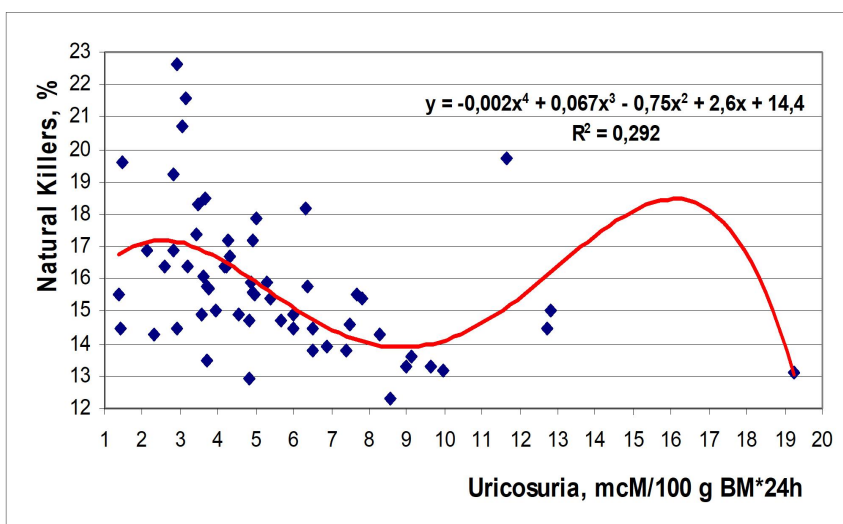


Рис. 5.3. Точковий графік кореляції між урикозурією (вісь X) і відносним вмістом в крові натуральних кілерів (вісь Y)

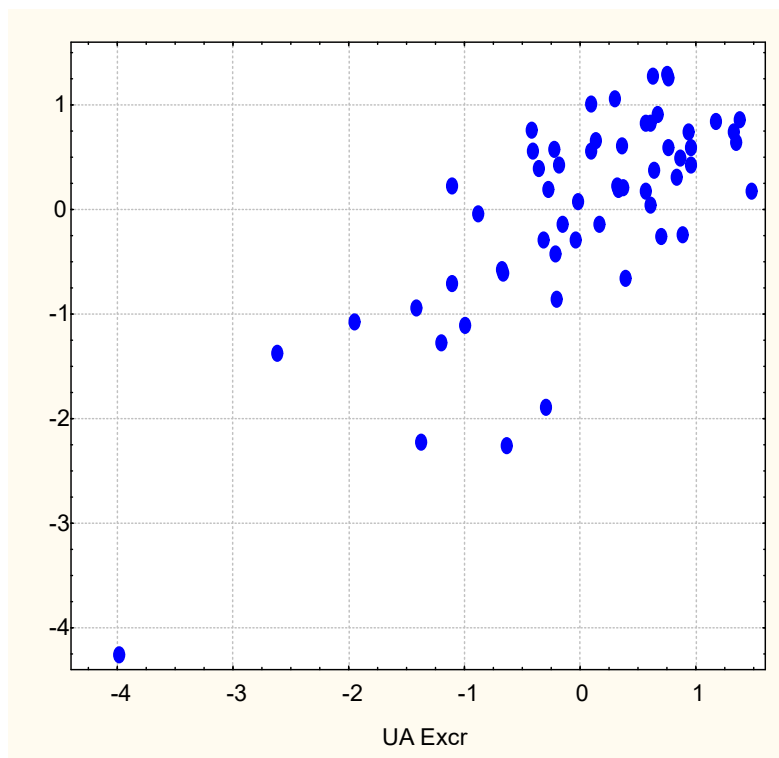
Крім того, виявлено значущу позитивну кореляцію урикозурії з фагоцитарним індексом нейтрофілів крові ( $r=0,31$ ), вмістом в тимоцитограмі Т-лімфоцитів ( $r=0,30$ ) і пан-лімфоцитів в лейкоцитограмі крові ( $r=0,29$ ) та негативну кореляцію з вмістом в тимоцитограмі епітеліоцитів ( $r=-0,30$ ) і ретикулоцитів ( $r=-0,27$ ), а також з ентропією тимоцитограми ( $r=-0,25$ ).

Однак при побудові моделі регресії з покроковим виключенням 6 згаданих параметрів виявились поза моделлю, натомість в ній виявилися деякі параметри імунітету з незначущими коефіцієнтами кореляції (табл. 5.1). Мабуть, це

зумовлено нелінійним характером кореляційних зв'язків. Констатовано, що урикозурія детермінує імунний статус самок щурів на 59% (табл. 5.1 і рис. 5.4).

Таблиця 5.1. Модель регресії з покроковим виключенням для урикозурії  
 $R=0,768$ ;  $R^2=0,590$ ; Adjusted  $R^2=0,481$ ;  $F_{(12)}=5,4$ ;  $p<10^{-5}$

Variables	r	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t <sub>(45)</sub>	p-level
			Intercept	-51,60	19,87	-2,60	,013
<b>Microbial Count Neutrophils</b>	<b>,53</b>	,501	,224	1,201	,537	2,24	,030
<b>Lymphocytes Thymus, %</b>	<b>,29</b>	,163	,122	,205	,154	1,33	,189
<b>Fibroblastes Spleen, %</b>	,20	,295	,103	,556	,193	2,88	,006
<b>Macrophages Thymus, %</b>	,18	,227	,109	,660	,317	2,08	,043
<b>B Lymphocytes Blood, %</b>	,17	,169	,102	,175	,105	1,66	,104
<b>Entropy Immunocytoqram</b>	,12	,120	,106	39,50	34,83	1,13	,263
<b>Monocytes Blood, %</b>	<b>-,45</b>	-,468	,316	-,639	,432	-1,48	,146
<b>Natural Killers Blood, %</b>	<b>-,41</b>	,545	,321	,813	,478	1,70	,096
<b>Eosinophiles Spleen, %</b>	<b>-,35</b>	-,155	,113	-,611	,446	-1,37	,178
<b>Stub Neutrophils Blood, %</b>	-,23	-,173	,104	-,485	,293	-1,66	,105
<b>Leukocytes Blood, 10<sup>9</sup>/L</b>	-,17	-,156	,106	-,110	,074	-1,48	,146
<b>Basophiles Blood, %</b>	-,14	-,152	,104	-,981	,669	-1,47	,150



$R=0,769$ ;  $R^2=0,591$ ;  $\chi^2_{(13)}=44$ ;  $p<10^{-4}$ ;  $\Delta$  Prime=0,409

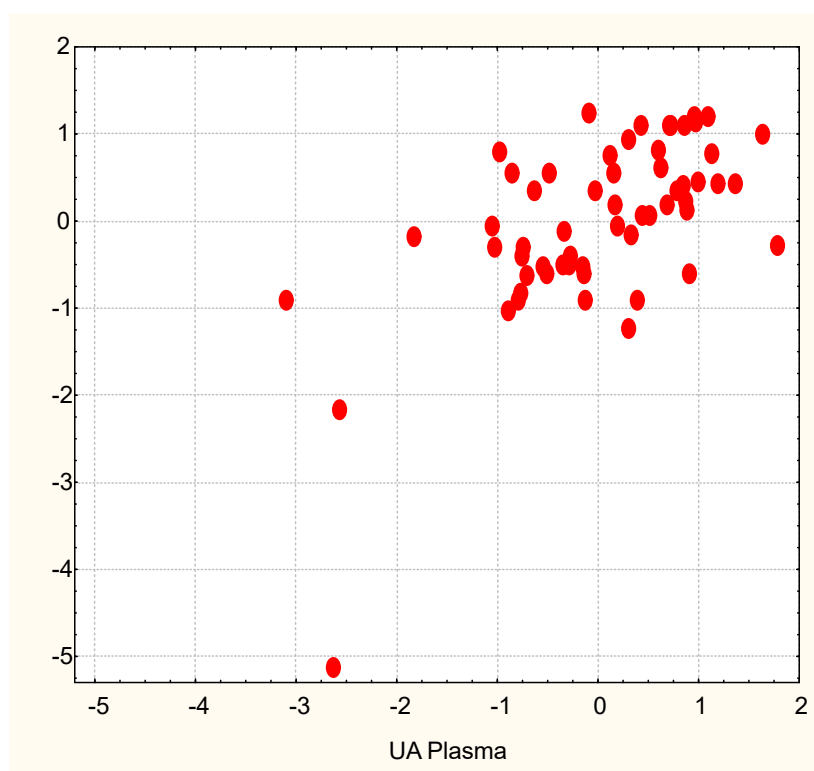
Рис. 5.4. Точковий графік канонічної кореляції між урикозурією (вісь X) і імунним статусом (вісь Y) самок щурів

Урикемія значно слабше, ніж урикозурія, детермінує імунний статус самок щурів, лише на 40% (табл. 5.2 і рис. 5.5). Заслуговують уваги не включені у модель зв'язки урикемії з мікробним числом нейтрофілів крові ( $r=0,26$ ) і

вмістом тілець Гассаля в тимоцитограмі ( $r=-0,31$ ) а також ентропією лейкоцитограми ( $r=-0,25$ ).

Таблиця 5.2. Модель регресії з покроковим виключенням для урикемії  
 $R=0,630$ ;  $R^2=0,396$ ; Adjusted  $R^2=0,252$ ;  $F_{(11)}=2,7$ ;  $p=0,008$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t <sub>(46)</sub>	p-level
Variables	r		Intercept	-3873	10553	-,37	,715
Monocytes Blood, %	-,35	-1,022	,385	-188,5	70,9	-2,66	,011
Natural Killers Blood, %	-,23	,546	,397	109,9	79,9	1,38	,176
Reticulocytes Spleen, %	-,19	-,327	,152	-80,9	37,6	-2,16	,036
Entropy Thymocytogram	-,19	,692	,473	10652	7288	1,46	,151
Entropy Splenocytogram	-,15	-,462	,267	-10607	6136	-1,73	,091
Plasmocytes Spleen, %	-,11	-,180	,166	-60,9	56,0	-1,09	,282
Lymphocytes Thymus, %	,18	,933	,488	158,9	83,2	1,91	,062
Fibroblastes Spleen, %	,13	,180	,135	45,8	34,3	1,34	,188
Reticulocytes Thymus, %	,12	,331	,137	120,6	49,7	2,43	,019
Lymphocytes Spleen, %	,12	-,444	,279	-78,1	49,1	-1,59	,118
Phagocytic Index Neutroph, %	,09	-,177	,166	-20,5	19,3	-1,07	,292



$R=0,629$ ;  $R^2=0,396$ ;  $\chi^2_{(11)}=25,5$ ;  $p=0,007$ ;  $\Lambda$  Prime=0,604

Рис. 5.5. Точковий графік канонічної кореляції між урикемією (вісь X) і імунним статусом (вісь Y) самок щурів

Такий стан з детермінацією видається цілком логічним, адже ранкова урикемія, на відміну від добової урикозурії, відображує лише ситуативний (біоритмічний) рівень в організмі сечової кислоти.



На завершальному етапі проведено аналіз канонічної кореляції між обома параметрами обміну сечової кислоти, з одного боку, і параметрами імунітету - з іншого боку. Констатовано (табл. 5.3), що причинний канонічний корінь отримує факторне навантаження від урикозурії вдвічі більше, ніж від урикемії. Цікаво, що факторні навантаження досить добре співпадають з коефіцієнтами варіабільності цих параметрів у інтактних тварин (0,939 і 0,516 відповідно).

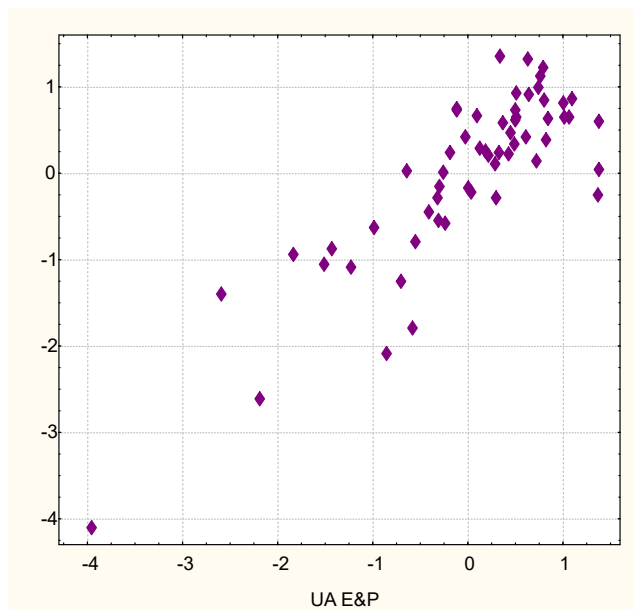
**Таблиця 5.3. Факторні навантаження на канонічні корені параметрів обміну сечової кислоти і імунітету і коефіцієнти кореляції між ними**

Left set	R		
Uricosuria	<b>-,996</b>		
Uricemia	<b>-,548</b>	UrU	UrS
Right set	R	r	r
<b>Microbial Count Neutrophils</b>	<b>-,638</b>	<b>,53</b>	<b>,25</b>
<b>Phagocytic Index Neutroph, %</b>	<b>-,360</b>	<b>,30</b>	<b>,09</b>
<b>Lymphocytes Thymus, %</b>	<b>-,357</b>	<b>,29</b>	<b>,18</b>
<b>Pan-Lymphocytes Blood, %</b>	<b>-,330</b>	<b>,30</b>	<b>,07</b>
<b>Fibroblastes Spleen, %</b>	<b>-,229</b>	<b>,20</b>	<b>,13</b>
<b>Macrophages Thymus, %</b>	<b>-,208</b>	<b>,18</b>	<b>-,05</b>
<b>B Lymphocytes Blood, %</b>	<b>-,204</b>	<b>,17</b>	<b>-,04</b>
<b>Entropy Immunocytogram</b>	<b>-,168</b>	<b>,12</b>	<b>,20</b>
<b>Reticulocytes Spleen, %</b>	<b>-,006</b>	<b>,04</b>	<b>-,19</b>
<b>Monocytes Blood, %</b>	<b>,538</b>	<b>-,45</b>	<b>-,35</b>
<b>Natural Killers Blood, %</b>	<b>,496</b>	<b>-,41</b>	<b>-,23</b>
<b>Eosinophiles Spleen, %</b>	<b>,393</b>	<b>-,35</b>	<b>-,10</b>
<b>Epitheliocytes Thymus, %</b>	<b>,350</b>	<b>-,29</b>	<b>-,09</b>
<b>Entropy Thymocytogram</b>	<b>,305</b>	<b>-,25</b>	<b>-,19</b>
<b>Reticulocytes Thymus, %</b>	<b>,289</b>	<b>-,26</b>	<b>,12</b>
<b>Stub Neutrophils Blood, %</b>	<b>,270</b>	<b>-,23</b>	<b>-,14</b>
<b>Leukocytes Blood, 10<sup>9</sup>/L</b>	<b>,219</b>	<b>-,17</b>	<b>-,07</b>
<b>Basophiles Blood, %</b>	<b>,166</b>	<b>-,14</b>	<b>-,01</b>
<b>Hassal's corpuscles Thymus, %</b>	<b>,145</b>	<b>-,09</b>	<b>-,28</b>
<b>Entropy Splenocytogram</b>	<b>,132</b>	<b>-,10</b>	<b>-,15</b>
<b>Lymphocytes Spleen, %</b>	<b>,024</b>	<b>-,02</b>	<b>,12</b>
<b>Plasmocytes Spleen, %</b>	<b>,022</b>	<b>-,01</b>	<b>-,11</b>

Судячи за факторними навантаженнями на імунний канонічний корінь, найвідчутніший стимулюючий ефект ендогенна сечова кислота чинить на інтенсивність і активність фагоцитозу мікробів нейтрофілами (але не моноцитами) крові. Разом з тим, сечова кислота збільшує відносний вміст лімфоцитів загалом і В-лімфоцитів зокрема в крові і Т-лімфоцитів в тимусі. Менш відчутно впливає сечова кислота на збільшення вмісту фібробластів в селезінці і макрофагів в тимусі, а також приріст ентропії імуноцитограми крові.

З іншого боку, сечова кислота відчутно впливає на зменшення ентропії лейкоцитограми крові, загального вмісту в крові лейкоцитів і відносного вмісту в лейкоцитограмі моноцитів і паличкоядерних нейтрофілів, а також натуральних кіллерів в імуноцитограмі. Крім того, сечова кислота зменшує ентропію тимоцитограми і вміст в ній епітеліоцитів і ретикулоцитів.

Взяті разом, обидва параметри обміну сечової кислоти детермінують стан імунітету здорових самок щурів на 71% (рис. 5.6).



**$R=0,844$ ;  $R^2=0,712$ ;  $\chi^2_{(46)}=77$ ;  $p=0,003$ ;  $\Delta \text{Prime}=0,175$**

Рис. 5.6. Точковий графік канонічної кореляції між урикозурією та урикемією (вісь X) і імунним статусом (вісь Y) самок щурів

## РЕЗЮМЕ

За даними канонічного дискримінантного аналізу, урикозурія (більшою мірою) і урикемія (меншою мірою), взяті разом, детермінують стан імунітету здорових самок щурів на 71%. Ними стимулюється фагоцитоз мікробів нейтрофілами (але не моноцитами) крові, збільшується відносний вміст лімфоцитів загалом і В-лімфоцитів зокрема в крові, Т-лімфоцитів і макрофагів в тимусі та фібробластів в селезінці, а також зростає ентропія імуноцитограми крові. З іншого боку, зменшується ентропія лейкоцитограми крові, загальний вміст в крові лейкоцитів і відносний вміст в лейкоцитограмі моноцитів і паличкоядерних нейтрофілів, натуральних кіллерів в імуноцитограмі, а також ентропія тимоцитограми і вміст в ній епітеліоцитів і ретикулоцитів.

## РОЗДІЛ 6

### ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ НЕЙРО-ЕНДОКРИННИХ ФАКТОРІВ АДАПТАЦІЇ ЗА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ЩУРІВ

Метою даного розділу було виявлення вегетативних і ендокринних адаптогенних факторів, за сукупністю яких сформовані раніше кількісно-якісні варіанти обміну сечової кислоти відрізняються один від одного. Застосувавши вже описаний метод дискримінантного аналізу, ми виявили 11 змінних, розпізнавальних щодо чотирьох кластерів (табл. 6.1).

**Таблиця 6.1. Підсумок покрокового аналізу нейро-ендокринних змінних, ранжованих за критерієм  $\Lambda$**

Variable Enter	F to enter	p-value	Lambda	F-value	p-value
Uricemia	45,6	0,00000	0,290	45,6	0,000000
Parathyroid Activity	10,2	0,00002	0,187	24,1	0,000000
MxDMn as Vagotone	2,8	0,04599	0,161	16,3	0,000000
Corticosterone	2,1	0,11471	0,144	12,6	0,000000
Medullary Zone Adrenals	2,7	0,05243	0,124	10,8	0,000000
Calcitonin Activity	2,6	0,06466	0,108	9,6	0,000000
17-KS Urine	2,2	0,09718	0,095	8,7	0,000000
Ca/K Plasma	1,8	0,16403	0,086	7,9	0,000000
Fascicular Zone Adrenals	1,7	0,18613	0,078	7,3	0,000000
Reticular Zone Adrenals	1,2	0,30845	0,072	6,7	0,000000
Adrenals Mass Index	1,1	0,36145	0,067	6,2	0,000000

Серед них, крім **урикемії** за визначенням, виявились 6 показників, які відображують стан глюкокортикоїдної, андрогенної і катехоамінінкреторної функцій **наднирників**, а також **ВРС**-маркер вагального тонуусу і електролітні маркери **симпато-вагального** балансу і **кальцитонінової** і **паратирінової** активностей. Натомість поза дискримінантною моделлю опинились **урикозурія**, **ВРС**-маркери симпатичного тонуусу і циркулюючих катехоамінів, показники мінералокортикоїдної функції наднирників, тестостерон (джерелом якого у самок є ретикулярна зона їх кори), а також трийодтиронін (табл. 6.2).

**Таблиця 6.2. Підсумок аналізу дискримінантних функцій для нейроендокринних змінних, ранжованих за структурним коефіцієнтом**

Step 11, N of vars in model: 11; Grouping: 4 grps

Wilks' Lambda: 0,0674; approx.  $F_{(33)}=6,2$ ;  $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Clusters of Uric acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					
	S-Un- (15)	SnUn+ (17)	Sn+U± (19)	S+Un+ (9)	Wilks' $\Lambda$	Partial $\Lambda$	F-remove	p-level	Tolerance	Norm (10)
Uricemia, $\mu\text{M/L}$	259	554	865	1379	0,171	0,395	23,5	$10^{-6}$	0,915	662
MxDMn HRV as Vagal Tone, msec	26	45	39	101	0,095	0,713	6,16	0,001	0,555	53
(Cau•Pu/Pp•Cap) <sup>0,25</sup> as Calcitonin Activity	1,90	1,57	1,53	1,49	0,082	0,826	3,23	0,031	0,528	1,67
(Cap•Pu/Pp•Cau) <sup>0,25</sup> as Parathyrin Activity	2,15	1,55	1,71	1,93	0,085	0,790	4,07	0,012	0,677	2,08
(Cap/Кр) <sup>0,5</sup> as Sympat/Vagal balance	0,92	0,79	0,85	0,91	0,077	0,876	2,18	0,103	0,460	0,89
Fascicular Zone of Adrenals, $\mu\text{M}$	444	409	374	413	0,075	0,903	1,64	0,193	0,761	402
Corticosterone, nM/L	437	532	422	321	0,082	0,827	3,22	0,031	0,649	482
Medullary Zone of Adrenals, $\mu\text{M}$	80	78	98	84	0,079	0,851	2,69	0,057	0,703	94
17-Ketosteroides Excretion, nM/100g•24h	55	69	83	62	0,076	0,890	1,89	0,145	0,871	61
Adrenals Mass Index, mg/100g Body Mass	27,7	25,9	27,7	25,7	0,072	0,933	1,09	0,361	0,901	25,2
Reticular Zone of Adrenal Cortex, $\mu\text{M}$	43,2	47,1	40,5	40,8	0,073	0,927	1,20	0,321	0,867	42,7
Variables currently not in the model	S-Un- (15)	SnUn+ (17)	Sn+U± (19)	S+Un+ (9)	Wilks' $\Lambda$	Partial $\Lambda$	F to enter	p-level	Tolerance	Norm (10)
Uricosuria, $\mu\text{M}/100\text{ g}\cdot 24\text{h}$	3,31	5,46	6,63	7,00	0,067	0,997	0,05	0,986	0,398	5,72
AMo HRV as Sympathetic tone, %	70	57	66	42	0,066	0,978	0,34	0,799	0,417	56
Moda HRV as Humoral Channel, msec	110	118	111	134	0,067	0,997	0,05	0,984	0,230	124
Testosterone, nM/L	4,19	4,84	5,40	3,65	0,064	0,942	0,93	0,434	0,764	3,93
(Nap•Ku/Кр•Nau) <sup>0,25</sup> as Mineralocort Activ	3,12	3,09	2,83	3,03	0,064	0,944	0,88	0,457	0,437	2,73
Glomerular Zone of Adrenals, $\mu\text{M}$	194	187	179	197	0,067	0,986	0,21	0,889	0,757	191
Triiodothyronine, nM/L	2,40	2,28	2,14	2,18	0,067	0,997	0,05	0,986	0,508	2,14

Розпізнавальна інформація, що міститься у 11 дискримінантних змінних, сконденсована в трьох коренях. Перший корінь містить 66,4% дискримінантних можливостей ( $r^*=0,879$ ; Wilks'  $\Lambda=0,067$ ;  $\chi^2_{(33)}=139$ ;  $p<10^{-6}$ ), другий - 21,6% ( $r^*=0,724$ ; Wilks'  $\Lambda=0,296$ ;  $\chi^2_{(20)}=63$ ;  $p<10^{-5}$ ), а третій - 12,0% ( $r^*=0,615$ ; Wilks'  $\Lambda=0,621$ ;  $\chi^2_{(9)}=25$ ;  $p=0,004$ ).

Застосувавши попередній алгоритм, обчислюємо величини дискримінантних коренів для кожної тварини за коефіцієнтами і константами,

приведеними в табл. 6.3 з наступною візуалізацією кожного щура у інформаційному просторі коренів (рис. 6.1 і 6.2).

**Таблиця 6.3. Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константи для дискримінантних нейро-ендокринних змінних**

Variable	Standardized Coefficients		
	Root 1	Root 2	Root 3
Uricemia	0,884	0,319	-0,113
Parathyroid Activity	-0,327	0,614	0,277
MxDMn as Vagotone	0,393	-0,100	1,017
Corticosterone	0,135	-0,487	0,583
Medullary Zone Adrenals	-0,068	-0,058	-0,738
Calcitonin Activity	-0,442	0,582	-0,047
17-KS Urine	0,163	-0,273	-0,418
Ca/K Plasma	-0,287	0,465	-0,497
Fascicular Zone Adrenals	0,157	0,043	0,532
Reticular Zone Adrenals	-0,133	-0,365	0,012
Adrenals Mass Index	-0,133	0,250	-0,269

Variable	Raw Coefficients		
	Root 1	Root 2	Root 3
Uricemia	0,0037	0,0013	-0,0005
Parathyroid Activity	-0,9733	1,8291	0,8254
MxDMn as Vagotone	0,0099	-0,0025	0,0257
Corticosterone	0,0008	-0,0029	0,0035
Medullary Zone Adrenals	-0,0020	-0,0017	-0,0219
Calcitonin Activity	-1,2204	1,6064	-0,1286
17-KS Urine	0,0041	-0,0068	-0,0104
Ca/K Plasma	-1,7617	2,8499	-3,0468
Fascicular Zone Adrenals	0,0020	0,0005	0,0068
Reticular Zone Adrenals	-0,0130	-0,0356	0,0012
Adrenals Mass Index	-0,0307	0,0578	-0,0622
Constant	2,319	-7,507	0,377

На площині перших двох коренів (рис. 6.1), в котрих скондесовано 88% інформації, чітко розмежовуються лише два кластери. Локалізація членів кластера **S-Un-** в лівій (негативній) зоні осі першого кореня відображує (табл. 6.4) поєднання гіпоурикемії зі зниженим вагальним тонусом і підвищеною кальцитоніною активністю. Попри формальне невходження у дискримінантну модель (внаслідок дублювання/надмірності інформації), заслуговують на увагу в якості характерних ознак гіпоурикозурия, підвищений симпатичний тонус і рівень циркулюючих катехоламінів (маркером чого є зменшена мода ВРС). Протилежну праву (позитивну) зону осі посідають члени кластера **S+Un+**, що відображує поєднання гіперурикемії з дещо збільшеною

урикозурією і значно підвищеним вагальним тонусом та зниженою кальцитоніною активністю, а такою зниженим симпатичним тонусом і рівнем в крові катехоламінів. Члени решти двох кластерів посідають вздовж осі першого кореня проміжне положення і частково перемішуються.

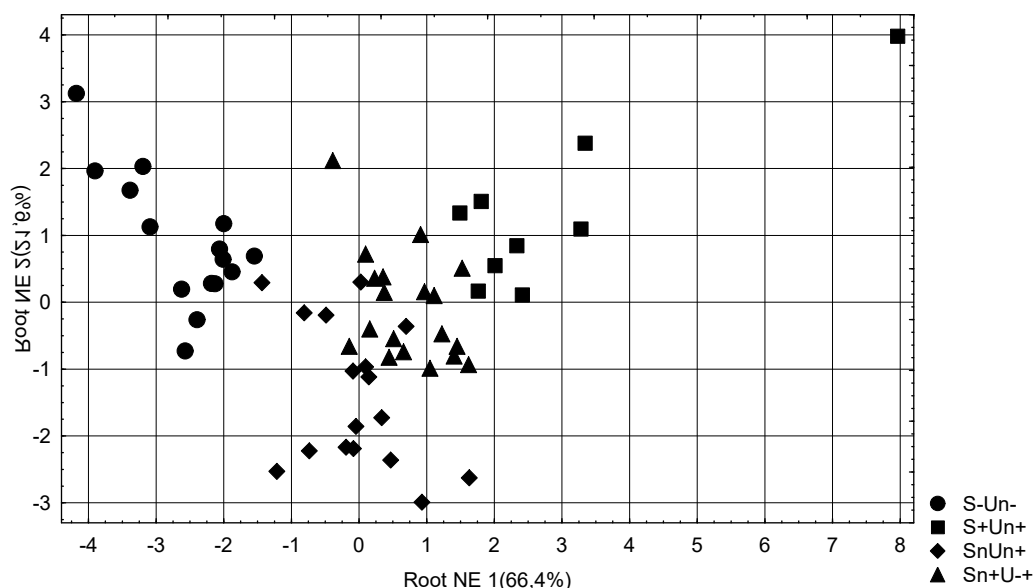


Рис. 6.1. Розсіювання індивідуальних величин першого та другого дискримінантних нейро-ендокринних коренів щурів різних кластерів

Таблиця 6.4. Кореляції між нейро-ендокринними змінними і коренями, центроїди кластерів і Z-величини кластерів

	Correlations Variables-Roots			S-Un-	SnUn+	Sn+U-+	S+Un+
Root 1(66,4%)	Root 1	Root 2	Root 3	-2,61	-0,05	+0,71	+2,93
Uricemia	,823	,366	-,0109	-1,18	-0,32	+0,59	+2,10
Uricosuria	currently not in the model			-0,45	-0,05	+0,17	+0,24
MxDMn as Vagal tone	,284	,175	,374	-0,63	-0,18	-0,34	+1,18
Moda as Humoral Channel	currently not in the model			-0,92	-0,42	-0,89	+0,71
Calcitonin Activity	-,231	,160	,097	+0,62	-0,25	-0,37	-0,47
AMo as Sympathetic tone	currently not in the model			+0,84	+0,05	+0,60	-0,77
Root 2(21,6%)	Root 1	Root 2	Root 3	+0,90	-1,41	-0,08	+1,33
Parathyroid Activity	-,175	,597	,102	+0,13	-1,08	-0,75	-0,31
(Ca/K) <sup>0,5</sup> Plasma	-,040	,315	,033	+0,17	-0,58	-0,27	+0,11
Fascicular Zone Adrenals	-,119	,120	,312	+0,49	+0,08	+0,49	+0,13
Corticosterone	-,105	-,356	,068	-0,36	+0,40	-0,47	-1,28
Root 3(12,0%)	Root 1	Root 2	Root 3	+0,18	+0,59	-1,06	+1,83
Medullary Zone Adrenals	,052	,028	-,295	-0,43	-0,50	+0,14	-0,30
17-Ketosteroides Excretion	,073	-,116	-,272	-0,11	+0,14	+0,40	+0,02
Adrenals Mass Index	-,063	,072	-,223	+0,49	+0,13	+0,49	+0,10
Testosterone	currently not in the model			+0,25	+0,85	+1,38	-0,26
Reticular Zone Adrenals	-,051	-,185	,213	+0,06	+0,58	-0,29	-0,25
Glomerular Zone Adrenals	currently not in the model			+0,07	-0,08	-0,27	+0,15
Mineralocorticoid Activity	currently not in the model			+0,50	+0,46	+0,12	+0,39
Triiodothyronine	currently not in the model			+0,46	+0,24	0,00	+0,07

Додаткове розмежування цих кластерів відбувається вздовж осі другого кореня. Як бачимо, члени кластера **SnUn+** посідають нижню зону осі (центроїд: -1,41), що відображує їх знижені паратироїдну активність і Са/К-коефіцієнт плазми в поєднанні з цілком нормальною товщиною фасцикулярної зони кори наднирників і дещо підвищеним рівнем в плазмі кортикостерону, тоді як у членів кластера **Sn+U+** (центроїд: -0,08) перші два параметри знижені в меншій мірі, фасцикулярна зона дещо потовщена, а рівень кортикостерону дещо знижений. Вздовж осі третього кореня (рис. 6.2) члени кластера **Sn+U+** посідають нижню зону (центроїд: -1,06), що відображує **максимальні** для вибірки масовий індекс наднирників, товщину їх мозкової зони і екскрецію 17-кетостероїдів в поєднанні з **мінімальною** для вибірки товщиною ретикулярної зони наднирників. Слід відзначити також не включені в модель максимальний рівень в плазмі тестостерону (секретованого наднирниками) в поєднанні з мінімальними для вибірки товщиною гломерулярної зони наднирників і мінералокортикоїдної активності, а також трийодтироніну плазми.

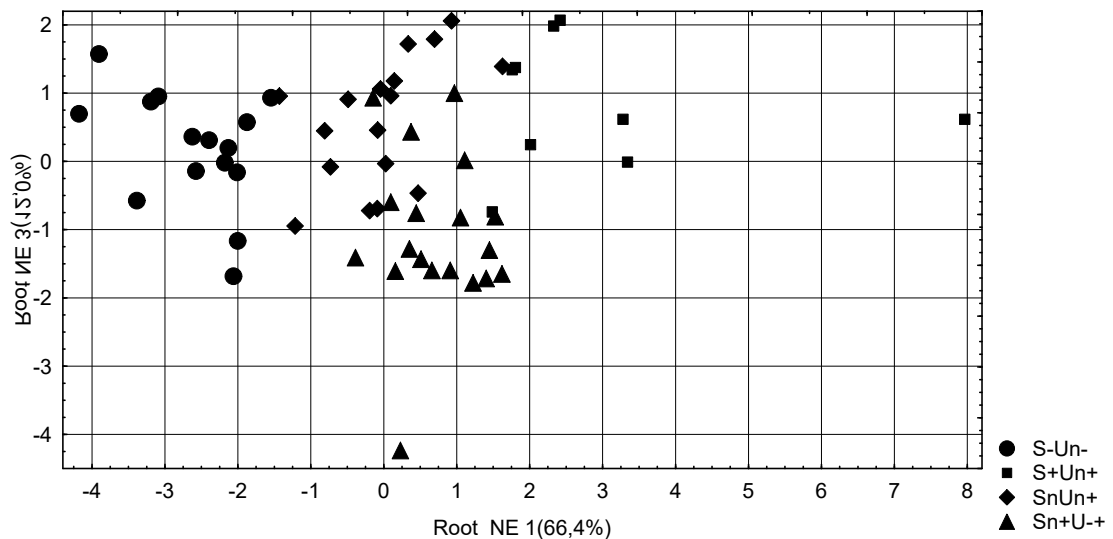


Рис. 6.2. Розсіювання індивідуальних величин першого та третього дискримінантних нейро-ендокринних коренів щурів різних кластерів

В цілому у інформаційному просторі трьох дискримінантних коренів всі чотири кластери чітко розмежовані між собою, тобто значуще відрізняються один від одного за урикемією і констеляцією 10 нейро-ендокринних

параметрів. Це розмежування документується обчисленням квадратів віддалей Mahalanobis між кластерами (табл. 6.5).

**Таблиця 6.5. Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами (над діагоналлю) та F-критерії (df=11,5) і p-рівні (під діагоналлю)**

Clusters	S-Un-	S+Un+	SnUn+	Sn+U+
S-Un-	0	31	12	14
S+Un+	13,2 10 <sup>-6</sup>	0	16	11
SnUn+	7,2 10 <sup>-6</sup>	7,2 10 <sup>-6</sup>	0	5
Sn+U+	8,5 10 <sup>-6</sup>	4,8 10 <sup>-5</sup>	3,4 0,002	0

Відібрані нейро-ендокринні змінні використані для ідентифікації приналежності того чи іншого щура до того чи іншого кластера з допомогою класифікуючих функцій (табл. 6.6).

**Таблиця 6.6. Коефіцієнти та константи класифікаційних функцій для нейро-ендокринного супроводу кластерів метаболізму сечової кислоти**

Variable	S-Un- p=,250	S+Un+ p=,150	SnUn+ p=,283	Sn+U+ p=,317
Uricemia	0,003	0,024	0,009	0,015
Parathyroid activity	11,00	6,932	4,621	4,947
Vagal tone	-0,062	0,009	-0,020	-0,059
Corticosterone	-0,001	0,005	0,010	0,001
Medullary Zone Adrenals	0,108	0,081	0,097	0,130
Calcitonine activity	33,39	27,24	26,51	27,92
17-Ketosteroides urine	0,004	0,017	0,026	0,038
Ca/K ratio plasma	72,05	61,53	59,73	67,21
Fascicular Zone Adrenals	0,053	0,069	0,060	0,051
Reticular Zone Adrenals	0,277	0,191	0,326	0,267
Adrenals Mass Index	1,970	1,784	1,733	1,889
Constant	-127,2	-119,6	-101,0	-109,4

Застосування класифікуючих функцій уможливило ретроспективну ідентифікацію кластера **S-Un-** безпомилково, а інших – з 1-3-ма помилками (табл. 6.7), у підсумку загальна точність класифікації складає 90,0%.

**Таблиця 6.7. Матриця класифікації для кластерів метаболізму сечової кислоти**

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

Clusters	Percent	S+Un+	Sn+U+	SnUn+	S-Un-
	Correct	p=,150	p=,317	p=,283	p=,250
S+Un+	88,9	<b>8</b>	<b>1</b>	0	0
Sn+U+	89,5	0	<b>17</b>	<b>2</b>	0



<b>SnUn+</b>	82,4	0	<b>2</b>	<b>14</b>	<b>1</b>
<b>S-Un-</b>	100	0	0	0	<b>15</b>
<b>Total</b>	90,0	8	20	16	16

Тепер проаналізуємо зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти, з одного боку, і нейро-ендокринними факторами адаптації – з іншого. Матриця ілюструє (табл. 6.8), що урикозурія має ширші і тісніші зв'язки, ніж урикемія. Зокрема, урикозурія корелює значуще ( $0,05 < |r| \leq 0,25$ ) позитивно з екскрецією 17-кетостероїдів і вагальним тонусом, натомість негативно – з рівнем в плазмі трийодтироніну, товщиною фасцикулярної зони кори наднирників. В регресивну модель увійшла також мода як обернена міра рівня циркулюючих катехоламінів (табл. 6.9).

**Таблиця 6.8. Матриця кореляцій між параметрами обміну сечової кислоти і нейро-ендокринними факторами адаптації**

Variable		
	Uricemia	Uricosuria
Uricemia	1,00	0,48
Uricosuria	0,48	1,00
Calcitonin activity	-0,30	-0,09
Vagal tone	0,42	0,21
Sympathetic tone	-0,29	-0,10
Humoral channel	0,28	0,19
Corticosterone	-0,21	-0,02
Testosterone	-0,05	-0,20
Glomerular ZAC	-0,02	-0,19
Fascicular ZAC	-0,23	-0,45
Triiodothyronine	-0,23	-0,47
17-Ketosteroides	0,09	0,56

**Таблиця 6.9. Регресивна модель для нейро-ендокринних факторів адаптації і урикозурії**

N=60	R=0,780; R <sup>2</sup> =0,609; Adjusted R <sup>2</sup> =0,573 F(5,5)=16,8; p<10 <sup>-5</sup>					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(54)	p-value
		<b>Intercpt</b>	<b>14,3</b>	<b>3,2</b>	<b>4,54</b>	<b>0,00003</b>
MxDMn	<b>0,339</b>	<b>0,161</b>	<b>0,0239</b>	<b>0,0114</b>	<b>2,10</b>	<b>0,04056</b>
Mode	-0,225	0,161	-0,0356	0,0255	-1,40	0,16775
Fasc ZAC	-0,208	0,111	-0,0083	0,0044	-1,88	0,06615
T3	<b>-0,318</b>	<b>0,112</b>	<b>-2,5152</b>	<b>0,8886</b>	<b>-2,83</b>	<b>0,00651</b>
17-KS	<b>0,595</b>	<b>0,087</b>	<b>0,0471</b>	<b>0,0069</b>	<b>6,85</b>	<b>0,00000</b>

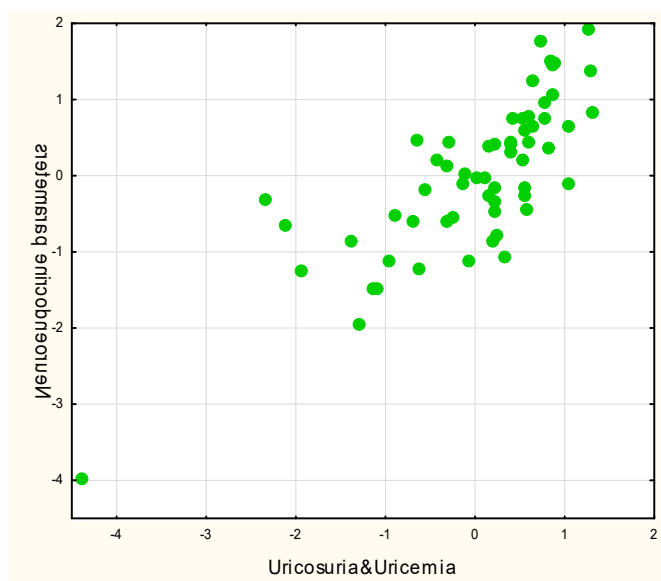
Дана констеляція нейро-ендокринних факторів адаптації детермінується урикозурією на 61%.

В регресивній моделі для урикемії після покрокового виключення залишились лише три змінні, детерміновані урикемією лише на 29% (табл. 6.10). Проте варті уваги негативно детерміновані урикемією симпатичний тонус, циркулюючі катехоламіни, фасцикулярна зона і секретований нею кортикостерон.

**Таблиця 6.10. Регресивна модель для нейро-ендокринних факторів адаптації і урикемії**

		R=0,535 ; R <sup>2</sup> =0,287 ; Adjusted R <sup>2</sup> =0,248 ; F(3,6)=7,5 ; p=0,0003				
N=60	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(56)	p-value
	Intercept		1584,77	407,70	3,89	0,0003
Calcitonin activity	-0,310	0,115	-346,72	129,23	-2,68	0,0096
Vagal tone	0,356	0,117	3,41	1,12	3,04	0,0035
Triiodothyronine	-0,197	0,119	-212,54	127,80	-1,66	0,1019

Канонічний кореляційний аналіз свідчить, що сукупний детермінуючий вплив обох параметрів обміну сечової кислоти перевершує вплив однієї урикозурії лише на 1,4% (рис. 6.3).



$R=0,789$ ;  $R^2=0,623$ ;  $\chi^2_{(12)}=69$ ;  $p<10^{-6}$ ;  $\Lambda$  Prime=0,284

Рис. 6.3. Точковий графік канонічної кореляції між урикозурією та урикемією (вісь X) і нейро-ендокринними факторами адаптації (вісь Y) самок щурів

Судячи за факторними навантаженнями (табл. 6.11), максимальній upregulation з боку сечової кислоти підлегла екскреція 17-кетостероїдів, меншою мірою – вагальний тонус, натомість downregulation підлеглі, передовсім, трийодтиронін і фасцикулярна зона адреналової кори, а також, меншою мірою, катехоламіни і кальцитонін.

**Таблиця 6.11. Факторна структура канонічних коренів сечової кислоти і нейро-ендокринних факторів адаптації**

Root	left set
Variable	R
Uricosuria	-1,000
Uricemia	-0,450

Root	right set
Variable	R
Calcitonin activity	0,106
Vagal tone	-0,252
Humoral channel	-0,227
Fascicular ZAC	0,576
Triiodothyronine	0,594
17-Ketosteroides	-0,721

## РЕЗЮМЕ

Виявлені раніше чотири варіанти-кластери обміну сечової кислоти відрізняються один від одного констеляцією 10 нейро-ендокринних факторів адаптації, які відображують стан глюкокортикоїдної, андрогенної і катехоламінової функцій наднирників, а також ВРС-маркер вагального тонусу і електролітні маркери симпато-вагального балансу та кальцитонінової і паратиринової активностей. Точність класифікації становить 90%. Урикозурія і урікемія негативно корелюють з ВРС-маркерами симпатичного тонусу і циркулюючих катехоламінів, рівнем в плазмі кортикостерону і товщиною секретуючої їх фасцикулярної зони кори наднирників, а також рівнем в плазмі трийодтироніну і Са-Р-маркером кальцитонінової активності, натомість позитивно корелюють з ВРС-маркером вагального тонусу і екскрецією з сечею 17-кетостероїдів. Міра детермінації сечовою кислотою нейро-ендокринних факторів адаптації становить 62%.

## РОЗДІЛ 7

### ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ ЕЛЕКТРОЛІТІВ І АЗОТИСТИХ МЕТАБОЛІТІВ ЗА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ЩУРІВ

В даному розділі будуть виявлені параметри метаболізму, за сукупністю яких кластери обміну сечової кислоти відрізняються один від одного. Процедура дискримінантного аналізу включила у модель, на додаток до урикемії, 10 змінних, характерних для чотирьох кластерів (табл. 7.1 і 7.2). Вони репрезентують концентрацію глюкози, сечовини, фосфатів, магнію і калію в плазмі, а останнього і в еритроцитах, а також екскрецію креатиніну, сечовини, фосфатів і кальцію з сечею. Інші зареєстровані параметри метаболізму, передовсім урикозурія і осмоляльність сечі, а також екскреція натрію, хлориду, магнію і фосфатів та рівень в плазмі креатиніну, кальцію, хлориду і натрію та останнього – в еритроцитах, виявились поза дискримінантною моделлю.

**Таблиця 7.1. Підсумок покрокового аналізу метаболічних змінних, ранжованих за критерієм  $\Lambda$**

Variable	F to enter	p-value	Lambda	F-value	p-value
Uricemia	45,6	0,000000	0,290	45,6	0,000000
Magnesium Plasma	9,9	0,000026	0,189	23,9	0,000000
Phosphates Plasma	5,6	0,002132	0,144	17,8	0,000000
Phosphates Excretion	5,1	0,003749	0,112	15,1	0,000000
Potassium Plasma	4,3	0,008442	0,090	13,4	0,000000
Urea Plasma	3,5	0,021897	0,074	12,1	0,000000
Potassium Erythrocytes	2,7	0,055483	0,064	11,0	0,000000
Creatinine Excretion	1,7	0,173862	0,058	9,9	0,000000
Glucose Plasma	1,2	0,330486	0,054	9,0	0,000000
Urea Excretion	1,1	0,349804	0,050	8,2	0,000000
Calcium Excretion	1,2	0,308472	0,047	7,6	0,000000

## Таблиця 7.2. Підсумок аналізу дискримінантних функцій для метаболічних змінних, ранжованих за структурним коефіцієнтом

Step 11, N of vars in model: 11; Grouping: 4 grps

Wilks' Lambda: 0,0466; approx.  $F_{(33)}=7,6$ ;  $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Clusters of Uric acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					Norm (10)
	S+ Un+ (9)	Sn+ U± (19)	Sn Un+ (17)	S- Un- (15)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-remove	p-level	Tolerance	
Uricemia, μM/L	1379	865	554	259	0,154	0,302	35,4	10 <sup>-6</sup>	0,840	662
Creatinine Excretion μM/100 g•24h	11,9	12,6	12,6	8,6	0,052	0,903	1,65	0,190	0,460	8,7
Potassium Erythrocytes, mM/L	89,6	87,3	86,2	85,0	0,055	0,847	2,77	0,052	0,771	87,0
Glucose Plasma, mM/L	5,63	5,27	5,29	5,28	0,050	0,926	1,22	0,314	0,889	4,95
Urea Plasma, mM/L	5,29	8,76	9,29	9,39	0,056	0,824	3,27	0,029	0,656	7,42
Magnesium Plasma, mM/L	0,84	0,78	1,27	0,45	0,067	0,690	6,88	0,001	0,809	0,88
Phosphates Plasma, mM/L	0,84	1,11	1,19	0,46	0,078	0,596	10,4	10 <sup>-4</sup>	0,630	0,72
Calcium Excretion, μM/100 g•24h	2,60	4,17	4,27	2,89	0,050	0,926	1,23	0,308	0,275	2,90
Potassium Plasma, mM/L	3,63	3,37	3,87	3,25	0,061	0,767	4,66	0,006	0,642	4,23
Phosphates Excretion, μM/100 g•24h	9,0	12,7	10,4	9,3	0,052	0,895	1,80	0,160	0,229	9,4
Urea Excretion μM/100 g•24h	231	264	224	144	0,054	0,865	2,39	0,081	0,151	169
Variables currently not in the model	S+ Un+ (9)	Sn+ U± (19)	Sn Un+ (17)	S- Un- (15)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance	Norm (10)
Uricosuria, μM/100 g•24h	7,00	6,63	5,46	3,31	0,047	0,999	0,01	0,999	0,478	5,72
Osmolality Urine, mOsm/L	611	550	523	530	0,046	0,986	0,21	0,889	0,729	559
Sodium Excretion, μM/100 g•24h	201	184	149	118	0,046	0,996	0,07	0,977	0,517	135
Chloride Excretion, μM/100 g•24h	213	190	136	154	0,046	0,984	0,24	0,867	0,692	144
Creatinine Plasma, μM/L	50	81	97	81	0,044	0,942	0,92	0,439	0,219	73
Potassium Excretion, μM/100 g•24h	193	214	182	185	0,044	0,950	0,79	0,503	0,283	189
Magnesium Excretion, μM/100 g•24h	2,81	3,62	4,56	5,02	0,046	0,989	0,17	0,915	0,557	3,30
Sodium Erythrocytes, mM/L	23,1	23,6	23,1	20,4	0,045	0,969	0,47	0,703	0,588	22,0
Sodium Plasma, mM/L	129,4	128,7	130,8	127,4	0,046	0,978	0,33	0,802	0,746	128,6
Calcium Plasma, mM/L	2,92	2,69	2,41	2,78	0,044	0,943	0,91	0,445	0,783	3,35
Chloride Plasma, mM/L	93,8	92,0	94,8	90,7	0,045	0,958	0,65	0,587	0,639	94,3

Розпізнавальна інформація, що міститься у 11 дискримінантних змінних, сконденсована в трьох коренях. Перший корінь містить 71,9% дискримінантних можливостей ( $r^*=0,915$ ; Wilks'  $\Lambda=0,047$ ;  $\chi^2_{(33)}=158$ ;  $p<10^{-6}$ ), другий - 24,0% ( $r^*=0,795$ ; Wilks'  $\Lambda=0,286$ ;  $\chi^2_{(20)}=65$ ;  $p=10^{-6}$ ), а третій – лише 4,1% і до того ж незначущий ( $r^*=0,474$ ; Wilks'  $\Lambda=0,775$ ;  $\chi^2_{(9)}=13$ ;  $p=0,158$ ).

Далі на основі коефіцієнтів, приведених в табл. 7.3, були обчислені індивідуальні значення коренів з наступною візуалізацією членів кластерів у їх інформаційному полі.

**Таблиця 7.3. Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константи для дискримінантних метаболічних змінних**

Variable	Standardized Coefficients		
	Root 1	Root 2	Root 3
Uricemia	-0,975	-0,230	0,094
Magnesium Plasma	-0,267	0,589	-0,682
Phosphates Plasma	-0,539	0,711	0,593
Phosphates Excretion	0,078	0,117	1,408
Potassium Plasma	-0,447	0,548	0,167
Urea Plasma	0,162	0,624	0,042
Potassium Erythrocytes	-0,386	-0,333	0,127
Creatinine Excretion	-0,099	0,359	-0,736
Glucose Plasma	-0,147	-0,320	0,002
Urea Excretion	-0,963	-0,206	-0,629
Calcium Excretion	0,527	0,159	0,310

Variable	Raw Coefficients		
	Root 1	Root 2	Root 3
Uricemia	-0,0040	-0,0010	0,0004
Magnesium Plasma	-0,6112	1,3477	-1,5617
Phosphates Plasma	-1,2330	1,6275	1,3584
Phosphates Excretion	0,0149	0,0223	0,2690
Potassium Plasma	-0,5778	0,7096	0,2156
Urea Plasma	0,0577	0,2219	0,0150
Potassium Erythrocytes	-0,0617	-0,0532	0,0202
Creatinine Excretion	-0,0214	0,0774	-0,1585
Glucose Plasma	-0,1864	-0,4069	0,0028
Urea Excretion	-0,0056	-0,0012	-0,0036
Calcium Excretion	0,2278	0,0689	0,1339
Constant	12,9270	-0,7885	-3,6300

В табл. 7.4 метаболічні параметри згруповані і ранжовані за їх структурними коефіцієнтами, при цьому разом з дискримінантними

розглядаються також змінні, які не потрапили у модель, але все ж несуть розпізнавальну інформацію.

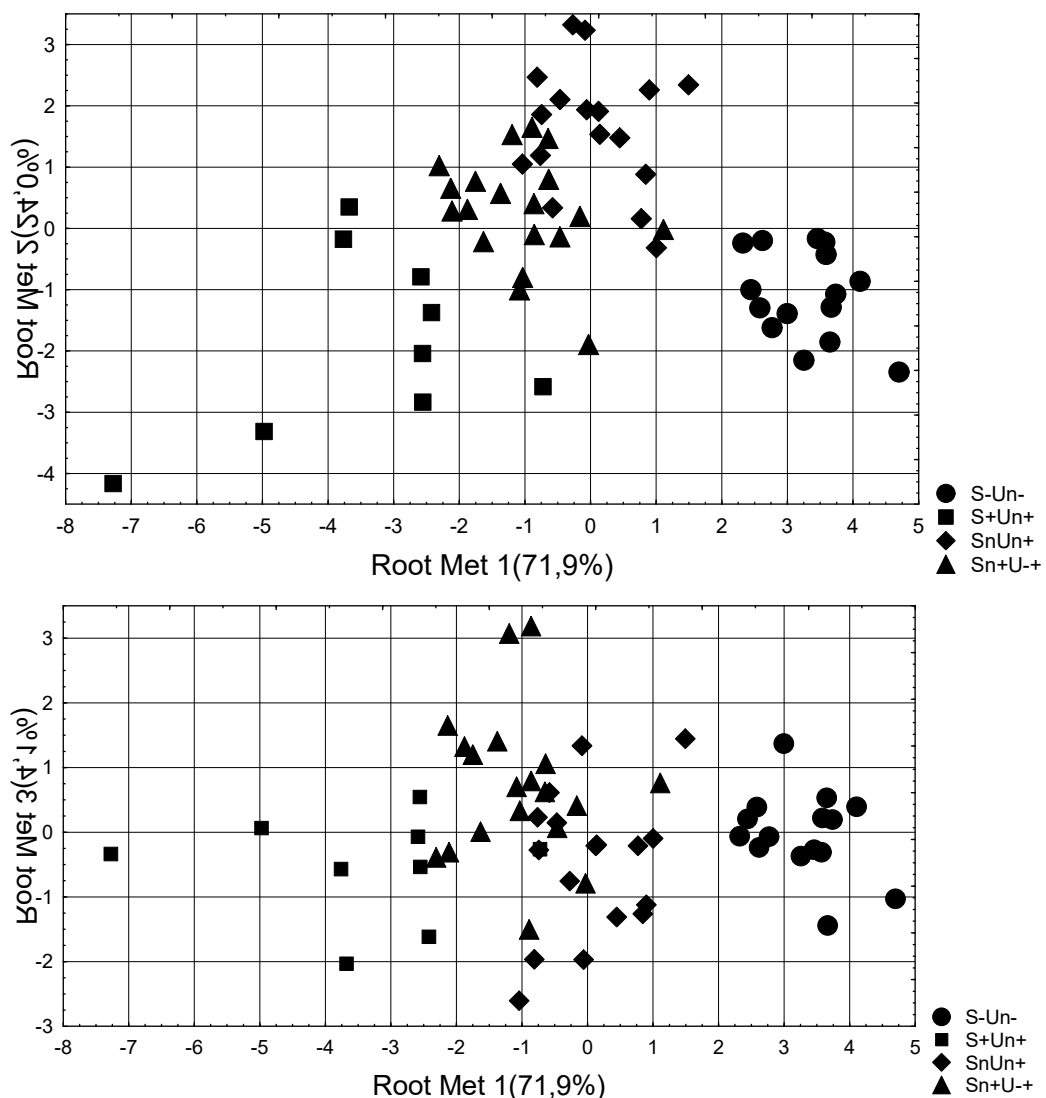
**Таблиця 7.4. Кореляції між метаболічними змінними і коренями, центроїди кластерів і Z-величини кластерів**

	Correlations Variables-Roots			S+Un+	Sn+U-+	SnUn+	S-Un-
<b>Root 1(71,9%)</b>	Root 1	Root 2	Root 3	<b>-3,39</b>	<b>-1,05</b>	<b>+0,06</b>	<b>+3,30</b>
<b>Uricemia</b>	<b>-,663</b>	-,325	,101	<b>+2,10</b>	+0,59	-0,32	<b>-1,18</b>
<b>Uricosuria</b>	currently not in the model			<b>+0,24</b>	+0,17	-0,05	<b>-0,45</b>
<b>Creatinine Excretion</b>	<b>-,133</b>	,168	,077	<b>+0,74</b>	+0,90	+0,88	<b>-0,03</b>
<b>Potassium Erythrocytes</b>	<b>-,102</b>	-,057	-,006	<b>+0,38</b>	+0,04	-0,12	<b>-0,29</b>
<b>Glucose Plasma</b>	<b>-,047</b>	-,077	-,150	<b>+0,62</b>	+0,29	+0,31	<b>+0,30</b>
<b>Sodium Erythrocytes</b>	currently not in the model			<b>+0,23</b>	+0,35	+0,24	<b>-0,37</b>
<b>Sodium Excretion</b>	currently not in the model			<b>+0,79</b>	+0,59	+0,17	<b>-0,19</b>
<b>Chloride Excretion</b>	currently not in the model			<b>+0,70</b>	+0,47	-0,09	<b>+0,10</b>
<b>Osmolality Urine</b>	currently not in the model			<b>+0,37</b>	-0,06	-0,26	<b>-0,21</b>
<b>Urea Plasma</b>	<b>,170</b>	,235	,262	<b>-1,24</b>	+0,78	+1,09	<b>+1,15</b>
<b>Magnesium Excretion</b>	currently not in the model			<b>-0,24</b>	+0,15	+0,61	<b>+0,83</b>
<b>Root 2(24,0%)</b>	Root 1	Root 2	Root 3	-1,88	+0,28	<b>+1,63</b>	-1,08
<b>Magnesium Plasma</b>	-,142	<b>,426</b>	-,585	-0,07	-0,17	<b>+0,64</b>	-0,72
<b>Phosphates Plasma</b>	-,193	<b>,411</b>	,132	+0,28	+0,85	<b>+1,02</b>	-0,57
<b>Calcium Excretion</b>	-,023	<b>,225</b>	,195	-0,20	+0,83	<b>+0,90</b>	-0,01
<b>Potassium Plasma</b>	-,094	<b>,183</b>	-,017	-0,85	-0,69	<b>-0,51</b>	-1,39
<b>Creatinine Plasma</b>	currently not in the model			-0,93	+0,35	<b>+1,02</b>	+0,34
<b>Sodium Plasma</b>	currently not in the model			+0,16	+0,02	<b>+0,43</b>	-0,23
<b>Chloride Plasma</b>	currently not in the model			-0,08	-0,33	<b>+0,07</b>	-0,50
<b>Calcium Plasma</b>	currently not in the model			-0,42	-0,65	<b>-0,92</b>	-0,56
<b>Root 3(4,1%)</b>	Root 1	Root 2	Root 3	-0,53	<b>+0,71</b>	-0,48	-0,03
<b>Phosphates Excretion</b>	-,038	,108	<b>,446</b>	-0,06	<b>+0,52</b>	+0,16	-0,02
<b>Urea Excretion</b>	-,101	,085	<b>,199</b>	+0,46	<b>+0,71</b>	+0,41	-0,19
<b>Potassium Excretion</b>	currently not in the model			+0,03	<b>+0,21</b>	-0,05	-0,03

Рис. 7.1 демонструє, що крайню ліву зону осі першого кореня посідають члени кластера **S+Un+**. Така локалізація відображує поєднання гіперурикемії з підвищеними (і максимальними для вибірки) рівнями екскреції креатиніну, калійгистії еритроцитів і глікемії та зниженим рівнем в плазмі сечовини. Варти уваги максимальні для вибірки нормальні рівні урикозурії, натрійгистії еритроцитів і осмоляльності сечі та підвищені рівні натрійурії і хлоридурії, натомість мінімальна нормальна магнійурія. Протилежну полярну позицію займають члени кластера **S-Un-**, котрі характеризуються поєднанням гіпоурикемії зі зниженим вмістом в еритроцитах калію, нормальними, але мінімальними для вибірки урикозурією, креатинінурією і глікемією, натомість максимально підвищеними рівнями сечовини в плазмі і магнійурії.

Члени інших двох кластерів займають вздовж осі першого радикалу проміжну позицію і частково переміщуються. Переміщування має місце і

вздовж осі другого радикалу, але меншою мірою. При цьому члени кластера **SnUn+** характеризуються максимально підвищеними рівнями магнійемії, фосфатемії і кальційурії (а також екстремодельними креатинінемії і натрійемії) в поєднанні з мінімально зниженою калійемією (а також максимально зниженою кальційемією). Додаткове нечітке розмежування цих кластерів відбувається вздовж осі третього радикалу, за рахунок максимально збільшеної екскреції фосфатів і сечовини (а також калію) у членів кластера **Sn+U-+**.



**Рис. 7.1. Розсіювання індивідуальних величин першого і другого (зверху) та першого і третього (знизу) дискримінантних метаболічних коренів шурів різних кластерів**

Попри візуальне перемішування, у інформаційному просторі трьох дискримінантних коренів два останні кластери розмежовані між собою статистично значуще, що підтверджується обчисленням квадратів віддалей



Mahalanobis між ними, не кажучи вже про навіть візуально чітке розмежування перших двох кластерів (табл. 7.5).

**Таблиця 7.5. Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами (над діагоналлю) та F-критерії (df=11,5) і p-рівні (під діагоналлю)**

Clusters	S-Un-	S+Un+	SnUn+	Sn+U+
S-Un-	0	46	18	21
S+Un+	19,2 10 <sup>-6</sup>	0	24	12
SnUn+	10,7 10 <sup>-6</sup>	10,6 10 <sup>-6</sup>	0	5
Sn+U+	13,3 10 <sup>-6</sup>	3,6 10 <sup>-4</sup>	3,0 0,005	0

Застосування класифікуючих функцій (табл. 7.7) уможливило ретроспективну ідентифікацію перших двох кластерів безпомилково, а інших двох – з 1 і 2-ма помилками, що дає загальну точність 95,0% (табл. 7.7).

**Таблиця 7.6. Коефіцієнти та константи класифікаційних функцій для метаболічного супроводу кластерів обміну сечової кислоти**

Variable	S-Un-	S+Un+	SnUn+	Sn+U+
	p=,250	p=,150	p=,283	p=,317
Uricemia	0,032	0,060	0,043	0,049
Magnesium Plasma	0,443	4,229	6,779	3,770
Phosphates Plasma	15,39	21,65	23,18	23,98
Phosphates Excretion	1,478	1,226	1,369	1,644
Potassium Plasma	11,63	14,81	15,32	15,27
Urea Plasma	0,059	-0,512	0,466	0,122
Potassium Erythrocytes	2,858	3,304	2,905	3,069
Creatinine Excretion	-1,476	-1,316	-1,126	-1,396
Glucose Plasma	11,99	13,56	11,49	12,25
Urea Excretion	0,044	0,084	0,060	0,064
Calcium Excretion	-1,650	-3,296	-2,263	-2,446
Constant	-182,7	-268,9	-220,4	-237,3

**Таблиця 7.7. Матриця класифікації для кластерів метаболізму сечової кислоти**

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

Clusters	Percent Correct	S+Un+	Sn+U+	SnUn+	S-Un-
		p=,150	p=,317	p=,283	p=,250
S+Un+	100	9	0	0	0
Sn+U+	94,7	0	18	1	0
SnUn+	88,2	0	2	15	0
S-Un-	100	0	0	0	15
Total	95,0	9	20	16	15

На останньому етапі проаналізуємо зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти і електролітно-азотистого обміну.

Кореляційна матриця свідчить, що урикемія значуще пов'язана з рівнями в плазмі сечовини і креатиніну та магнійурією (табл. 7.8). Однак при побудові регресивної моделі шляхом покрокового виключення програма залишила в моделі креатинінурію, виключивши креатинінемію. У підсумку міра детермінації склала 26% (табл. 7.9).

**Таблиця 7.8. Матриця кореляцій між параметрами обміну сечової кислоти і електролітно-азотистого обміну**

Variable	Uricemia	Uricosuria
	CrE	0,15
Diur	0,09	0,54
CrP	-0,28	0,13
KE	0,09	0,46
MgE	-0,30	-0,06
CaE	-0,03	0,33
PE	0,02	0,50
UreaE	0,12	0,35
UreaP	-0,31	0,06
KP	0,05	0,20

**Таблиця 7.9. Регресивна модель для метаболічних параметрів і урикемії**

N=60	R=0,509; R <sup>2</sup> =0,259; Adjusted R <sup>2</sup> =0,219; F(3,6)=6,5; p=0,0007					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(56)	p-value
Intercpt			926,31	179,17	5,17	0,000003
Cr E	0,353	0,127	31,84	11,41	2,79	0,007176
Mg E	-0,394	0,128	-60,43	19,55	-3,09	0,003108
Urea P	-0,282	0,117	-39,98	16,62	-2,41	0,019495

Натомість зв'язки урикозурії численніші і міцніші. Спадаючий ряд складають: добовий діурез, екскреція з сечею фосфатів, калію, креатиніну, сечовини і кальцію. Цікаво, що при покроковому виключенні два останні параметри не увійшли у регресивну модель, тоді як у ній виявилась калійемія. Міра детермінації перелічених параметрів з боку урикозурії становить 39% (табл. 7.10).

**Таблиця 7.10. Регресивна модель для метаболічних параметрів і урикозурії**

N=60	R=0,621; R <sup>2</sup> =0,386; Adjusted R <sup>2</sup> =0,329 F(5,5)=6,8; p=0,00006					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(54)	p-value
Intercept			-0,071	1,853	-0,04	0,969
Cr Excr	-0,404	0,238	-0,268	0,158	-1,70	0,096
Diuresis	<b>1,023</b>	<b>0,452</b>	<b>4,301</b>	<b>1,900</b>	<b>2,26</b>	<b>0,028</b>
K Excr	<b>0,338</b>	<b>0,144</b>	<b>0,011</b>	<b>0,005</b>	<b>2,34</b>	<b>0,023</b>
P Excr	-0,388	0,350	-0,234	0,211	-1,11	0,272
K Plasma	0,123	0,111	0,496	0,450	1,10	0,275

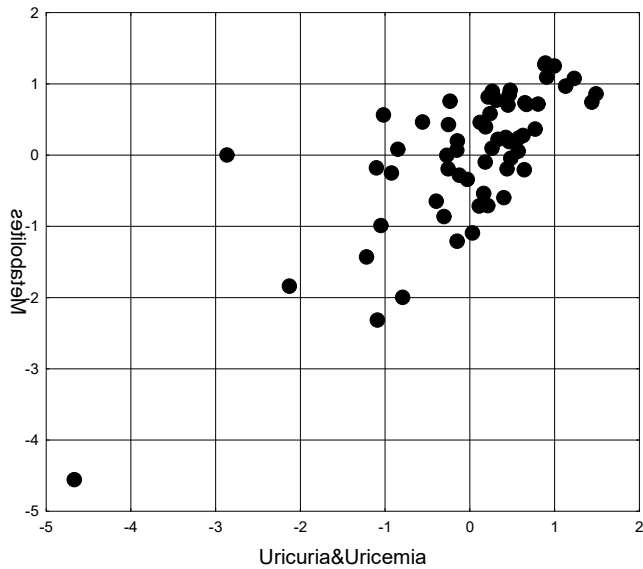
За підсумком канонічного кореляційного аналізу сукупний детермінуючий вплив параметрів обміну сечової кислоти (за значної переваги урикозурії над урикемією) на констеляцію параметрів електролітного і азотистого обмінів сягає 56% (рис. 7.3).

Факторні навантаження на метаболічний канонічний корінь свідчать, що максимальній позитивній детермінації підлеглі діурез і екскреція фосфатів та калію, меншою мірою детермінуються екскреція кальцію, креатиніну і сечовини, ще меншою – рівні креатиніну, сечовини і калію в плазмі, а мінімальній детермінації підлегла магнійурія.

**Таблиця 7.11. Факторна структура канонічних коренів сечової кислоти і нейро-ендокринних факторів адаптації**

left set	
Variable	R
Uricosuria	-0,910
Uricemia	-0,070

right set	
Variable	R
Creatinine Excretion	-0,490
Diuresis	-0,765
Creatinine Plasma	-0,373
Potassium Excretion	-0,639
Magnesium Excretion	-0,098
Calcium Excretion	-0,519
Phosphates Excretion	-0,745
Urea Excretion	-0,460
Urea Plasma	-0,289
Potassium Plasma	-0,278



$$R=0,751; R^2=0,563; \chi^2_{(20)}=65; p<10^{-6}; \Lambda \text{ Prime}=0,292$$

Рис. 7.3. Точковий графік канонічної кореляції між урикозурією та урикемією (вісь X) і метаболічними параметрами (вісь Y) самок щурів

## РЕЗЮМЕ

Виявлено 10 метаболічних параметрів, характерних для чотирьох варіантів обміну сечової кислоти: концентрація глюкози, сечовини, фосфатів, магнію і калію в плазмі, а останнього і в еритроцитах, а також екскреція креатиніну, сечовини, фосфатів і кальцію з сечею. Точність дискримінації кластерів за сукупністю даної метаболічної констеляції разом з урикемією становить 95%. Сукупний детермінуючий вплив параметрів обміну сечової кислоти (за значної переваги урикозурії над урикемією) на констеляцію метаболічних параметрів становить 56%. Максимальній позитивній детермінації з боку сечової кислоти підлеглі діурез і екскреція фосфатів та калію, меншою мірою детермінуються екскреція кальцію, креатиніну і сечовини, ще меншою – рівні креатиніну, сечовини і калію в плазмі, а мінімальній детермінації підлегла магнійурія.

## РОЗДІЛ 8

### ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ І ЕЛЕКТРОЛІТНО-АЗОТИСТОГО ОБМІНУ ЗА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ЩУРІВ

Мета даного розділу – з'ясувати, які саме параметри **тотального** інформаційного поля відображують специфіку кількісно-якісних кластерів обміну сечової кислоти. Дискримінантним аналізом у модель включено 30 розпізнавальних параметрів (табл. 8.1 і 8.2). Окрім, за визначенням, **урикемії** і **урикозурії**, вони репрезентують **нейро-ендокринну** (6) і **імунову** (11) системи та **електроліти** (9) і **азотисті** (2) метаболіти крові і сечі.

Розпізнавальна інформація, що міститься у 30 дискримінантних змінних, сконденсована в трьох коренях. Перший корінь містить 56,0% дискримінантних можливостей ( $r^*=0,963$ ; Wilks'  $\Lambda=0,0021$ ;  $\chi^2_{(90)}=260$ ;  $p<10^{-6}$ ), другий - 25,6% ( $r^*=0,924$ ; Wilks'  $\Lambda=0,0282$ ;  $\chi^2_{(58)}=150$ ;  $p<10^{-3}$ ), а третій - 18,4% ( $r^*=0,899$ ; Wilks'  $\Lambda=0,1925$ ;  $\chi^2_{(28)}=69$ ;  $p<10^{-4}$ ).

Обчислення величин дискримінантних коренів для кожної тварини як суми добутків нестандартизованих коефіцієнтів на індивідуальні величини дискримінантних змінних разом із константою (табл. 8.3) уможливають візуалізацію кожного щура у інформаційному просторі коренів (рис. 8.1).

**Таблиця 8.1. Підсумок покрокового аналізу параметрів НЕІК і метаболізму, ранжованих за критерієм  $\Lambda$**

Variable enter	F to enter	p-value	Lambda	F-value	p-value
	Uricemia	45,6	10 <sup>-6</sup>	0,290	45,6
Parathyroid Activity	10,2	10 <sup>-4</sup>	0,187	24,1	0,000000
Magnesium Plasma	5,61	0,002	0,142	18,0	0,000000
Macrophages Thymus	4,05	0,012	0,116	14,7	0,000000
Creatinine Excretion	4,62	0,006	0,091	13,2	0,000000
MxDMn as Vagal tone	3,43	0,024	0,076	12,0	0,000000
0 Lymphocytes Blood	3,31	0,027	0,063	11,1	0,000000
Phosphates Excretion	2,80	0,050	0,054	10,3	0,000000
Macrophages Spleen	2,50	0,071	0,047	9,7	0,000000
T helper Lymphocytes	2,71	0,056	0,040	9,2	0,000000
Urea Plasma	2,32	0,088	0,035	8,8	0,000000
Potassium Erythrocytes	1,86	0,149	0,031	8,3	0,000000
Phosphates Plasma	1,93	0,139	0,027	8,0	0,000000
Potassium Plasma	3,01	0,041	0,023	7,9	0,000000
B Lymphocytes Blood	1,80	0,163	0,020	7,6	0,000000
Entropy Splenocytogram	1,63	0,198	0,018	7,3	0,000000
17-Ketosteroides Excretion	1,80	0,162	0,016	7,1	0,000000
Corticosterone	1,53	0,222	0,014	6,9	0,000000
(Ca/K) <sup>0,5</sup> Plasma	1,49	0,232	0,013	6,7	0,000000
Calcium Excretion	1,92	0,144	0,011	6,6	0,000000
Leukocytes Blood	1,41	0,255	0,010	6,4	0,000000
Plasmocytes Thymus	1,91	0,146	0,008	6,3	0,000000
Microphages Spleen	1,70	0,185	0,007	6,2	0,000000
Spleen Mass Index	1,43	0,251	0,006	6,1	0,000000
Mineralocorticoid Activity	1,75	0,177	0,006	6,0	0,000000
Sodium Excretion	4,10	0,015	0,004	6,4	0,000000
Lymphoblastes Thymus	2,04	0,129	0,003	6,4	0,000000
Uricosuria	1,89	0,153	0,003	6,4	0,000000
Chloride Plasma	1,27	0,305	0,002	6,3	0,000000
Sodium Plasma	1,62	0,208	0,002	6,3	0,000000

**Таблиця 8.2. Підсумок аналізу дискримінантних функцій для параметрів НЕІК і метаболізму, ранжованих за структурним коефіцієнтом**

Step 30, N of vars in model: 30; Grouping: 4 grps  
Wilks' Lambda: 0,00205; approx.  $F_{(91)}=6,3$ ;  $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Clusters of Uric acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					
	S-Un- (15)	Sn+ U± (19)	Sn Un+ (17)	S+ Un+ (9)	Wilks' $\Lambda$	Partial $\Lambda$	F-remove	p-level	Tolerance	Norm (10)
Uricemia, $\mu\text{M/L}$	259	865	554	1379	0,007	0,290	22,0	10 <sup>-6</sup>	0,380	662
Uricosuria, $\mu\text{M}/100\text{g}\cdot\text{d}$	3,31	6,63	5,46	7,00	0,002	0,838	1,74	0,182	0,236	5,72
MxDMn HRV, msec	26	39	45	101	0,003	0,753	2,96	0,050	0,219	53
0- Lymphocytes, %	15,5	22,8	21,8	23,1	0,002	0,748	3,03	0,047	0,430	22,2
K Erythrocyt, mM/L	85,0	87,3	86,2	89,6	0,002	0,826	1,89	0,155	0,439	87,0
Na Excr, $\mu\text{M}/100\text{g}\cdot\text{d}$	118	184	149	201	0,003	0,620	5,52	0,004	0,104	135

Urea Plasma, mM/L	9,39	8,76	9,29	5,29	0,003	0,690	4,04	0,017	0,255	7,42
Plasmocytes Thym, %	2,40	1,83	1,88	1,67	0,002	0,748	3,03	0,046	0,414	1,80
Macrophages Thy, %	3,07	3,56	2,88	2,11	0,003	0,714	3,61	0,026	0,347	2,70
Macrophages Spleen,%	7,87	9,11	8,18	7,89	0,002	0,925	0,73	0,544	0,204	7,90
Phosph E, μM/100 g·d	9,3	12,7	10,4	9,0	0,003	0,720	3,49	0,029	0,061	9,4
17-KS, nM/100g·24h	55	83	69	62	0,002	0,886	1,16	0,344	0,067	61
Creatin E, μM/100g·d	8,6	12,6	12,6	11,9	0,002	0,863	1,43	0,257	0,115	8,7
T helper Lymphoc, %	30,5	32,0	31,3	28,4	0,003	0,665	4,54	0,010	0,419	31,5
Entropy Splenocytogr	0,752	0,761	0,751	0,741	0,003	0,716	3,57	0,027	0,389	0,753
Microphag Spleen, %	13,8	11,8	13,1	13,9	0,003	0,635	5,16	0,006	0,352	13,0
B Lymphocytes, %	16,3	15,1	16,4	16,3	0,003	0,592	6,20	0,002	0,324	16,0
Mineralocort Activity	3,12	2,83	3,09	3,03	0,004	0,490	9,36	10 <sup>-4</sup>	0,081	2,73
Mg Plasma, mM/L	0,45	0,78	1,27	0,84	0,003	0,677	4,29	0,013	0,360	0,88
Phosphat Plas, mM/L	0,46	1,11	1,19	0,84	0,002	0,827	1,89	0,155	0,105	0,72
Corticosterone, nM/L	437	422	532	321	0,003	0,677	4,28	0,013	0,225	482
Spleen MI, μg/g BM	264	287	321	304	0,003	0,793	2,35	0,095	0,403	312
Ca Excr, μM/100 g·d	2,89	4,17	4,27	2,60	0,002	0,864	1,42	0,259	0,151	2,90
K Plasma, mM/L	3,25	3,37	3,87	3,63	0,002	0,834	1,79	0,172	0,208	4,23
Na Plasma, mM/L	127,4	128,7	130,8	129,4	0,002	0,848	1,63	0,208	0,042	128,6
Cl Plasma, mM/L	90,7	92,0	94,8	93,8	0,003	0,802	2,22	0,109	0,036	94,3
Lymphoblasts Thy, %	7,27	7,06	7,41	6,67	0,002	0,861	1,45	0,251	0,443	7,40
Leukocytes Blood,G/L	11,35	11,40	11,98	11,56	0,002	0,843	1,68	0,195	0,425	12,68
Parathyroid Activity	2,15	1,71	1,55	1,93	0,002	0,866	1,39	0,267	0,077	2,08
(Cap/Kp) <sup>0.5</sup> as S/V bal	0,92	0,85	0,79	0,91	0,002	0,872	1,32	0,289	0,125	0,89

Таблиця 8.3. Стандартизовані і нестандартизовані коефіцієнти і константи для параметрів НЕІК і метаболізму, включених у дискримінантну модель

Variables	Coefficients			Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Uricemia	1,303	0,429	-0,408	0,0054	0,0018	-0,0017			
Parathyroid Activity	-0,690	-0,101	1,262	-2,055	-0,299	3,756			
Magnesium Plasma	0,080	0,415	0,959	0,184	0,950	2,195			
Macrophages Thymus	-0,716	0,271	-0,597	-0,679	0,256	-0,566			
MxDMn as Vagal tone	0,796	-0,778	0,171	0,0201	-0,0197	0,0043			
0 Lymphocytes Blood	0,648	0,434	0,208	0,094	0,063	0,030			
Phosphates Excretion	0,335	2,273	-0,243	0,064	0,434	-0,047			
Macrophages Spleen	-0,212	0,456	-0,429	-0,121	0,261	-0,245			
T helper Lymphocytes	-0,505	0,755	0,310	-0,140	0,209	0,086			
Urea Plasma	-0,785	0,622	0,626	-0,279	0,221	0,223			
Potassium Erythrocytes	-0,053	0,363	-0,589	-0,0085	0,0580	-0,0941			
Phosphates Plasma	-0,141	0,084	1,422	-0,322	0,193	3,255			
Potassium Plasma	0,537	0,057	0,811	0,694	0,074	1,049			
B Lymphocytes Blood	0,703	-0,819	0,533	0,223	-0,259	0,169			
Entropy Splenocytogram	-0,212	0,495	-0,770	-9,673	22,53	-35,07			
17-Ketosteroides Excretion	0,215	-1,362	-0,327	0,0054	-0,0341	-0,0082			
Creatinine Excretion	0,452	0,415	1,026	0,097	0,089	0,221			
Corticosterone	0,723	-0,968	0,432	0,0044	-0,0058	0,0026			
(Ca/K) <sup>0.5</sup> Plasma	0,111	-0,371	-1,052	0,683	-2,277	-6,449			
Calcium Excretion	-0,280	-0,526	0,855	-0,121	-0,227	0,370			
Leukocytes Blood	0,512	0,316	0,229	0,1095	0,0676	0,0490			
Plasmocytes Thymus	-0,017	-0,834	0,138	-0,022	-1,042	0,172			
Microphages Spleen	0,499	-0,880	0,420	0,262	-0,462	0,220			
Spleen Mass Index	0,459	-0,551	0,272	0,0071	-0,0085	0,0042			
Mineralocorticoid Activity	1,473	-2,235	-0,045	1,534	-2,328	-0,047			
Sodium Excretion	1,047	-1,758	-0,069	0,0061	-0,0102	-0,0004			
Lymphoblastes Thymus	-0,309	0,442	0,267	-0,315	0,451	0,272			
Uricosuria	-0,697	0,436	-0,301	-0,236	0,148	-0,102			
Chloride Plasma	0,696	-0,993	-2,268	0,110	-0,157	-0,358			

<b>Sodium Plasma</b>	-0,450	0,560	1,991	-0,083	0,103	0,367
			<b>Constants</b>	-3,586	-13,865	-2,813
			<b>Eigenvalues</b>	12,73	5,824	4,194
			<b>Cumulative Proportio</b>	0,560	0,816	1

Табл. 8.4 демонструє, що характерними рисами кластера **S-Un** є поєднання помірної гіпоурикемії і нижньопограничної урикозурії зі зниженими вагальним тонусом і рівнем в крові 0-лімфоцитів, нижньопограничною калійгістією та нормальним, але мінімальним для вибірки рівнем натрійурії, натомість помірно підвищеним вмістом в тимусі плазмоцитів і максимально для вибірки підвищеним рівнем в плазмі сечовини. Така констеляція параметрів візуалізована локалізацією членів кластера в екстремально лівій зоні осі першого кореня (рис. 8.1). На протилежному полюсі осі розташовані члени кластера **S+Un+**, котрі характеризуються поєднанням вираженої гіперурикемії і нормальної, але максимальної для вибірки урикозурії з помірно підвищеними рівнями вагального тонусу і натрійурії та нормальними, але максимальними для вибірки рівнями 0-лімфоцитів в крові і калію в еритроцитах, натомість помірно зниженим рівнем в плазмі сечовини і нормальним, але мінімальним для вибірки вмістом в тимусі плазмоцитів.

Члени інших двох кластерів посідають проміжну позицію вздовж осі першого кореня і перемішуються. Їх розмежування відбувається вздовж осі другого кореня. Топ-позицію посідають щурі кластера **Sn+U+** у котрих верхньопограничний рівень урикемії поєднується з максимальними для вибірки верхньопограничними рівнями макрофагів в тимусі і селезінці та екскреції з сечею фосфатів, креатиніну і 17-кетостероїдів та нормальними рівнями Т-гелперів і ентропії спленоцитограми, натомість рівень макрофагів в селезінці знижений, а В-лімфоцитів в крові і мінералокортикоїдна активність нормальні, але мінімальні для вибірки, тоді як у членів кластера **SnUn+** нижньопограничний рівень урикемії супроводжується більшою чи меншою мірою нижчими/вищими рівнями перелічених параметрів.

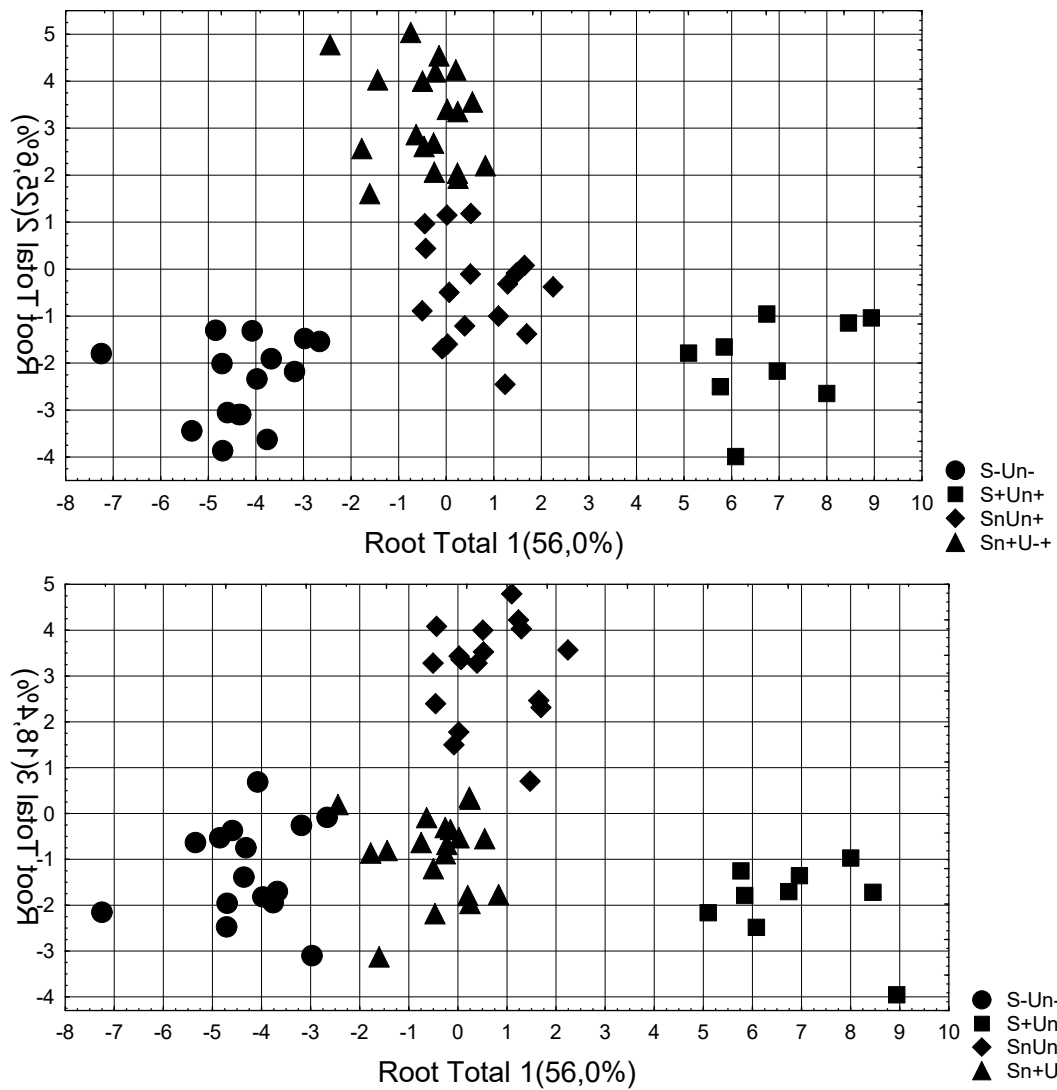
Додаткове розмежування цих кластерів відбувається вздовж осі третього кореня. Топ-позицію посідають щурі кластера **SnUn+**, що відображує їх



верхньопограничні рівні магнійемії, фосфатемії, кортикостеронемії і кальційурії та нормальні, але максимальні для вибірки рівні хлориду в плазмі, лейкоцитів в крові, лімфобластів в тимусі і масового індексу селезінки в поєднанні з максимально зниженими електролітними маркерами паратиринової активності і симпато-вагального балансу, тоді як розміщені нижче щурі кластера **Sn+U-+** характеризуються більшою чи меншою мірою нижчими/вищими рівнями перелічених параметрів.

**Таблиця 8.4. Структурні коефіцієнти параметрів НЕІК і метаболізму, їх середні Z-величини та центроїди дискримінантних коренів для кластерів**

	Correlations Variables-Roots			S-Un-	Sn+U-+	SnUn+	S+Un+
<b>Root 1(56,0%)</b>	Root 1	Root 2	Root 3	<b>-4,30</b>	<b>-0,43</b>	<b>+0,63</b>	<b>6,88</b>
<b>Uricemia</b>	<b>,393</b>	,191	-,250	<b>-1,18</b>	+0,59	-0,32	<b>+2,10</b>
<b>Uricosuria</b>	<b>,106</b>	,126	-,010	<b>-0,45</b>	+0,17	-0,05	<b>+0,24</b>
<b>MxDMn as Vagal tone</b>	<b>,168</b>	-,057	-,055	<b>-0,63</b>	-0,34	-0,18	<b>+1,18</b>
<b>0 Lymphocytes Blood</b>	<b>,097</b>	,122	,044	<b>-1,08</b>	-0,10	-0,07	<b>+0,15</b>
<b>Potassium Erythrocytes</b>	<b>,062</b>	,024	-,040	<b>-0,29</b>	+0,04	-0,12	<b>+0,38</b>
<b>Sodium Excretion</b>	<b>,040</b>	,041	-,023	<b>-0,19</b>	+0,59	+0,17	<b>+0,79</b>
<b>Urea Plasma</b>	<b>-,125</b>	,039	,116	<b>+1,15</b>	+0,78	+1,09	<b>-1,24</b>
<b>Plasmocytes Thymus</b>	<b>-,081</b>	-,067	-,027	<b>+0,76</b>	+0,04	+0,10	<b>-0,17</b>
<b>Root 2(25,6%)</b>	Root 1	Root 2	Root 3	-2,40	<b>+3,25</b>	-0,46	-1,99
<b>Macrophages Thymus</b>	-,086	<b>,137</b>	-,003	+0,27	<b>+0,64</b>	+0,16	-0,44
<b>Macrophages Spleen</b>	-,004	<b>,129</b>	-,012	-0,02	<b>+0,76</b>	+0,17	-0,01
<b>Phosphates Excretion</b>	-,009	<b>,120</b>	,006	-0,02	<b>+0,52</b>	+0,16	-0,06
<b>17-Ketosteroides Excretion</b>	,013	<b>,114</b>	,014	-0,11	<b>+0,40</b>	+0,14	+0,02
<b>Creatinine Excretion</b>	,065	<b>,104</b>	,076	-0,03	<b>+0,90</b>	+0,88	+0,74
<b>T helper Lymphocytes</b>	-,052	<b>,101</b>	,062	-0,31	<b>+0,14</b>	-0,07	-0,99
<b>Entropy Splenocytogram</b>	-,051	<b>,100</b>	-,002	-0,03	<b>+0,25</b>	-0,08	-0,43
<b>Microphages Spleen</b>	,010	<b>-,188</b>	-,010	+0,56	<b>-0,82</b>	+0,08	+0,63
<b>B Lymphocytes Blood</b>	,007	<b>-,075</b>	,032	+0,09	<b>-0,32</b>	+0,12	+0,11
<b>Mineralocorticoid Activity</b>	-,005	<b>-,053</b>	,022	+0,50	<b>+0,12</b>	+0,46	+0,39
<b>Root 3(18,4%)</b>	Root 1	Root 2	Root 3	-1,23	-0,89	<b>+3,10</b>	-1,93
<b>Magnesium Plasma</b>	,098	,050	<b>,300</b>	-0,72	-0,17	<b>+0,64</b>	-0,07
<b>Phosphates Plasma</b>	,086	,196	<b>,203</b>	-0,57	+0,85	<b>+1,02</b>	+0,28
<b>Corticosterone</b>	-,051	,008	<b>,187</b>	-0,36	-0,47	<b>+0,40</b>	-1,28
<b>Spleen Mass Index</b>	,062	,012	<b>,126</b>	-0,48	-0,25	<b>+0,09</b>	-0,08
<b>Calcium Excretion</b>	-,008	,097	<b>,103</b>	-0,01	+0,83	<b>+0,90</b>	-0,20
<b>Potassium Plasma</b>	,048	,076	<b>,099</b>	-1,39	-0,69	<b>-0,51</b>	-0,85
<b>Sodium Plasma</b>	,039	,010	<b>,096</b>	-0,23	+0,02	<b>+0,43</b>	+0,16
<b>Chloride Plasma</b>	,049	-,004	<b>,095</b>	-0,50	-0,33	<b>+0,07</b>	-0,08
<b>Lymphoblastes Thymus</b>	-,048	-,010	<b>,094</b>	-0,16	-0,41	<b>+0,01</b>	-0,87
<b>Leukocytes Blood</b>	,006	-,004	<b>,026</b>	-0,22	-0,21	<b>-0,12</b>	-0,19
<b>Parathyroid Activity</b>	-,068	-,166	<b>-,260</b>	+0,13	-0,75	<b>-1,08</b>	-0,31
<b>(Ca/K)<sup>0.5</sup> Plasma</b>	-,012	-,068	<b>-,144</b>	+0,17	-0,27	<b>-0,58</b>	+0,11



**Рис. 8.1.** Розсіювання індивідуальних величин першого і другого (зверху) та першого і третього (знизу) дискримінантних тотальних коренів щурів різних кластерів

Очевидна чіткість розмежування чотирьох кластерів у інформаційному просторі трьох канонічних дискримінантних коренів документується обчисленням віддалей Магаланобіса між кластерами (табл. 8.5).

**Талиця 8.5.** Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами (над діагоналлю) та F-критерії (df=30,3) і p-рівні (під діагоналлю)

Clusters	S-Un-	S+Un+	SnUn+	Sn+U+
S-Un-	0	126	47	47
S+Un+	11,4 $10^{-6}$	0	67	82
SnUn+	6,0 $10^{-5}$	6,3 $10^{-5}$	0	31
Sn+U+	6,3 $10^{-5}$	8,0 $10^{-6}$	4,4 $10^{-4}$	0

Застосування класифікуючих функцій (табл. 8.6) уможливило **безпомилкову** ретроспективну ідентифікацію усіх членів чотирьох кластерів (табл. 8.7).

**Таблиця 8.6. Коефіцієнти та константи класифікаційних функцій для нейроендокринно-імунного і метаболічного супроводу кластерів обміну сечової кислоти**

Variable	S-Un-	S+Un+	SnUn+	Sn+U+
	p=,250	p=,150	p=,283	p=,317
Uricemia	0,051	0,114	0,074	0,082
Parathyroid Activity	-88,49	-114,23	-82,93	-96,85
Magnesium Plasma	80,91	81,80	93,16	87,73
Macrophages Thymus	22,98	15,89	17,68	21,61
Creatinine Excretion	-16,21	-15,24	-14,60	-15,25
MxDMn as Vagal tone	-0,229	-0,015	-0,150	-0,261
0 Lymphocytes Blood	1,55	2,61	2,27	2,28
Phosphates Excretion	12,19	13,12	13,15	14,88
Macrophages Spleen	-9,45	-10,52	-10,60	-8,53
T helper Lymphocytes	3,39	1,85	3,48	4,06
Urea Plasma	-5,03	-8,21	-5,01	-4,78
Potassium Erythrocytes	7,07	7,06	6,73	7,33
Phosphates Plasma	-90,20	-96,01	-77,31	-89,24
Potassium Plasma	62,32	69,37	70,43	65,78
B Lymphocytes Blood	-2,62	-0,36	-1,30	-3,17
Entropy Splenocytogram	2911	2837	2755	2989
17-Ketosteroides Excretion	0,209	0,261	0,134	0,034
Corticosterone	-0,0231	0,0214	-0,0017	-0,0383
(Ca/K) <sup>0,5</sup> Plasma	329,6	340,8	300,6	317,1
Calcium Excretion	2,45	0,74	3,01	0,82
Leukocytes Blood	1,19	2,41	2,07	2,01
Plasmocytes Thymus	-6,59	-7,38	-7,98	-12,50
Microphages Spleen	5,91	8,49	7,26	4,39
Spleen Mass Index	0,05	0,12	0,09	0,31
Mineralocorticoid Activity	45,31	61,53	48,14	38,07
Sodium Excretion	0,076	0,140	0,085	0,042
Lymphoblastes Thymus	5,25	1,73	5,75	6,67
Uricosuria	-6,30	-8,80	-7,61	-6,41
Chloride Plasma	-30,20	-28,78	-31,51	-30,78
Sodium Plasma	40,36	39,21	41,74	40,75
Constant	-2895	-2954	-2944	-2981

**Таблиця 8.7. Матриця класифікації для кластерів метаболізму сечової кислоти**

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

Clusters	Percent Correct	S+Un+	Sn+U+	SnUn+	S-Un-
		p=,150	p=,317	p=,283	p=,250
<b>S+Un+</b>	100	<b>9</b>	0	0	0
<b>Sn+U+</b>	100	0	<b>19</b>	0	0
<b>SnUn+</b>	100	0	0	<b>17</b>	0

<b>S-Un-</b>	100	0	0	0	<b>15</b>
<b>Total</b>	100	9	19	17	15

## **РЕЗЮМЕ**

Виявлено параметри нейроендокринно-імунного комплексу і метаболізму, які в сукупності відображують специфіку кількісно-якісних кластерів обміну сечової кислоти. Окрім, за визначенням, урикемії і урикозурії, вони репрезентують маркери вагального тонусу, симпато-вагального балансу, андрогенної, мінералокортикоїдної і глюкокортикоїдної функцій кори наднирників та паратироїдної активності, обмін електролітів (екскреція з сечею натрію, кальцію і фосфатів, рівень в плазмі натрію, магнію, хлориду, фосфатів і калію та останнього в еритроцитах) і азотистих метаболітів (креатинінурія і сечовина плазми), а також параметри імунітету (вміст в тимоцитогамі лімфобластів, плазмоцитів і макрофагів, маса селезінки, ентропія спленоцитогамі і вміст в ній макрофагів та мікрофагів, вміст в імуноцитогамі крові Th-, B- і 0-лімфоцитів та лейкоцитів в цілому).

## РОЗДІЛ 9

### ВАРІАНТИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ У ЛЮДЕЙ ТА ЇХ ІМУННИЙ І МІКРОБІОТНИЙ СУПРОВІД

Перш за все, ми вважаємо необхідним визначитися зі стандартами показників метаболізму сечової кислоти. Загальновизнано, що вони детермінуються статтю та віком, однак конкретні значення, за різними джерелами, не збігаються. Зокрема, різниця між нормальними показниками урикемії для різних вікових груп становить 5% для чоловіків та 21% для жінок, а гендерні відмінності коливаються в межах 13-42% [Івасівка СВ та ін., 2004].

Ми прийняли такі стандарти урикемії для статі та віку (табл. 9.1).

Таблиця 9.1. Норми урикемії за віком та статтю

Вік	Урикемія, мМ/л	
	Чоловіки	Жінки
23-29	0,375	0,290
30-39	0,390	0,275
40-49	0,392	0,278
50-59	0,388	0,305
60-69	0,385	0,333
>69	0,380	0,310

Що стосується стандартів урикозурії, ситуація менш неоднозначна, оскільки різні автори не вважають гендерні відмінності значними. Ми прийняли за стандарт середнє значення 3,0 мМ/24 год (діапазон 1,5÷4,5 мМ/24 год, що дуже близько до середнього літературного діапазону 1,80÷4,46 мМ/24 год [Івасівка СВ та ін., 2004]).

Попередній аналіз виявив широку дисперсію як концентрації сечової кислоти в сироватці крові, так і її виведення із сечею, як і у здорових щурів-самок. Це спонукало нас повторно застосувати кластерний аналіз. В результаті було створено чотири групи осіб, які суттєво відрізнялись одна від одної за параметрами обміну сечової кислоти (табл. 9.2), тоді як відмінності між членами кожної групи були значно меншими (табл. 9.3).

## Таблиця 9.2. Кластерні середні величини та евклідові відстані між кластерами

Відстані - нижче діагоналі, Відстані в квадраті - вище діагоналі

	Cluster	Cluster	Cluster	Cluster
	No. 1 (21)	No. 2 (15)	No. 3 (30)	No. 4 (22)
Uric Acid Serum, Z	+0,09	-1,89	-0,53	-0,70
Uric Acid Excretion, Z	+1,26	+1,17	-0,97	+3,87
No. 1	0,00	1,95	2,68	3,71
No. 2	1,40	0,00	3,21	4,34
No. 3	1,64	1,79	0,00	11,72
No. 4	1,93	2,08	3,42	0,00
Uric Acid Clearance, Z	+1,40	+2,02	-0,50	+6,27

## Таблиця 9.3. Члени кластерів та відстані від відповідного центру кластерів

Cluster Number 1 contains 21 cases

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 22	C 26	C 29	C 31	C 34	C 36	C 40	C 50	C 51	C 54	C 58	C 59	C 73	C 78	C 79	C 80
Distance	,58	,81	1,18	,97	,22	,38	,57	,31	,80	,79	,51	,76	,91	,69	,52	,81

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 7	C 10	C 13	C 15	C 17
Distance	,52	,78	,46	,40	,49

Cluster Number 2 contains 15 cases

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 2	C 3	C 21	C 24	C 27	C 30	C 39	C 43	C 46	C 47	C 56	C 65	C 72	C 85	C 87
Distance	,53	,32	1,04	,66	,48	,95	,68	,64	,51	,31	,69	,49	,73	,40	,64

Cluster Number 3 contains 30 cases

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 52	C 53	C 60	C 62	C 63	C 64	C 66	C 74	C 75	C 76	C 77	C 81	C 82	C 83	C 84
Distance	,67	,86	,42	,52	,67	,64	,33	,97	,78	,62	,41	,92	,69	,49	1,11

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 4	C 6	C 8	C 9	C 12	C 16	C 18	C 19	C 23	C 32	C 33	C 38	C 41	C 42	C 48
Distance	1,15	,61	,78	2,19	,38	1,30	,90	,74	,67	,57	,08	1,01	,91	,81	1,30

Cluster Number 4 contains 22 cases

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 1	C 5	C 11	C 14	C 20	C 25	C 28	C 35	C 37	C 44	C 45	C 49	C 55	C 57	C 61
Distance	,92	,88	,75	,61	,92	,73	,72	,60	1,03	2,15	1,17	,33	,80	1,50	2,02

	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.	Case No.
	C 67	C 68	C 69	C 70	C 71	C 86	C 88
Distance	,85	,58	,56	,81	,65	,88	1,77

Розташування членів чотирьох скупчень на площині урикемії та урикозурії візуалізовано на рис. 9.1.

У 34% особин (20 чоловіків та 10 жінок) помірна гіпоурикозурія поєднується з нижньопограничною урикемією, через що кластер позначається як **S±E-**. У 24% людей (16 чоловіків та 5 жінок) помірно підвищена урикозурія

асоціюється із цілком нормальною урикемією (кластер **S±E+**). У 17% (14 чоловіків та 1 жінка) помірно підвищена урикозурія поєднується з вираженою гіпоурикемією (кластер **S2-E+**). Нарешті, у 25% пацієнтів (18 чоловіків та 4 жінки) нижньопогранична урикемія супроводжується вираженою гіперурикозурією (кластер **S-E2+**).

Кліренс сечової кислоти у членів першого кластера нормальний, у двох наступних помірно збільшений, а у останнього збільшений драстично.

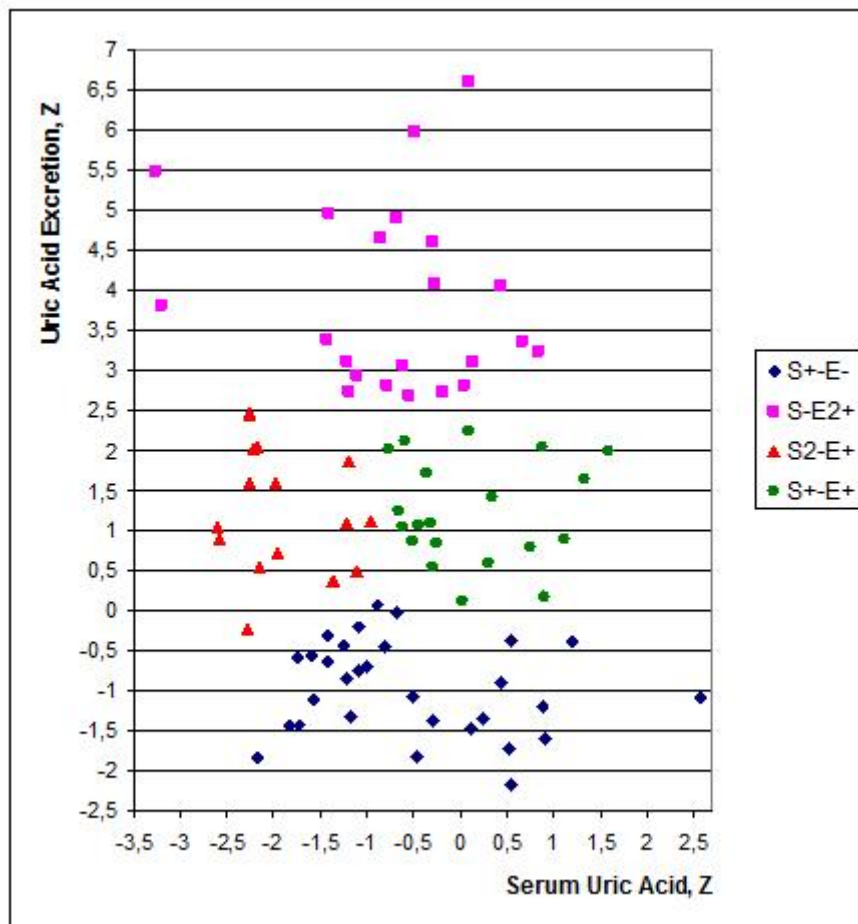


Рис. 9.1. Нормалізовані величини (Z-scores) урикемії (вісь X) і урикозурії (вісь Y) пацієнтів різних кластерів

Для виявлення саме цих параметрів імунітету та мікробіоти, за сукупністю яких чотири кластери суттєво відрізняються один від одного, проведено дискримінантний аналіз. Програма включила в дискримінантну модель, крім урикемії і урикозурії за визначенням, 8 імунних параметрів **крові**, 2 **слини** (IgA і лізоцим), 2 так звані **інформативні** параметри (індекс напруження

лейкоцитограми і ентропія імуноцитограми), 2 параметри **мікробіоти калу** (вміст Bifidobacterium і Lactobacillus) та 3 параметри **сечі**, що характеризують хронічний пієлонефрит (лейкоцитурія, еритроцитурія і бактерійурія) (табл. 9.4).

**Таблиця 9.4. Підсумок аналізу дискримінантних функцій щодо параметрів обміну сечової кислоти, імунітету та мікробіоти**

Step 21, N of vars in model: 19; Grouping: 4 grps; Wilks'  $\Lambda$ : 0,00478; approx.  $F_{(57)}=17,3$ ;  $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					
	S±E- III (30)	S2-E+ II (15)	S±E+ I (21)	S-E2+ IV (22)	Wilks $\Lambda$	Par- tial $\Lambda$	F-re- move (3,7)	p- le- vel	Tole- ran- cy	Norm Cv/ $\sigma$ (30)
Serum Uric Acid, mM/L Z	0,322 -0,53	0,249 -1,89	0,371 +0,09	0,316 -0,70	,0063	,758	7,0	$10^{-3}$	,658	0,365 0,116
Uric Acid Excr, mM/24 h Z	2,27 -0,97	3,88 +1,17	3,94 +1,26	5,94 +3,87	,0390	,123	157	$10^{-6}$	,647	3,00 0,250
Popovych's Strain Index-1, points	0,13	0,16	0,25	0,13	,0050	,953	1,1	,362	,754	0,067 0,722
Killing Index vs Staph. aureus, %	47,9	47,9	53,0	49,5	,0049	,980	,4	,720	,312	58,9 0,142
Lysozime Saliva, mg/L	171	171	172	167	,0059	,804	5,4	,002	,249	180 0,168
Phagocytose Index vs Staph. aureus, %	98,96	99,00	99,00	98,54	,0057	,843	4,1	,010	,318	98,3 0,018
Pan-Lymphocytes of Blood, %	33,9	35,8	31,7	34,6	,0055	,868	3,3	,025	,306	32,0 0,174
Phagocytose Index vs E. coli, %	99,43	98,80	99,13	98,40	,0057	,845	4,0	,011	,295	98,3 0,012
Erythrocyturia, Points	0,12	0,08	0,07	0,12	,0051	,935	1,5	,212	,662	0 <b>0,10</b>
IgA Saliva, mg/L	144	142	135	118	,0054	,887	2,8	,047	,215	163 0,241
Bifidobacterium faeces, lg CFU/g	5,66	5,40	5,49	5,74	,0055	,867	3,4	,023	,016	6,94 0,011
Lactobacillus faeces, lg CFU/g	6,38	6,14	6,31	6,48	,0053	,902	2,4	,078	,015	8,10 0,015
Leukocyturia, lg/mL	3,44	3,19	3,26	3,44	,0056	,855	3,7	,015	,237	3,00 0,070
IgG Serum, g/L	15,6	14,5	15,1	14,4	,0053	,911	2,2	,101	,694	12,75 0,206
Bacteriuria, Points	0,27	0,43	0,22	0,28	,0054	,881	3,0	,037	,243	0 <b>0,24</b>
Bactericidity vs Staph. aureus, $10^9$ Bacteria/L	94,5	90,6	103,0	93,8	,0055	,877	3,1	,034	,233	105,7 0,100
Entropy of Immunocytogram	0,956	0,964	0,967	0,967	,0052	,927	1,7	,171	,459	0,960 0,059
Interleukin-6, ng/L	5,49	5,27	5,20	5,44	,0051	,929	1,7	,182	,202	4,25 0,324
Microbial Count vs E. coli, Bacteria/Phagocyte	64,6	62,8	65,3	63,5	,0051	,938	1,5	,233	,320	54,7 0,194

Примітка. Для деяких змінних замість Cv дано SD.



Поza моделлю опинилися 8 параметрів лейкоцитограми та фагоцитозу (табл. 9.5), 6 - гуморального імунітету (табл. 9.6), 5 - клітинного імунітету (табл. 9.7), 3 прозапальні фактори (табл. 9.8), 4 інформативні параметри (табл. 9.9), а також 6 параметрів мікробіоти калу та сечі (табл. 9.10).

**Таблиця 9.5. Параметри лейкоцитограми та фагоцитозу, не включені в модель**

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv/ $\sigma$ (30)
	S±E- III (30)	S2-E+ II (15)	S±E+ I (21)	S-E2+ IV (22)	Wilks $\Lambda$	Par- tial $\Lambda$	F to enter	p- le- vel	Tole ran- cy	
Leukocytes of Blood, 10 <sup>9</sup> /L	5,67	5,48	5,55	5,91	,0048	,993	,14	,93	,257	5,00 0,100
Polymorphonuclear Neutrophils of Blood, %	54,6	52,7	55,8	53,2	,0048	,995	,10	,96	,073	55,0 0,100
Stabnucleary Neutrophils of Blood, %	2,78	2,56	2,54	2,69	,0047	,987	,29	,83	,469	4,25 0,147
Eosinophiles of Blood, %	3,30	2,97	3,80	3,25	,0046	,972	,63	,60	,624	2,75 0,318
Monocytes of Blood, %	5,40	6,00	6,18	6,32	,0047	,990	,23	,88	,689	6,0 0,083
Microbial Count vs Staph. aur, Bact/Phagoc.	62,0	64,0	63,1	60,7	,0048	,994	,14	,94	,275	61,6 0,160
Killing Index vs E. coli, %	45,9	44,0	51,0	48,8	,0048	,996	,09	,96	,114	62,0 0,156
Bactericidity vs E. coli, 10 <sup>9</sup> Bacteria/L	94	80	100	97	,0048	,997	,06	,98	,075	99 0,100

**Таблиця 9.6. Параметри гуморального імунітету, не включені в модель**

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv/ $\sigma$ (30)
	S±E- III (30)	S2-E+ II (15)	S±E+ I (21)	S-E2+ IV (22)	Wilks $\Lambda$	Par- tial $\Lambda$	F to enter	p- le- vel	Tole ran- cy	
CD22 <sup>+</sup> B- Lymphocytes, %	22,7	23,9	23,8	24,5	,0047	,991	,20	,90	,363	20,0 0,175
Circulating Immune Complexes, units	35	33	40	35	,0047	,986	,32	,81	,729	45 0,389
IgA Serum, g/L	1,85	1,64	1,85	1,67	,0047	,977	,51	,67	,485	1,875 0,167
IgM Serum, g/L	1,50	1,40	1,47	1,40	,0047	,976	,52	,67	,718	1,15 0,239
Secretory IgA Saliva, mg/L	496	496	503	472	,0047	,978	,49	,69	,189	622 0,153
IgG Saliva, mg/L	42,2	42,8	41,6	41,3	,0046	,967	,73	,54	,227	36 0,222

**Таблиця 9.7. Параметри клітинного імунітету, не включені в модель**

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv/ $\sigma$ (30)
	S±E- III (30)	S2-E+ II (15)	S±E+ I (21)	S-E2+ IV (22)	Wilks $\Lambda$	Par- tial $\Lambda$	F to enter	p- le- vel	Tole ran- cy	
CD4 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> T-helper	32,6	32,3	30,0	28,3	,0046	,967	,73	,54	,001	39,5

<b>Lymphocytes, %</b>											0,082
<b>CD8<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> T-cytolytic Lymphocytes, %</b>	23,3	21,2	23,4	23,7	,0047	,983	,37	,78	,613	23,5	0,138
<b>CD3<sup>+</sup> T-active Lymphocytes, %</b>	29,0	29,7	28,4	28,6	,0047	,978	,50	,69	,648	30,0	0,167
<b>CD56<sup>+</sup> Natural Killer Lymphocytes, %</b>	18,9	20,7	20,4	21,2	,0047	,982	,40	,76	,240	17,0	0,172
<b>0-Lymphocytes of Blood, %</b>	2,5	1,8	2,4	2,3	,0048	,996	,09	,97	,295	0	<b>5,56</b>

**Таблиця 9.8. Параметри прозапальних факторів, не включені в модель**

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv/σ (30)	
	S±E-III (30)	S2-E+II (15)	S±E+I (21)	S-E2+IV (22)	Wilks Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance		
<b>Interleukin-1, ng/L</b>	4,58	5,34	4,74	4,81	,0047	,975	,56	,65	,522	4,51	0,173
<b>Tumor Necrosis Factor-α, ng/L</b>	6,21	5,87	5,76	6,13	,0046	1,00	,00	1,00	,648	4,90	0,326
<b>C-Reactive Protein, ng/L</b>	2,60	2,46	2,41	2,57	,0047	1,00	,00	1,00	,485	2,18	0,324

**Таблиця 9.9. Інформаційні параметри, не включені в модель**

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv/σ (30)	
	S±E-III (30)	S2-E+II (15)	S±E+I (21)	S-E2+IV (22)	Wilks Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance		
<b>Entropy of Leukocytogram</b>	0,647	0,653	0,651	0,660	,0048	,997	,07	,98	,659	0,681	0,070
<b>Popovych's Strain Index-2, points</b>	0,18	0,21	0,39	0,18	,0047	,978	,50	,69	,088	0,065	0,618
<b>Popovych's Adaptation Index-1, points</b>	1,17	1,16	1,07	1,06	,0047	,980	,45	,72	,469	1,70	0,147
<b>Popovych's Adaptation Index-2, points</b>	0,84	0,82	0,81	0,77	,0046	,971	,64	,59	,524	1,70	0,147

**Таблиця 9.6. Параметри мікробіоти, не включені в модель**

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv/σ (30)	
	S±E-III (30)	S2-E+II (15)	S±E+I (21)	S-E2+IV (22)	Wilks Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance		
<b>E. coli faeces, lg CFU/g</b>	8,28	8,28	8,23	8,28	,0048	1,00	,00	1,00	,613	8,66	0,030
<b>Attenuated E. coli faeces, %</b>	60	66	53	56	,0048	,997	,08	,97	,110	17,4	1,0
<b>Hemolytic E. coli faeces, %</b>	13	26	20	10	,0047	,976	,52	,67	,432	0	<b>25</b>
<b>Klebsiela&amp;Proteus faeces, %</b>	11,2	8,8	18,2	13,1	,0047	,982	,40	,75	,146	0	<b>11</b>
<b>Bacteriuria, lg CFU/mL</b>	1,19	1,79	1,05	1,21	,0047	,976	,53	,67	,077	0	<b>0,98</b>
<b>Leukocyturia, Points</b>	0,15	0,10	0,15	0,19	,0047	,977	,50	,68	,162	0	<b>0,15</b>
<b>Erthrocyturia, lg/mL</b>	3,09	3,01	2,94	3,13	,0047	,982	,40	,75	,172	2,70	0,095

Дискримінантні змінні ранжовані за критерієм  $\Lambda$  (табл. 9.11).

**Таблиця 9.11. Підсумок покрокового аналізу параметрів обміну сечової кислоти, імунітету та мікробіоти**

Variables currently in the model	F to enter	p-level	$\Lambda$	F-value	p-level
Uric Acid excretion, Z-score	154	$10^{-6}$	,154	154	$10^{-6}$
Serum Uric Acid level, Z-score	13,5	$10^{-6}$	,104	58,3	$10^{-6}$
Popovych's Strain Index-1, points	2,3	,079	,095	36,1	$10^{-6}$
Killing Index vs Staphylococcus aureus, %	2,1	,108	,089	26,8	$10^{-6}$
Lysozyme Saliva, mg/L	2,2	,096	,082	21,8	$10^{-6}$
Phagocytose Index vs Staphylococcus aureus, %	2,3	,084	,075	18,6	$10^{-6}$
Pan-Lymphocytes of Blood, %	2,2	,090	,069	16,4	$10^{-6}$
Phagocytose Index vs Escherichia coli, %	2,0	,119	,064	14,7	$10^{-6}$
Erythrocyturia, points	2,2	,096	,059	13,5	$10^{-6}$
IgA Saliva, mg/L	1,6	,208	,056	12,3	$10^{-6}$
Bifidobacterium faeces, lg CFU/g	1,7	,167	,052	11,5	$10^{-6}$
Lactobacillus faeces, lg CFU/g	1,6	,194	,049	10,7	$10^{-6}$
Leukocyturia, lg/L	1,4	,254	,046	10,0	$10^{-6}$
IgG Serum, g/L	1,3	,290	,044	9,4	$10^{-6}$
Bacteriuria, points	1,8	,161	,041	9,0	$10^{-6}$
Bactericidity vs Staphyl. aureus, $10^9$ Bacteria/L	2,8	,046	,036	8,8	$10^{-6}$
Entropy of Immunocytogram	1,1	,338	,005	19,0	$10^{-6}$
Interleukin-6, ng/L	1,5	,210	,005	18,1	$10^{-6}$
Microbial Count vs E. coli, Bacteria/Phagocyte	1,5	,233	,005	17,3	$10^{-6}$

Слідуючи алгоритму, 19-мірний простір дискримінантних змінних трансформуємо у 3-мірний простір канонічних коренів. Коефіцієнт канонічної кореляції для першого кореня складає 0,950 (Wilks'  $\Lambda=0,030$ ;  $\chi^2_{(57)}=264$ ;  $p<10^{-6}$ ), для другого 0,678 (Wilks'  $\Lambda=0,312$ ;  $\chi^2_{(36)}=88$ ;  $p<10^{-5}$ ), для третього 0,650 (Wilks'  $\Lambda=0,577$ ;  $\chi^2_{(17)}=41$ ;  $p=0,0008$ ). Мажорний корінь містить 85,4% дискримінантних можливостей, другий - 8,0% і мінорний - 6,6%.

У таблиці 9.12 представлені стандартизовані та необроблені коефіцієнти для дискримінантних змінних. Розрахунок дискримінантних значень коренів для кожної людини як суми добутоків необроблених коефіцієнтів на окремі значення дискримінантних змінних разом з константою дозволяє візуалізувати кожного пацієнта в інформаційному просторі коренів.

**Таблиця 9.12. Стандартизовані і необроблені коефіцієнти та константи для параметрів обміну сечової кислоти, імунітету та мікробіоти**

Variables	Coefficients			Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Uric Acid excretion, Z-score	1,223	,017	,043	1,523	,021	,054			
Serum Uric Acid level, Z-score	,083	-,832	-,123	,088	-,889	-,131			
Popovych's Strain Index-1, points	,002	-,242	-,280	,012	-1,292	-1,493			
Killing Index vs Staph. aureus, %	,062	-,356	-,074	,007	-,042	-,009			

Lyozime Saliva, mg/L	,204	-,140	-1,296	,030	-,021	-,193
Phagocytose Index vs Staph. aur., %	,563	,247	-,683	,478	,210	-,580
Pan-Lymphocytes of Blood, %	-,661	,239	,188	-,086	,031	,025
Phagocytose Index vs E. coli, %	-,327	-,061	,931	-,247	-,046	,703
Erythrocyturia, points	-,049	-,148	,455	-,493	-1,506	4,621
IgA Saliva, mg/L	-,704	,399	,060	-,020	,012	,002
Bifidobacterium faeces, lg CFU/g	-1,357	,214	4,010	-1,165	,184	3,443
Lactobacillus faeces, lg CFU/g	1,355	-,150	-3,680	,949	-,105	-2,577
Leukocyturia, lg/L	-,381	-,056	,987	-,571	-,084	1,479
IgG Serum, g/L	-,301	-,203	,238	-,081	-,055	,064
Bacteriuria, points	-,051	,937	-,463	-,210	3,855	-1,903
Bactericidity vs Staph. aur, 10 <sup>9</sup> Bac/L	-,279	,689	-,766	-,011	,028	-,031
Entropy of Immunocytogram	-,344	,274	-,095	-12,89	10,26	-3,568
Interleukin-6, ng/L	-,475	,365	,522	-1,808	1,389	1,986
Microbial Count vs E. coli, Bact/Phag	,072	,091	,654	,008	,011	,077
			<b>Constants</b>	7,317	-38,51	-3,494
			<b>Eigenvalues</b>	9,266	,850	,732
			<b>Cumulative Prop.</b>	,854	,933	1,000

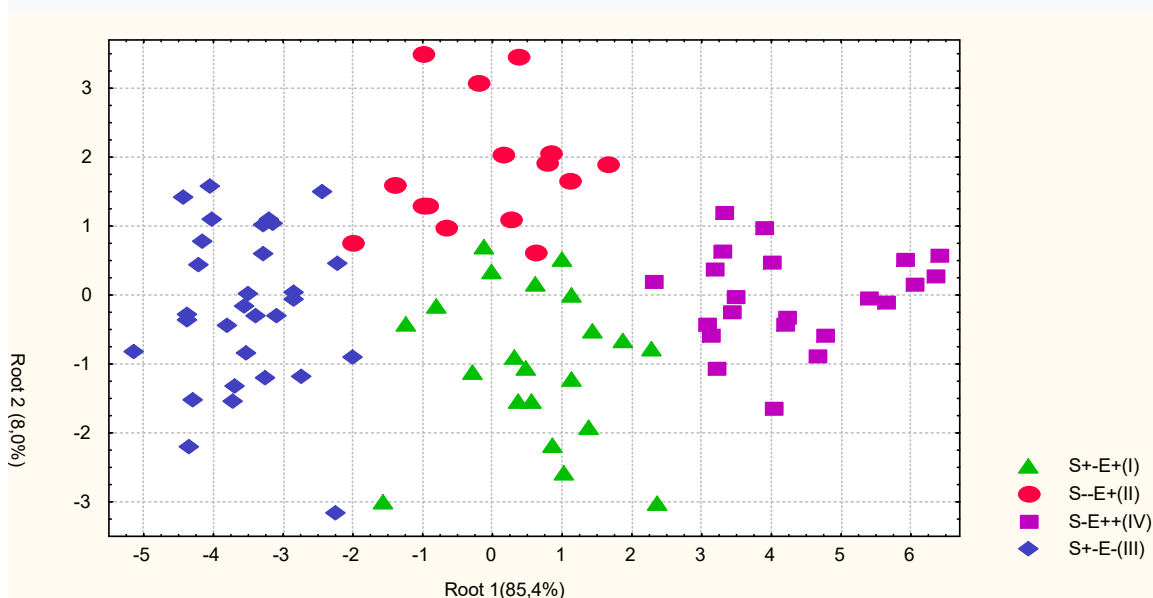
У таблиці 9.13 наведено коефіцієнти кореляції дискримінантних змінних з канонічними дискримінантними коренями, центроїди кластерів та нормовані значення дискримінантних змінних, а також змінні, які не входять до моделі, але варті уваги.

**Таблиця 9.13. Кореляції змінні-канонічні корені, середні значення коренів та Z-величини параметрів обміну сечової кислоти, імунітету та мікробіоти**

Variables	Correlations Variables-Roots			S±E- III (30)	S2-E+ II (15)	S±E+ I (21)	S-E2+ IV (22)
	R 1	R 2	R 3				
Root 1 (85,4%)	<b>,768</b>	,130	,161	<b>-3,51</b>	-0,09	+0,61	<b>4,27</b>
Uric Acid excretion	<b>,768</b>	,130	,161	<b>-0,97</b>	+1,17	+1,26	<b>+3,87</b>
Entropy of Immunocytogram	<b>,057</b>	-,013	-,099	<b>-0,07</b>	+0,07	+0,13	<b>+0,13</b>
Monocytes	currently not in model			<b>-1,22</b>	0,00	+0,36	<b>+0,65</b>
Phagocytose Index vs E. coli	<b>-0,97</b>	-,106	-,048	<b>+0,96</b>	+0,42	+0,70	<b>+0,09</b>
IgA Saliva	<b>-0,95</b>	,061	-,108	<b>-0,48</b>	-0,53	-0,71	<b>-1,15</b>
Lyozime Saliva	<b>-0,73</b>	-,042	-,180	<b>-0,28</b>	-0,31	-0,27	<b>-0,42</b>
Phagocytose Index vs Staph. aureus	<b>-0,43</b>	,009	-,121	<b>+0,37</b>	+0,40	+0,39	<b>+0,14</b>
IgG Serum	<b>-0,41</b>	-,075	,023	<b>+1,10</b>	+0,65	+0,89	<b>+0,64</b>
CD4 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> T-helper Lymphocytes	currently not in model			<b>-2,12</b>	-2,21	-2,93	<b>-3,47</b>
Root 2 (8,0%)	<b>R 1</b>	<b>R 2</b>	<b>R 3</b>	-0,18	<b>+1,82</b>	<b>-0,99</b>	-0,04
Uric Acid Serum	-,008	<b>-,743</b>	-,050	-0,53	<b>-1,89</b>	<b>+0,09</b>	-0,70
Killing Index vs Staph. aureus	,033	<b>-,181</b>	-,186	-1,25	<b>-1,32</b>	<b>-0,70</b>	-1,12
Bactericidity vs Staph. aureus	,003	<b>-,163</b>	-,118	-1,06	<b>-1,43</b>	<b>-0,25</b>	-1,12
Bactericidity vs E. coli	currently not in model			-0,50	<b>-1,92</b>	<b>+0,14</b>	-0,20
CD8 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> T-cytolytic Lymphocytes	currently not in model			-0,06	<b>-0,71</b>	<b>-0,04</b>	+0,06
Microbial Count vs E. coli	-,014	<b>-,103</b>	-,026	+0,94	<b>+0,76</b>	<b>+0,99</b>	+0,83
Leukocyturia, lg	-,004	<b>-0,061</b>	,177	+0,89	<b>+0,39</b>	<b>+0,51</b>	+0,88
Lactobacillus faeces	,008	<b>-0,050</b>	,069	-1,19	<b>-1,35</b>	<b>-1,24</b>	-1,12
Bifidobacterium faeces	,002	<b>-0,043</b>	,106	-1,13	<b>-1,35</b>	<b>-1,27</b>	-1,09
Bacteriuria, points	,003	<b>,308</b>	-,033	+1,11	<b>+1,75</b>	<b>+0,93</b>	+1,17
Bacteriuria, lg	currently not in model			+1,21	<b>+1,82</b>	<b>+1,07</b>	+1,23
Attenuated E. coli faeces	currently not in model			+2,47	<b>+2,79</b>	<b>+2,07</b>	+2,21
Interleukin-1	currently not in model			+0,09	<b>+1,06</b>	<b>+0,29</b>	+0,38
Pan-Lymphocytes	,005	<b>,175</b>	,095	+0,34	<b>+0,68</b>	<b>-0,05</b>	+0,40

Root 3 (6,6%)	R 1	R 2	R 3	+0,59	-0,74	-1,16	+0,81
Popovych's Strain Index-1	,010	-,135	-,287	+1,29	+1,87	+3,83	+1,28
Klebsiela&Proteus faeces	currently not in model			+1,02	+0,80	+1,65	+1,19
Erythrocyturia, points	-,006	-,023	,271	+1,22	+0,80	+0,75	+1,23
Interleukin-6	,014	-,061	,112	+0,90	+0,74	+0,69	+0,86
Tumor Necrosis Factor- $\alpha$	currently not in model			+0,82	+0,62	+0,54	+0,77
C-Reactive Protein	currently not in model			+0,60	+0,39	+0,32	+0,55

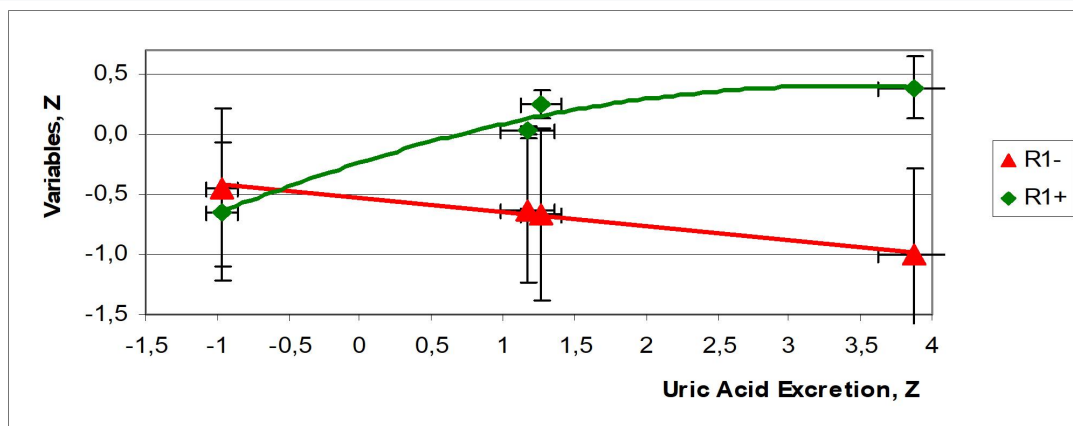
Як бачимо, основний корінь однозначно трактується як урикозурія. Разом з цим корінь конденсує інформацію про ентропію імуноцитограми і, оберненим чином, інтенсивність фагоцитозу нейтрофілами обох бактерій, вміст IgA та лізоциму в слині та IgG у сироватці крові. Такі урикозо-імунні взаємозв'язки візуалізуються (рис. 9.2) шляхом локалізації членів кластера **S±E-** в негативній зоні осі кореня, що відображає поєднання гіпурикозурії з незначною негентропією імуноцитограми, з одного боку, і максимально для вибірки підвищеної активності фагоцитозу E. coli та концентрації IgG у сироватці крові, та мінімально для вибірки зниженого вмісту IgA у слині - з іншого боку.



**Рис. 9.2. Розсіювання пацієнтів різних кластерів у інформаційному просторі першого та другого коренів**

Натомість у позитивній зоні осі локалізовані члени кластеру **S-E2+**, в яких гіперурикозурія супроводжується дещо підвищеною ентропією імуноцитограми, мінімальним для вибірки підвищенням рівня в сироватці IgG, відсутністю активації фагоцитозу та максимальним для вибірки зниженням вмісту в слині IgA та лізоциму.

Члени інших двох скупчень з однаково помірною гіперурикозурією займають проміжну квазінульову зону осі, що відображає проміжний стан цих імунних параметрів. Додаючи моноцити та Т-гелпери, не включені до моделі, ми отримуємо **імуноактивуючий** та **імуносупресивний** патерни для урикозурії (рис. 9.3).

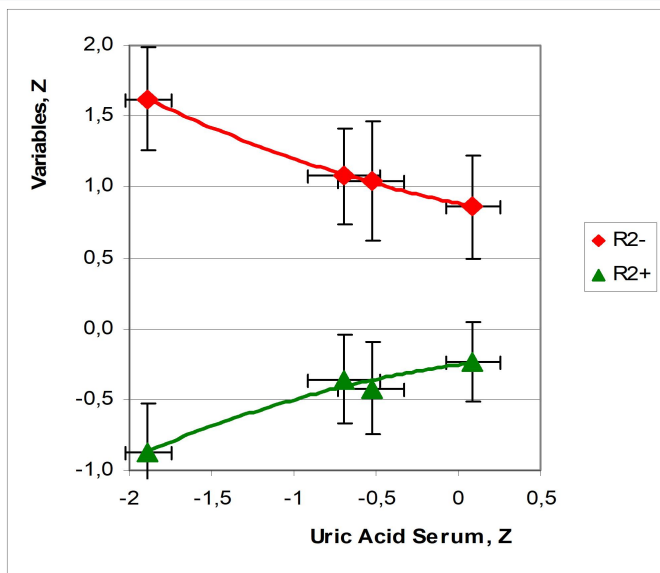


**Рис.9.3. Патерни параметрів імунітету, інформація про які конденсується в першому корені**

Розмежування останніх двох скупчень відбувається вздовж осі другого кореня, що представляє інверсно урикемію. Топ-позиція членів кластера **S2-E+** відображає поєднання у них гіпоурикемії з максимальним для вибірки інгібуванням завершеності фагоцитозу *Staph. aureus*, мінімальною активацією інтенсивності фагоцитозу *E. coli* і лейкоцитурії, а також максимальним зменшенням в мікробіоті корисних *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, які інверсно корелюють з кореня. Натомість пан-лімфоцити та бактеріурія (оцінена за одnobальною шкалою), які прямо пов'язані з коренем, є максимальними для вибірки.

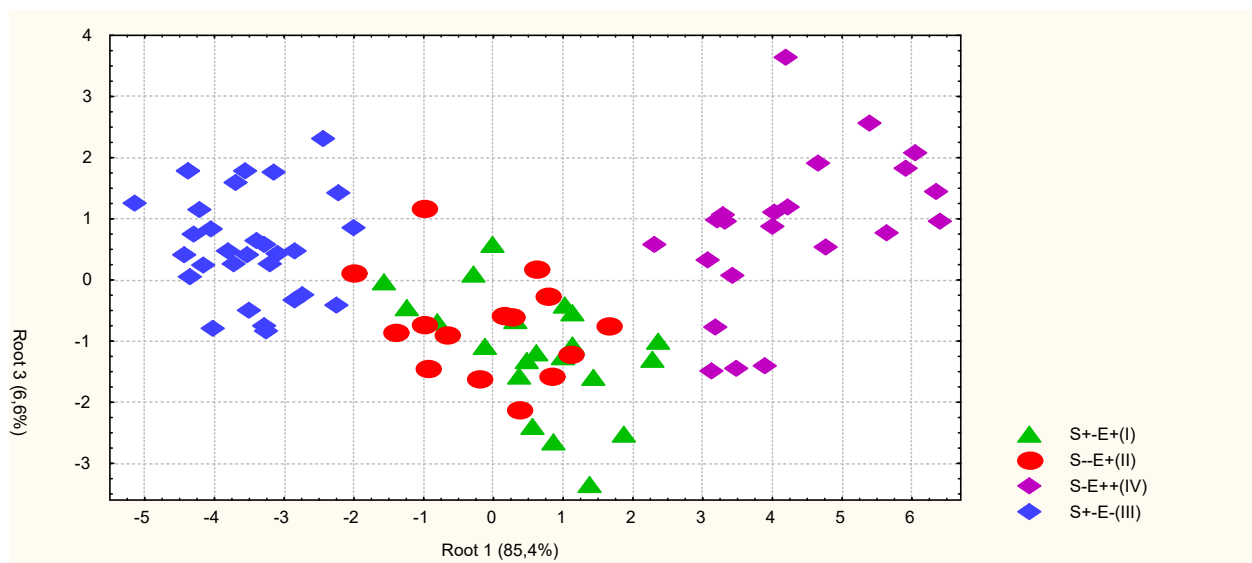
Нижнє положення членів кластера **S±E+** відображає поєднання нормальної урикемії з нормальним або менш зниженими/підвищеними рівнями перелічених параметрів імунітету та мікробіоти, негативно/позитивно пов'язаними з другим коренем. Беручи до уваги не включені в модель Т-цитолітичні лімфоцити, бактерицидну активність щодо кишкової палички, актуальну бактеріурію, відносний вміст кишкової палички з порушеною ферментативною активністю в мікробіоті та рівень ІЛ-1 у плазмі, ми

сформували **імуноактивуючий** та **імуносупресивний** патерни для урикемії (рис. 9.4). В інформаційному просторі двох коренів, які разом містять 93,4% дискримінаційної інформації, усі чотири кластери візуально чітко розділені, за деякими винятками (рис. 9.2).

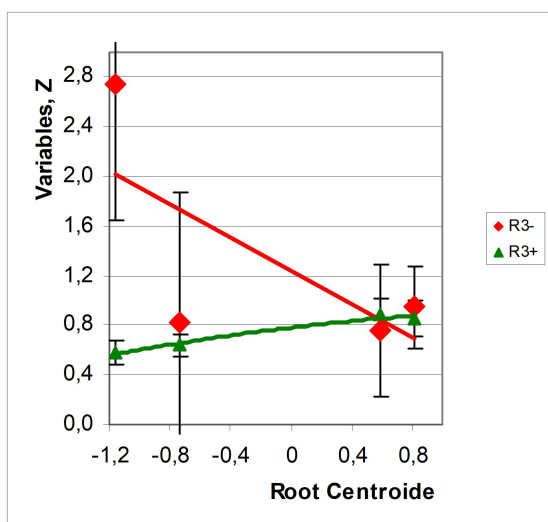


**Рис. 9.4. Патерни параметрів імунітету, інформація про які конденсується у другому корені**

Додаткове розмежування членів кластеру **S±E+** відбувається вздовж осі третього кореня, завдяки максимально підвищеному індексу напруження лейкоцитограми-1, відносному вмісту в мікробіоті *Klebsiela&Proteus* та еритроцитурії, натомість мінімально підвищеним рівням прозапальних факторів (рис. 9.5 та 9.6).



**Рис. 9.5. Розсіювання пацієнтів різних кластерів у інформаційному просторі першого та третього коренів**



**Рис. 9.6. Патерни параметрів імунітету, інформація про які конденсується у третьому корені**

Загалом, розмежування кластерів є дуже надійним (табл. 9.14).

**Таблиця 9.14. Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами, F-критерії (df=19,7) і p-рівні**

Clusters	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E- III
S±E+ I (21)	0	9,1	19,5	21,7
S2-E+ II (15)	3,1 10 <sup>-3</sup>	0	26,2	18,3
S-E2+ IV (22)	8,3 10 <sup>-6</sup>	9,1 10 <sup>-6</sup>	0	63,7
S±E- III (30)	10,6 10 <sup>-6</sup>	7,1 10 <sup>-6</sup>	32,1 10 <sup>-6</sup>	0

Ті ж самі дискримінантні змінні можуть бути використані для ідентифікації приналежності тієї чи іншої людини до того чи іншого кластеру. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується за допомогою класифікаційних функцій (табл. 9.15).

**Таблиця 9.15. Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій кластерів**

Clusters	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E- III
Variables	p=,239	p=,170	p=,250	p=,341
Uric Acid excretion, Z-score	-5,524	-6,483	,233	-11,67
Serum Uric Acid level, Z-score	-66,14	-68,88	-67,14	-67,53
Popovych's Strain Index-1, points	-67,95	-72,32	-72,26	-71,73
Killing Index vs Staph. aureus, %	6,538	6,410	6,506	6,458



Lysozime Saliva, mg/L	-,192	-,363	-,499	-,678
Phagocytose Index vs Staph. aureus, %	118,4	118,5	119,3	115,7
Pan-Lymphocytes of Blood, %	-5,873	-5,732	-6,143	-5,459
Phagocytose Index vs E. coli, %	69,08	69,51	69,67	71,34
Erythrocyturia, points	-150,3	-152,2	-144,3	-141,3
IgA Saliva, mg/L	-1,631	-1,588	-1,699	-1,537
Bifidobacterium faeces, lg CFU/g	-12,09	-9,259	-9,291	-1,077
Lactobacillus faeces, lg CFU/g	-13,36	-15,21	-14,74	-21,76
Leukocyturia, lg/L	238,1	239,0	239,1	243,0
IgG Serum, g/L	,326	,271	,129	,739
Bacteriuria, points	138,8	149,4	138,7	139,7
Bactericidity vs Staph. aureus, 10 <sup>9</sup> Bacteria/L	-1,871	-1,796	-1,948	-1,856
Entropy of Immunocytogram	3605	3637	3552	3658
Interleukin-6, ng/L	580,9	586,6	579,1	592,8
Microbial Count vs E. coli, Bacter/Phagocyte	-6,096	-6,036	-5,897	-5,985
Constants	-13393	-13514	-13427	-13468

Ми можемо ретроспективно розпізнати членів III кластера безпомилково, IV кластера - з однією помилкою, а I та II кластерів - з двома помилками, так що точність класифікації становить 94,3% (табл. 9.16).

### Таблиця 9.16. Матриця класифікації для кластерів

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

Clusters	Percent correct	S±E+	S2-E+	S-E2+	S±E-
		I p=,239	II p=,170	IV p=,250	III p=,341
I	90,5	<b>19</b>	<b>2</b>	0	0
II	86,7	<b>1</b>	<b>13</b>	0	<b>1</b>
IV	95,5	<b>1</b>	0	<b>21</b>	0
III	100	0	0	0	<b>30</b>
Total	94,3	21	15	21	31

### РЕЗЮМЕ

Як і у здорових самок щурів, у людей обох статей, хворих на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії, виявлено чотири варіанти обміну сечової кислоти. У 34% помірна гіпоурикозурія поєднується з нижньопограничною урикемією. У 24% помірно підвищена урикозурія асоціюється із нормальною урикемією. У 17% помірно підвищена урикозурія поєднується з вираженою гіпоурикемією. Нарешті, у 25% пацієнтів нижньопогранична урикемія супроводжується вираженою гіперурикозурією. Виявлено констеляцію параметрів, за сукупністю яких чотири кластери суттєво відрізняються один від одного. Дискримінуючими є 8 імунних параметрів крові, IgA і лізоцим слини, індекс напруження лейкоцитограми, ентропія імуноцитограми, вміст в калі

Bifidobacterium і Lactobacillus, а також лейкоцитурія, еритроцитурія і бактерійурія. Точність класифікації становить 94,3%.

## РОЗДІЛ 10

### ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ І ІМУНІТЕТУ ТА МІКРОБІОТИ У ЛЮДЕЙ

Згідно з розрахунками за формулою:

$$|r| = \frac{\exp[2t/(n - 1,5)^{0,5}] - 1}{\exp[2t/(n - 1,5)^{0,5}] + 1}$$

для вибірки з n=88 критичний рівень |r| при p<0,05 (t>2,00) складає 0,21, при p<0,02 (t>2,39) - 0,25, при p<0,01 (t>2,66) - 0,28, при p<0,001 (t>3,46) - 0,36.

Скринінг кореляційних зв'язків виявив, по-перше, їх повну відсутність між урикемією та урикозурією (табл. 10.1). По-друге, актуальні рівні урикемії більш тісно пов'язані з параметрами імунітету та мікробіоти, ніж стандартизовані за статтю та віком. По-третє, урикозурія суттєво пов'язана лише з 5 параметрами імунітету.

**Таблиця 10.1. Матриця кореляцій між параметрами обміну сечової кислоти і імунітету та мікробіоти (кольором позначені значущі зв'язки)**

N=88 0,05 r ≥0,21	UAS raw	UAS standard	UA Excretion
UAS raw	1,00	,87	-,03
UAS standardized by sex&age	,87	1,00	-,09
UA Excretion	-,03	-,09	1,00
CD4 <sup>+</sup> Lymphocytes	-,38	-,13	-,23
Killing Index vs E. coli	,38	,23	,11
Attenuated E. coli feces	-,38	-,22	-,12
Killing Index vs Staph. aureus	,36	,24	,16
IgA Saliva	-,34	-,10	-,27
Monocytes	,27	,02	,20
Bactericidal Capacity vs E. coli	,26	,28	,06
IgG Saliva	-,27	,11	,13
Lactobacillus feces	,27	,14	,09
Bifidobacter feces	,25	,12	,08
Polymorphonucleary Neutrophils	-,22	-,00	-,15
Entropy Immunocytogram	,22	,08	,24
Microbial Count vs Staph. aureus	,21	,20	-,09
Bacteriuria, Ig CFU	-,20	-,24	-,02
Bacteriuria, points	-,20	-,23	-,01
Bactericidal Capacity vs Staph. aur.	,20	,22	,04
CD56 <sup>+</sup> Lymphocytes	,20	-,06	,17
Phagocytose Index vs Staph. aureus	,14	,25	-,22
CD8 <sup>+</sup> Lymphocytes	,14	,25	,02
Microbial Count vs E. coli	,12	,22	-,10
Phagocytose Index vs E. coli	,03	,16	-,27
Pan-Lymphocytes	,19	-,01	,10
E. coli feces	,19	,02	,05
Popovych Adaptation Index-1	-,18	-,13	-,08
0-Lymphocytes	,17	,00	-,01

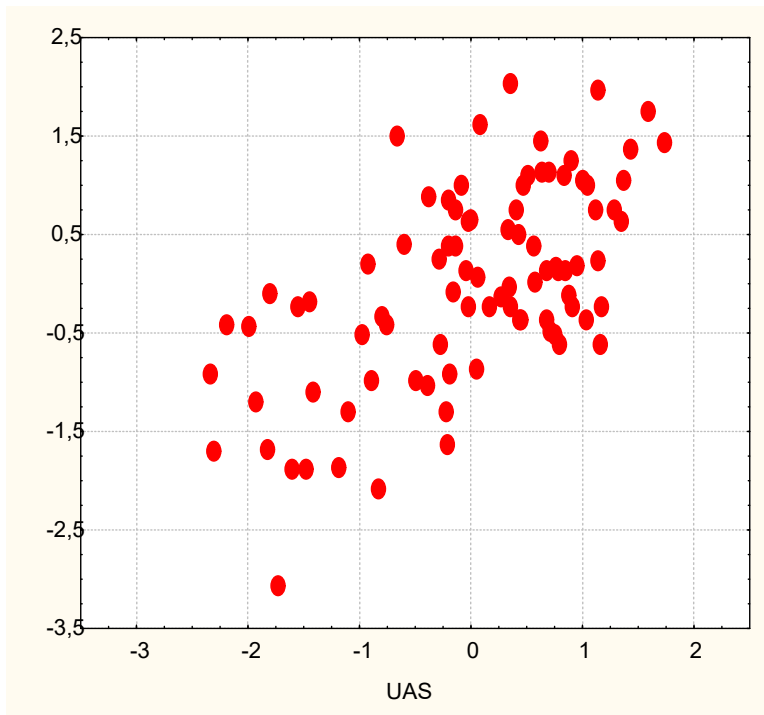
IgA Serum	-,15	,07	-,18
Hemolytica E. coli feces	-,15	-,05	-,05
Active T-Lymphocytes	-,14	-,02	-,02
CIC Serum	,13	,17	-,01
Entropy Leukocytogram	,12	-,02	,17
Leukocyturia raw	-,12	,04	-,02
Klebsiela&Proteus feces	,04	,16	-,04
Leukocyturia points	,01	,12	,06
IgM Serum	,06	,06	-,16
CD22 <sup>+</sup> Lymphocytes	,02	,03	,16
Leukocytes Blood	,00	-,04	,16
Eosinophils	-,09	,03	,01
Stubnucleary Neutrophils	-,08	,01	-,03
Popovych Strain Index-2	-,06	,02	,01
Erythrocyturia points	,03	,08	-,01
Popovych Adaptation Index-2	-,03	-,02	-,11
TNF- $\alpha$	,03	,03	,03
IL-6	,03	,03	,03
CRP	,03	,03	,03
IL-1	,02	,02	,07
IgG Serum	,00	,01	-,07
Erythrocyturia raw	-,02	,01	,04
Popovych Strain Index-1	-,01	,02	-,01

Шляхом покрокового виключення, в регресійну модель актуальної урикемії було включено 9 параметрів імунітету, а також бактеріурія та вміст у калі кишкової палички, незважаючи на дуже низькі коефіцієнти кореляції, тоді як деякі параметри зі значущими коефіцієнтами опинились поза моделлю. Таке сузір'я параметрів імунітету та мікробіоти детермінується актуальною урикемією на 28% (табл. 10.2 та рис. 10.1).

**Таблиця 10.2. Регресивна модель для параметрів імунітету/мікробіоти і актуальної урикемії**

R=0,611; R<sup>2</sup>=0,374; Adjusted R<sup>2</sup>=0,283; F<sub>(12)</sub>=4,1; p<10<sup>-4</sup>

		Beta	St. Err. of Beta	B	SE of B	t <sub>(76)</sub>	p-level
Variables	r		Intercept	1,533	,5238	2,93	,005
CD4 <sup>+</sup> Lymphocytes, %	<b>-,38</b>	-,299	,196	-,0031	,0021	-1,53	,130
IgG Saliva, mg/L	<b>-,27</b>	-,217	,139	-,0075	,0048	-1,56	,122
Polymorphonucleary Neutrophils, %	<b>-,22</b>	-,394	,312	-,0040	,0032	-1,26	,211
Bacteriuria, points	<b>-,20</b>	-,336	,151	-,1094	,0492	-2,22	,029
Killing Index vs Staph. aureus, %	<b>,36</b>	,555	,153	,0053	,0015	3,62	,001
Microbial Count vs Staph. aur, Bac/Phag	<b>,21</b>	,371	,130	,0037	,0013	2,86	,006
Bactericidal Capacity vs St. aur., 10 <sup>9</sup> B/L	<b>,20</b>	-,397	,197	-,0013	,0007	-2,01	,048
CD56 <sup>+</sup> Lymphocytes, %	<b>,20</b>	-,233	,161	-,0030	,0021	-1,45	,152
Pan-Lymphocytes, %	<b>,19</b>	-,443	,341	-,0047	,0036	-1,30	,199
E. coli feces, Ig CFU	<b>,19</b>	-,271	,147	-,0848	,0459	-1,85	,069
0-Lymphocytes, %	<b>,17</b>	,166	,134	,0024	,0020	1,24	,220



$R=0,611$ ;  $R^2=0,374$ ;  $\chi^2_{(11)}=38$ ;  $p<10^{-4}$ ;  $\Lambda$  Prime=0,626

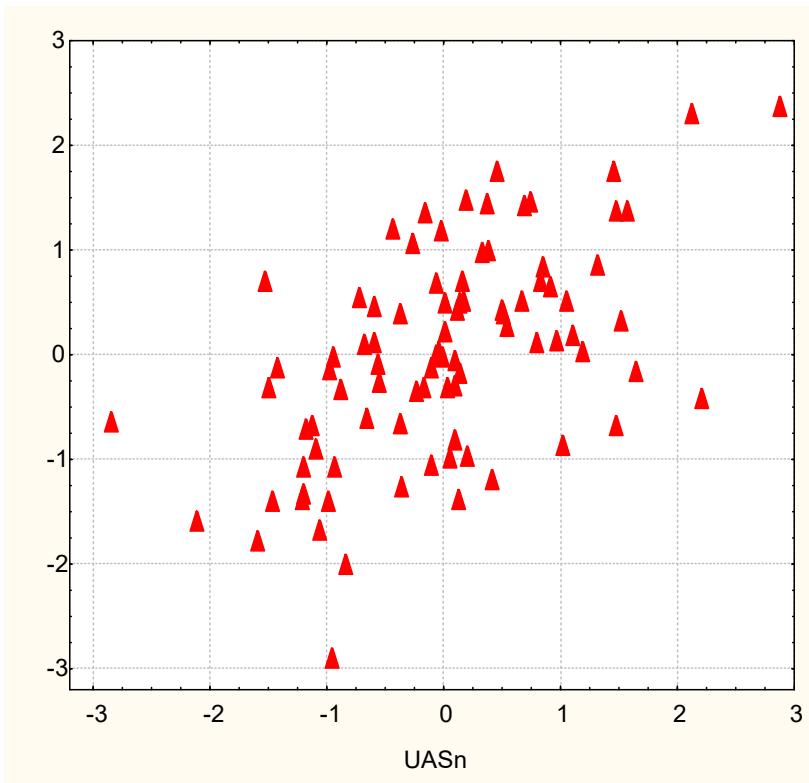
**Рис. 10.1. Точковий графік канонічної кореляції між актуальною урикемією (лінія X) і параметрами імунітету та мікробіоти (лінія Y)**

Цікаво, що стандартизована за статтю та віком урикемія детермінує іншу констеляцію параметрів імунітету та мікробіоти, але майже такою ж мірою, як і фактична (табл. 10.3 та рис. 10.2).

**Таблиця 10.3. Регресивна модель для параметрів імунітету/мікробіоти і урикемії, стандартизованої за статтю і віком**

$R=0,565$ ;  $R^2=0,319$ ; Adjusted  $R^2=0,250$ ;  $F_{(8,8)}=4,6$ ;  $p=0,0001$

Variables	r	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t <sub>(79)</sub>	p-level
			Intercept	-23,6	10,3	-2,30	,024
CD8 <sup>+</sup> Lymphocytes, %	,25	,159	,098	,036	,022	1,61	,111
Phagocytose Index vs Staph. aureus, %	,25	,232	,115	,221	,110	2,01	,048
Killing Index vs Staph. aureus, %	,24	,278	,132	,036	,017	2,10	,039
Killing Index vs E. coli, %	,23	-,476	,284	-,041	,025	-1,67	,098
Microbial Count vs E. coli, Bact/Phag	,22	,162	,121	,022	,016	1,34	,184
CIC Serum, units	,17	,137	,098	,010	,007	1,40	,164
Klebsiela&Proteus feces, %	,16	,346	,120	,026	,009	2,89	,005
Attenuated E. coli feces, %	-,22	-,698	,294	-,028	,012	-2,38	,020



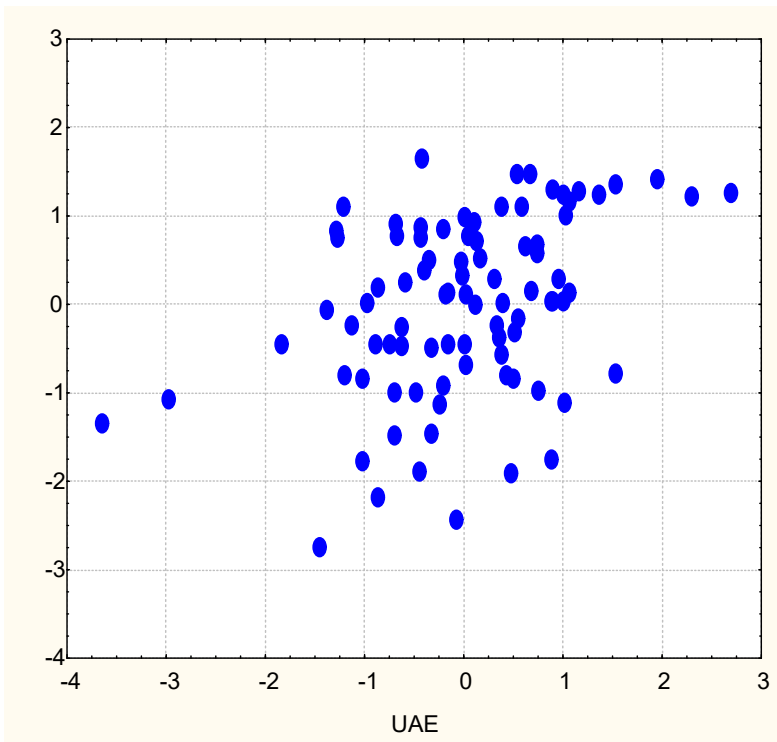
$R=0,565$ ;  $R^2=0,319$ ;  $\chi^2_{(8)}=31,5$ ;  $p=0,0001$ ;  $\Delta$  Prime=0,681

**Рис. 10.2.** Точковий графік канонічної кореляції між стандартизованою урикемією (лінія X) і параметрами імунітету та мікробіоти (лінія Y)

Натомість урикозурія детермінує лише чотири параметри імунітету і до того ж слабо (лише на 11,5%), але все ж статистично значуще (табл. 10.4 та рис. 10.3).

**Таблиця 10.2.** Регресивна модель для параметрів імунітету і урикозурії  
 $R=0,395$ ;  $R^2=0,156$ ; Adjusted  $R^2=0,115$ ;  $F_{(4,8)}=3,8$ ;  $p=0,007$

		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(83)}$	p-level
Variables	r		Intercept	12,63	19,01	,66	,508
<b>Phagocytose Index vs E. coli</b>	<b>-,27</b>	-,203	,105	-,30	,15	-1,94	,056
<b>IgM Serum</b>	<b>-,16</b>	-,139	,103	-,94	,69	-1,35	,179
<b>Entropy Immunocytogram</b>	<b>,24</b>	,184	,104	13,89	7,87	1,77	,081
<b>Entropy Leukocytogram</b>	<b>,17</b>	,198	,102	9,44	4,85	1,95	,055



R=0,395; R<sup>2</sup>=0,156;  $\chi^2_{(4)}$ =14,2; p=0,007;  $\Delta$  Prime=0,844

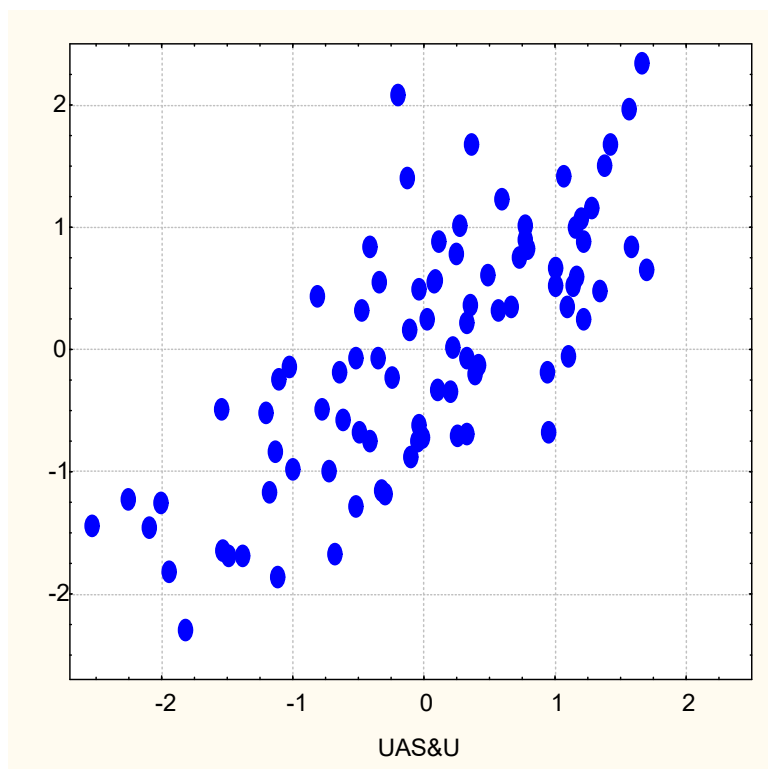
**Рис. 10.3.** Точковий графік канонічної кореляції між екскрецією сечової кислоти (лінія X) та параметрами імунітету (лінія Y)

На заключному етапі аналізу було з'ясовано зв'язок між всіма трьома параметрами метаболізму сечової кислоти, з одного боку, та параметрами імунітету та мікробіоти, з іншого. Виявлено, що у сукупності вони мають більш значний вплив на імунітет та мікробіоту, ніж кожен окремо (табл. 10.5 та рис. 10.4).

**Таблиця 10.5.** Факторна структура канонічних коренів параметрів обміну сечової кислоти та імунітету і мікробіоти

<i>Left set</i>	<b>R</b>
Uric Acid Serum raw, mM/L	<b>-,890</b>
Uric Acid Serum standardized by sex&age, Z	<b>-,599</b>
Uric Acid Excretion, mM/24h	<b>-,293</b>
<i>Right set</i>	<b>R</b>
CD4 <sup>+</sup> Lymphocytes, %	<b>,724</b>
Attenuated E. coli feces, %	<b>,593</b>
Polymorphonuclear Neutrophils, %	<b>,490</b>
IgG Saliva, mg/L	<b>,489</b>
Phagocytose Index vs E. coli, %	<b>,187</b>
Bacteriuria, points	<b>,187</b>
Klebsiela&Proteus feces, %	<b>,072</b>
Phagocytose Index vs Staph. aureus, %	<b>,038</b>
Killing Index vs E. coli, %	<b>-,581</b>
Killing Index vs Staph. aureus, %	<b>-,556</b>
CD56 <sup>+</sup> Lymphocytes, %	<b>-,504</b>

Entropy Immunocytogram	-,457
Pan-Lymphocytes, %	-,421
E. coli feces, IgCFU	-,370
0-Lymphocytes, %	-,326
Entropy Leukocytogram	-,325
Bactericidal Capacity vs Staph. aur., 10 <sup>9</sup> B/L	-,208
Microbial Count vs Staph. aur., Bact/Phagoc	-,202
CIC Serum, units	-,099
CD8 <sup>+</sup> Lymphocytes, %	-,060
IgM Serum, g/L	-,008
Microbial Count vs E. coli, Bacter/Phagocyte	-,003



$R=0,747$ ;  $R^2=0,559$ ;  $\chi^2_{(66)}=108$ ;  $p=0,0008$ ;  $\Lambda$  Prime=0,231

**Рис. 10.4.** Точковий графік канонічної кореляції між параметрами обміну сечової кислоти (лінія X) і параметрами імунітету та мікробіоти (лінія Y)

Судячи з факторних навантажень, основними цілями супресорної активності сечової кислоти є рівні CD4<sup>+</sup> лімфоцитів та поліморфно-ядерних нейтрофілів у крові, а також рівень IgG у слині, та, меншою мірою, активність фагоцитозу E. coli і Staph. aureus. Натомість сечова кислота посилює як інтенсивність, так і завершеність фагоцитозу нейтрофілами обох видів бактерій, підвищує рівень природних та Т-кілерів у крові, а також рівень CIC та IgM у сироватці крові.

Тепер проаналізуємо зв'язки між змінами параметрів обміну сечової кислоти і імунітету та мікробіоти під впливом 10-денного курсу бальнеотерапії.



Позаяк вибірка зменшилась вдвічі (n=44), критичні рівні |r| підвищуються, сягаючи при p<0,05 (t>2,02) 0,30, при p<0,02 (t>2,42) 0,35, при p<0,01 (t>2,70) 0,39, при p<0,001 (t>3,55) 0,50.

За результатами скринінгу створена кореляційна матриця (табл. 10.6). Для порівняння наводимо матрицю кореляцій з попереднього аналізу.

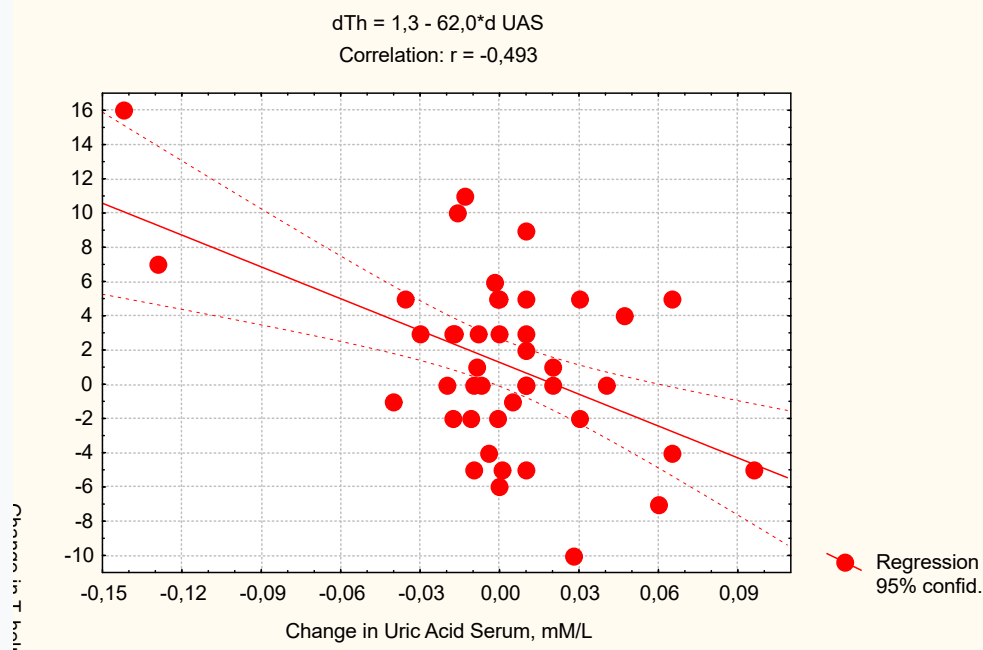
**Таблиця 10.6. Кореляційна матриця для змін параметрів метаболізму сечової кислоти та імунітету**

Variables	N=44; 0,05 r ≥0,30		N=88; 0,05 r ≥0,21		
	Change in UA Serum	Change in UA Excretion	UA Serum raw	UA Serum standard	UA Excretion
Uric Acid Serum	1,00	-,05	1,00	<b>,87</b>	-,03
UAS standardized by sex&age			<b>,87</b>	1,00	-,09
Uric Acid Excretion	-,05	1,00	-,03	-,09	1,00
CD4 <sup>+</sup> Lymphocytes	<b>-,49</b>	<b>,29</b>	<b>-,38</b>	-,13	<b>-,23</b>
IgA Saliva	<b>-,36</b>	,11	<b>-,34</b>	-,10	<b>-,27</b>
IgG Saliva	<b>-,25</b>	,04	<b>-,27</b>	,11	,13
Tumor Necrosis Factor-α	<b>-,31</b>	,08	,03	,03	,03
IL-6	<b>-,31</b>	,08	,03	,03	,03
C-Reactive Protein	<b>-,31</b>	,08	,03	,03	,03
Monocytes	<b>,34</b>	-,07	<b>,27</b>	,02	<b>,20</b>
Circulating Immune Complexes	<b>,33</b>	,04	,13	,17	-,01
CD8 <sup>+</sup> Lymphocytes	<b>,26</b>	<b>-,17</b>	,14	<b>,25</b>	,02
Microbial Count vs Staph. aureus	-,06	<b>-,28</b>	<b>,21</b>	,20	-,09
IgG Serum	,06	<b>,23</b>	,00	,01	-,07

Перш за все, встановлено, що індивідуальні **зміни** урикемії корелюють обернено зі **змінами** рівня Т-гелперів у крові (рис. 10.5), а також IgA та IgG у слині, натомість позитивно зі **змінами** рівня моноцитів майже тією ж мірою, що і їх **статичні** рівні.

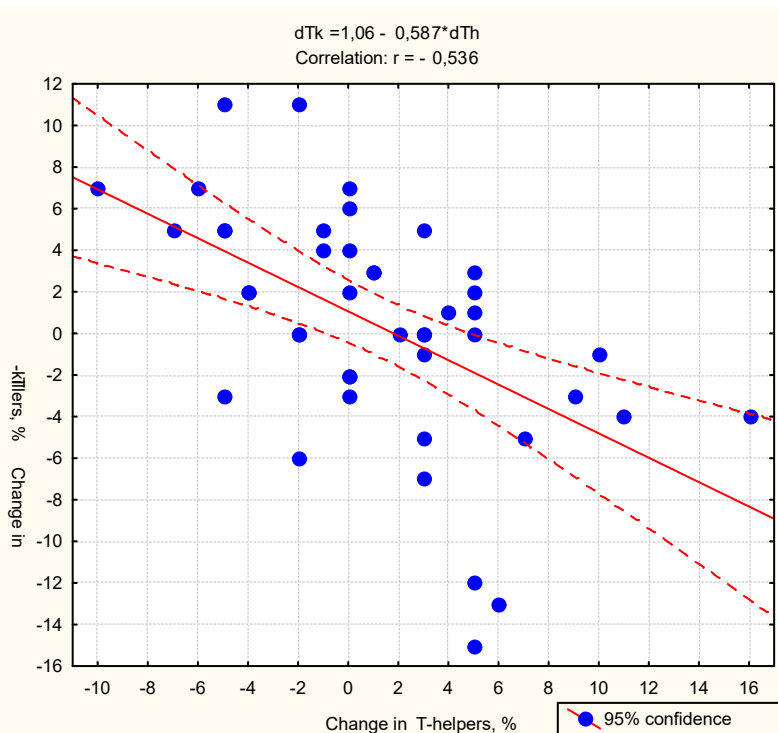
Натомість виявлено зворотні зв'язки зі змінами запальних маркерів та позитивні зв'язки із змінами СІС та Т-кілерів, які відсутні щодо статичних параметрів. Однак не виявлено зв'язку між змінами урикемії та інтенсивністю фагоцитозу нейтрофілами крові золотистого стафілокока.

Зміни урикозурії корелюють із змінами лише трьох імунних параметрів, до того ж на межі значущості.



**Рис. 10.5.** Точковий графік кореляції між змінами урикемії (лінія X) та відносного вмісту в крові Т-гелперів (лінія Y)

Зверніть увагу на протилежні знаки коефіцієнтів кореляції для Т-гелперів і Т-кілерів, з одного боку, та урикемії та урикозурії, з іншого. Це пов'язано із інверсним характером зв'язку між змінами вмісту в крові цих субпопуляцій Т-лімфоцитів (рис. 10.6).



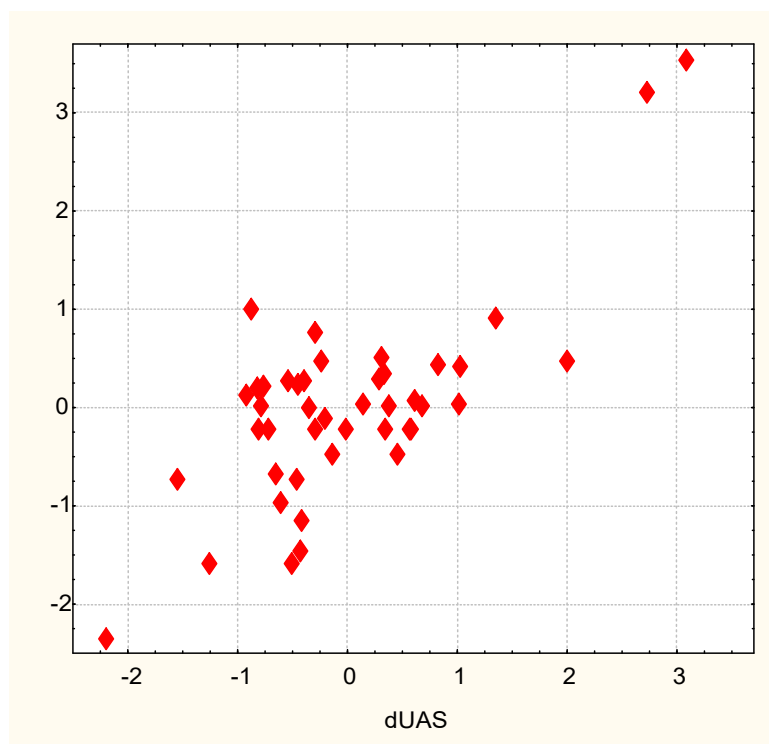
**Рис. 10.6.** Точковий графік кореляції між змінами Т-гелперів (лінія X) та Т-кілерів (лінія Y)

Попри очікування, значущих зв'язків щодо параметрів мікробіоти не знайдено.

Шляхом покрокового виключення, в регресійну модель для зміни рівня урикемії були включені 4 параметри імунітету, тоді як інші 3 параметри зі значущими коефіцієнтами опинились поза моделлю. Зміни цього сузір'я параметрів імунітету детермінуються зміною рівня урикемії на 50% (табл. 10.7 та рис. 10.7).

**Таблиця 10.7. Регресивна модель для змін параметрів імунітету і урикемії**  
 $R=0,740$ ;  $R^2=0,547$ ;  $\text{Adjusted } R^2=0,500$ ;  $F_{(4,4)}=11,8$ ;  $p<10^{-5}$

	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	$t_{(39)}$	p-level	
Change in R			Intercept	,0013	,0047	,27	,788
T-helpers	-0,49	-,420	,11	-,0033	,0009	-3,70	,001
TNF- $\alpha$	-0,31	-,249	,11	-,0057	,0026	-2,17	,036
Monocytes	0,34	,386	,11	,0069	,0019	3,56	,001
CIC	0,33	,399	,11	,0008	,0002	3,66	,001



$R=0,740$ ;  $R^2=0,547$ ;  $\chi^2_{(4)}=32$ ;  $p<10^{-5}$ ;  $\Lambda \text{ Prime}=0,453$

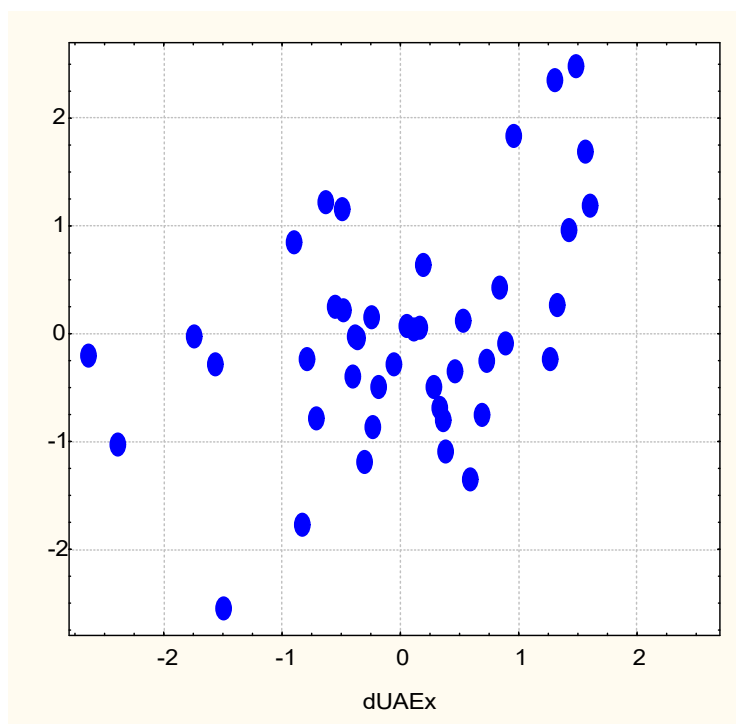
**Рис. 10.7. Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикемії (лінія X) та параметрів імунітету (лінія Y)**

Натомість зміна урикозурії детермінує лише три параметри імунітету і сила детермінації становить лише 15,2%, але є статистично значущою (табл. 10.8 та рис. 10.8).

**Таблиця 10.8. Р егресивна модель для змін параметрів імунітету і урикозурії**

R=0,459; R<sup>2</sup>=0,211; Adjusted R<sup>2</sup>=0,152; F<sub>(3,4)</sub>=3,6; p=0,022

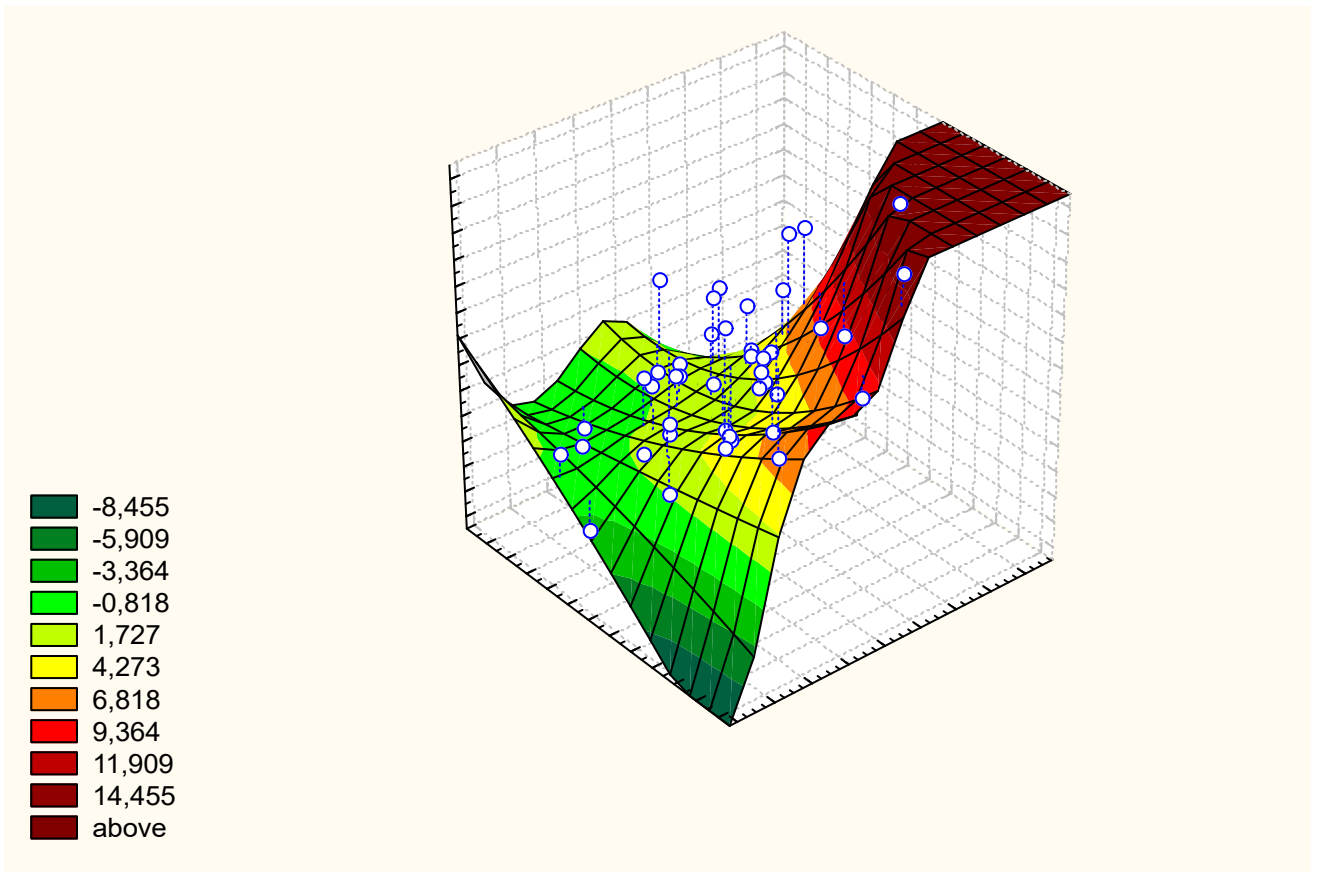
		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t <sub>(40)</sub>	p-level
Change in	R		Intercept	,017	,252	,07	,948
T-helpers	0,29	,284	,146	,095	,049	1,94	,059
IgG Serum	0,23	,177	,145	,070	,057	1,22	,230
MC St. aur.	-0,28	-,319	,142	-,060	,026	-2,25	,030



R=0,459; R<sup>2</sup>=0,211;  $\chi^2_{(3)}$ =9,6; p=0,022;  $\Lambda$  Prime=0,789

**Рис. 10.8. Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикозурії (лінія X) та параметрів імунітету (лінія Y)**

Цікаво, що зміни вмісту в крові Т-гелперів детермінуються змінами урикозурії позитивно, натомість змінами урикемії – негативно. Міра детермінації становить 34% (рис. 10.9).



$$dTh(\%) = 1,28 - 60,18 \cdot dUAS(mM/L) + 0,874 \cdot dUAE(mM/24h)$$

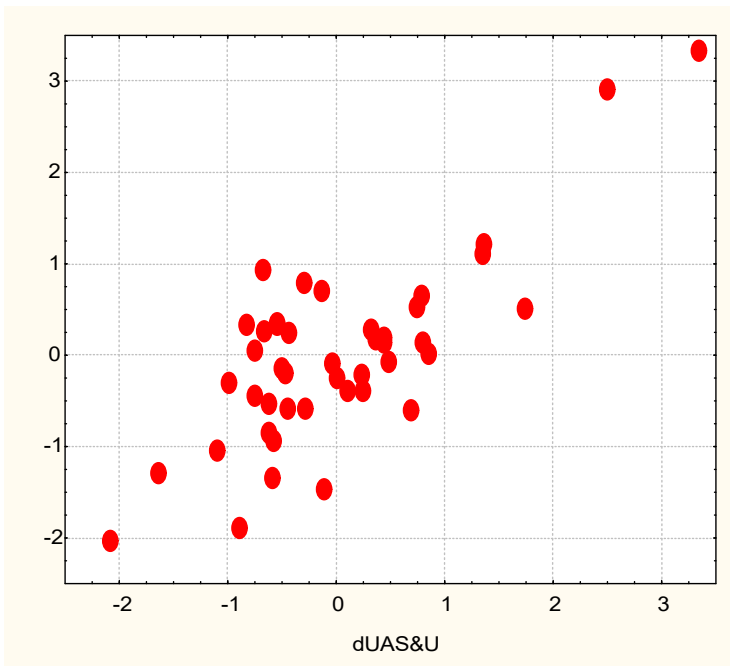
$R=0,582$ ;  $R^2=0,338$ ; Adjusted  $R^2=0,305$ ;  $F_{(2,4)}=10,2$ ;  $p=0,0003$

**Рис. 10.9.** Залежність змін рівня в крові Т-гелперів (Z-лінія) від змін урикемії (X-лінія) і урикемії (Y-лінія)

Урикозурія детермінує позитивно також рівень сироваткового IgG, натомість негативно – інтенсивність фагоцитозу золотистого стафілокока, а урикемія чинить downregulation TNF-alpha та upregulation - рівнів моноцитів і ЦІК. Сукупна міра урикозної імуномодуляції становить 60% (табл. 10.9 і рис. 10.10).

**Таблиця 10.9.** Факторна структура канонічних коренів змін параметрів обміну сечової кислоти та імунітету

<b>Left set</b>	R
Uric Acid Serum	<b>-,945</b>
Uric Acid Excretion	<b>,374</b>
<b>Right set</b>	R
T-helpers	<b>,716</b>
TNF- $\alpha$	<b>,408</b>
Monocytes	<b>-,440</b>
CIC	<b>-,379</b>
Microbial Count St. aur.	<b>-,050</b>
IgG Serum	<b>,025</b>



$R=0,772$ ;  $R^2=0,596$ ;  $\chi^2_{(12)}=42$ ;  $p<10^{-4}$ ;  $\Lambda$  Prime= $0,334$

**Рис. 10.10. Точковий графік канонічної кореляції між змінами параметрів обміну сечової кислоти (лінія X) та параметрів імунітету (лінія Y)**

## РЕЗЮМЕ

З'ясовано зв'язок між параметрами метаболізму сечової кислоти, з одного боку, та параметрами імунітету та мікробіоти, з іншого. Коефіцієнт урикозно-імунної детермінації становить 56%. Основними цілями супресорної активності сечової кислоти є рівні  $CD4^+$  лімфоцитів та поліморфно-ядерних нейтрофілів у крові, а також рівень IgG у слині, та, меншою мірою, активність фагоцитозу *E. coli* і *Staph. aureus*. Натомість сечова кислота посилює як інтенсивність, так і завершеність фагоцитозу нейтрофілами обох видів бактерій, підвищує рівень природних та Т-кілерів у крові, а також рівень СІС та IgM у сироватці крові. Шляхом аналізу зв'язків між змінами параметрів обміну сечової кислоти і імунітету під впливом бальнеотерапії з'ясовано, що сукупна міра урикозної імуномодуляції становить 60%.

## РОЗДІЛ 11

### ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ І НЕЙРО-ЕНДОКРИННИМИ ФАКТОРАМИ АДАПТАЦІЇ У ЛЮДЕЙ

Метою даного розділу є з'ясування зв'язків між урикемією і урикозурією – з одного боку, і головними атрибутами загальних адаптаційних реакцій – з іншого боку. В якості останніх нами вибрані рівні в плазмі класичних адаптогенних гормонів – кортизолу, альдостерону, трийодтироніну і тестостерону [Гаркави ЛХ и др, 1990], а також кальцитоніну і паратирину та ВРС-маркерів симпатичного і вагального тонуусу [Gozhenko AI et al, 2017; 2019]. Разом з тим, в батарею тестів були включені вегетативний індекс Кердью і Са/К-індекс плазми крові як гемодинамічний і електролітний маркери симпато-вагального балансу.

На першому етапі з'ясуємо, яка констеляція нейро-ендокринних факторів адаптації є розпізнавальною. Програма дискримінантного аналізу включила у модель, на додачу до трьох параметрів обміну сечової кислоти, 4 індекси симпато-вагального балансу та трийодтиронін, кортизол, кальцитонін і тестостерон, причому рівень останнього не актуальний, а нормалізований за статтю і віком (табл. 11.1). Актуальний рівень тестостерону, драстично відмінний для статей, опинився поза моделлю, як і рівень кальцитоніну, нормалізований за статтю. Не увійшли у модель також альдостерон, паратирин і параметри ВРС (табл. 11.2).

**Таблиця 11.1. Підсумок аналізу дискримінантних функцій щодо параметрів обміну сечової кислоти та нейро-ендокринних факторів адаптації**

Step 11, N of vars in model: 11; Grouping: 4 grps; Wilks'  $\Lambda$ : 0,0568; approx.  $F_{(33)}=10,9$ ;  $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Clusters of Uric Acid Exchange (Males/Females)				Parameters of Wilks' Statistics					
	S-E2+ IV (18/4)	S±E+ I (16/5)	S2-E+ II (14/1)	S±E- III (20/10)	Wilks $\Lambda$	Partial $\Lambda$	F-re-move (3,7)	p-level	Tolerance	Norm Cv/ $\sigma$ (30)
Uric Acid Excretion, mM/24 h	5,94	3,94	3,88	2,27	0,416	0,137	156	$10^{-6}$	0,812	3,00 0,250
Serum Uric Acid, mM/L	0,316	0,371	0,249	0,322	0,067	0,842	4,62	0,005	0,232	0,365 0,116

<b>Serum Uric Acid normalized, Z-score</b>	-0,70	+0,09	-1,89	-0,53	0,061	0,935	1,72	0,170	0,211	0
<b>Kerdö Vegetative Index, units</b>	-24	-13	-27	-20	0,063	0,907	2,54	0,063	0,826	-20 <b>23,6</b>
<b>(Ca/K)<sup>0,5</sup> Plasma as Symp/Vagal balance</b>	0,71	0,71	0,69	0,73	0,063	0,907	2,52	0,064	0,776	0,71 0,104
<b>AMo/MxDMn as Symp/Vagal balance</b>	218	394	234	236	0,065	0,881	3,34	0,024	0,222	251 0,303
<b>Baevskiy Stress Index, ln units</b>	4,81	5,09	4,66	4,78	0,062	0,913	2,35	0,079	0,197	4,91 0,166
<b>Triiodothyronine, nM/L</b>	1,86	2,17	2,02	1,96	0,059	0,955	1,16	0,331	0,805	2,20 0,227
<b>Cortisol, nM/L</b>	531	475	432	563	0,060	0,940	1,57	0,205	0,816	405 0,524
<b>Calcitonin, ng/L</b>	6,45	7,21	8,76	7,50	0,064	0,888	3,11	0,031	0,732	12,03 0,493
<b>Males, ng/L</b>	6,65	7,76	8,64	8,80						13,95
<b>Females, ng/L</b>	5,55	5,48	10,39	4,90						5,50
<b>Testosterone normalized by Sex&amp;Age, Z</b>	-0,12	+0,55	+1,03	+0,22	0,059	0,956	1,13	0,344	0,915	0
<b>Males, Z-score</b>	-0,31	+0,62	+1,09	+0,18						0
<b>Females, Z-score</b>	+0,70	+0,22	+0,12	+0,29						0

**Таблиця 11.2. Параметри нейро-ендокринних факторів адаптації, не включені в модель**

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					Reference mean (88)	Cv
	S- E2+ IV (22)	S± E+ I (21)	S2- E+ II (15)	S± E- III (30)	Wilks Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance		
<b>Baevski Stress Index</b>	156	259	145	137	0,056	0,991	0,232	0,874	0,036	136	,417
<b>Baevski ARS Index</b>	3,42	3,54	3,09	2,20	0,056	0,985	0,363	0,780	0,529	0 ÷ 3	
<b>Mode HRV, msec</b>	833	808	885	883	0,055	0,970	0,749	0,526	0,376	875	,116
<b>AMo HRV, %</b>	43,0	49,7	42,4	43,4	0,056	0,979	0,515	0,673	0,127	39,2	,298
<b>MxDMn HRV, msec</b>	226	196	229	213	0,055	0,976	0,602	0,616	0,097	162	,293
<b>TNN HRV, units</b>	11,3	10,0	12,0	10,8	0,056	0,978	0,537	0,659	0,216	11,2	,217
<b>SDNN HRV, msec</b>	55,4	43,7	51,7	45,9	0,056	0,993	0,173	0,914	0,165	56,2	,516
<b>RMSSD HRV, msec</b>	30,6	27,4	32,6	26,1	0,056	0,981	0,469	0,707	0,417	28,8	,486
<b>pNN<sub>50</sub> HRV, %</b>	10,4	9,5	12,6	6,9	0,055	0,976	0,589	0,624	0,455	9,0	,820
<b>ULF HRV, msec<sup>2</sup></b>	71	103	99	98	0,055	0,972	0,706	0,552	0,778	122	,892
<b>VLF HRV, msec<sup>2</sup></b>	1259	1007	1319	1133	0,056	0,991	0,221	0,881	0,270	1250	,572
<b>LF HRV, msec<sup>2</sup></b>	1233	834	1192	594	0,055	0,977	0,584	0,627	0,422	625	,482
<b>HF HRV, msec<sup>2</sup></b>	426	549	526	395	0,056	0,991	0,232	0,874	0,452	350	,713
<b>LF/HF</b>	4,59	4,55	6,02	3,37	0,056	0,980	0,492	0,689	0,743	2,86	,709
<b>LFnu, %</b>	73,6	71,2	74,0	67,1	0,056	0,992	0,205	0,892	0,798	64,2	,201
<b>(VLF+LF)/HF</b>	9,4	11,6	15,4	13,7	0,057	0,995	0,121	0,948	0,730	6,82	,554
<b>Entropy HRV</b>	0,721	0,733	0,733	0,698	0,055	0,973	0,678	0,568	0,758	0,806	,114
<b>Parathyroid Activity</b>	1,86	1,88	1,75	1,74	0,056	0,981	0,472	0,703	0,924	1,82	,230
<b>Aldosterone, pM/L</b>	224	228	218	235	0,055	0,975	0,630	0,598	0,580	238	,187
<b>Calcitonin normd, Z</b>	-0,87	-0,69	-0,60	-0,57	0,056	0,993	0,179	0,910	0,135	0	
<b>Males, Z-score</b>	-1,07	-0,90	-0,78	-0,75						0	
<b>Females, Z-score</b>	+0,02	-0,01	+1,08	-0,22						0	
<b>Testosterone, nM/L</b>	12,0	14,5	17,6	9,9	0,056	0,989	0,266	0,849	0,233		
<b>Testost Males, nM/L</b>	14,0	17,2	18,7	13,5						14,8	,407
<b>Test Females, nM/L</b>	3,26	2,61	2,47	2,70						2,30	,600
<b>Sex Ind (M=1, F=2)</b>	1,18	1,24	1,07	1,33						1,23	
<b>Age, years</b>	44,6	49,0	51,5	53,1						49,7	,256



Дискримінантні змінні ранжовані за критерієм  $\Lambda$  (табл. 11.3).

**Таблиця 11.3. Підсумок покрокового аналізу параметрів обміну сечової кислоти та нейро-ендокринних факторів адаптації**

Variables currently in the model	F to enter	p-level	$\Lambda$	F-value	p-level
Uric Acid Excretion, mM/24 h	154	10 <sup>-6</sup>	0,154	154	10 <sup>-6</sup>
Serum Uric Acid, Z	13,5	10 <sup>-6</sup>	0,104	58,3	10 <sup>-6</sup>
Calcitonin, ng/L	3,08	0,032	0,093	36,7	10 <sup>-6</sup>
Kerdö Vegetative Index, units	2,55	0,061	0,085	27,5	10 <sup>-6</sup>
Testosterone, Z	1,91	0,135	0,079	22,3	10 <sup>-6</sup>
Triiodothyronine, nM/L	1,41	0,247	0,075	18,6	10 <sup>-6</sup>
(Ca/K) <sup>0,5</sup> Plasma	1,46	0,232	0,071	16,1	10 <sup>-6</sup>
AMo/MxDMn, units	1,22	0,306	0,068	14,2	10 <sup>-6</sup>
Baevskiy Stress Index, ln units	1,76	0,163	0,064	12,9	10 <sup>-6</sup>
Serum Uric Acid, mM/L	1,32	0,273	0,060	11,8	10 <sup>-6</sup>
Cortisol, nM/L	1,57	0,205	0,057	10,92	10 <sup>-6</sup>

Слідуючи алгоритму, 11-мірний простір дискримінантних змінних трансформуємо у 3-мірний простір канонічних коренів. Коефіцієнт канонічної кореляції для першого кореня складає 0,935 (Wilks'  $\Lambda=0,057$ ;  $\chi^2_{(33)}=228$ ;  $p<10^{-6}$ ), для другого 0,643 (Wilks'  $\Lambda=0,449$ ;  $\chi^2_{(20)}=64$ ;  $p<10^{-5}$ ), для третього 0,484 (Wilks'  $\Lambda=0,766$ ;  $\chi^2_{(9)}=21$ ;  $p=0,012$ ). Мажорний корінь містить 87,2% дискримінантних можливостей, другий - 8,9% і мінорний - 3,9%.

Розрахунок дискримінантних значень коренів для кожної людини за необробленими коефіцієнтами і константами (табл. 11.4) дозволяє візуалізувати кожного пацієнта в інформаційному просторі цих коренів.

**Таблиця 11.4. Стандартизовані і необроблені коефіцієнти та константи для параметрів обміну сечової кислоти та адаптації**

Variables	Coefficients			Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Uric Acid Excretion, mM/24 h	-1,103	-0,038	-0,018	-1,831	-0,064	-0,029			
Serum Uric Acid, Z	-0,103	-1,064	-0,924	-0,110	-1,136	-0,987			
Calcitonin, ng/L	0,414	0,086	-0,053	0,092	0,019	-0,012			
Kerdö Vegetative Index, units	-0,143	-0,425	0,296	-0,0072	-0,0213	0,0149			
Testosterone normalized, Z	0,102	0,115	0,377	0,063	0,071	0,233			
Triiodothyronine, nM/L	-0,144	-0,243	0,237	-0,177	-0,300	0,293			
(Ca/K) <sup>0,5</sup> Plasma	-0,064	-0,332	-0,548	-1,151	-5,935	-9,784			
AMo/MxDMn, units	0,354	-0,249	1,313	0,0016	-0,0011	0,0058			
Baevskiy Stress Index, ln units	-0,401	0,168	-1,110	-0,530	0,222	-1,467			
Serum Uric Acid, mM/L	-0,047	0,147	1,128	-0,647	2,034	15,57			
Cortisol, nM/L	0,092	-0,134	-0,499	0,00030	-0,00044	-0,00165			
			Constants	9,510	2,534	7,581			

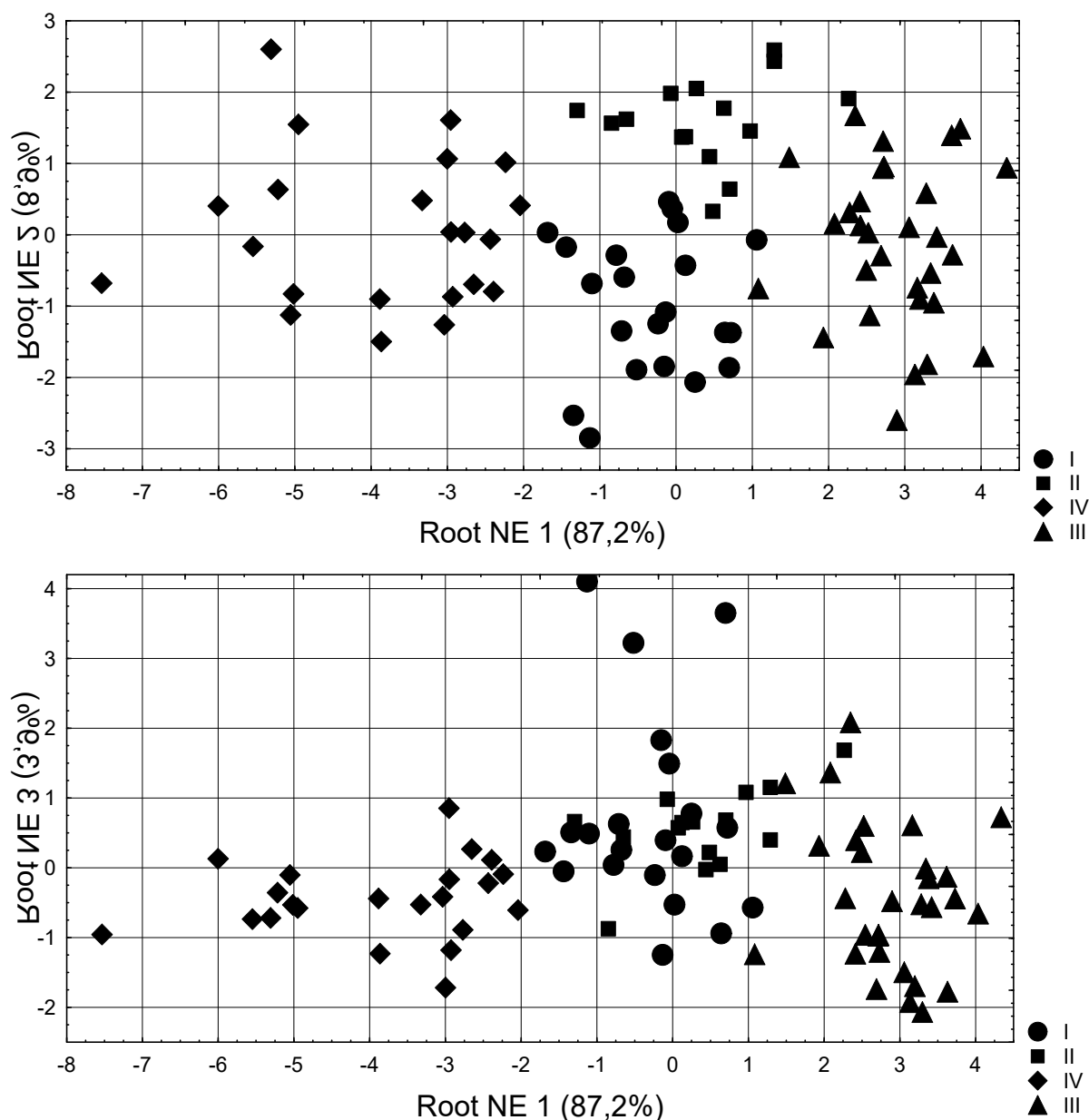
У таблиці 11.5 наведено коефіцієнти кореляції дискримінантних змінних з канонічними дискримінантними коренями, центроїди кластерів та нормовані значення дискримінантних змінних, а також змінні, які не входять до моделі, але варті уваги.

**Таблиця 11.5. Кореляції змінних з канонічними коренями, середні значення коренів та Z-величини параметрів обміну сечової кислоти та адаптації**

Variables	Correlations Variables-Roots			S-E2+ IV (22)	S±E+ I (21)	S2-E+ II (15)	S±E- III (30)
	R 1	R 2	R 3				
<b>Root 1 (87,2%)</b>	<b>R 1</b>	<b>R 2</b>	<b>R 3</b>	<b>-3,87</b>	-0,31	+0,38	<b>+2,87</b>
<b>Uric Acid excretion</b>	<b>-0,890</b>	0,202	0,104	<b>+3,87</b>	+1,26	+1,17	<b>-0,97</b>
<b>Calcitonin</b>	<b>0,038</b>	0,132	0,146	<b>-0,87</b>	-0,69	-0,60	<b>-0,57</b>
<b>Root 2 (8,9%)</b>	<b>R 1</b>	<b>R 2</b>	<b>R 3</b>	+0,04	<b>-0,99</b>	<b>+1,60</b>	-0,14
<b>Uric Acid Serum</b>	0,004	<b>-0,817</b>	-0,017	-0,70	<b>+0,09</b>	<b>-1,89</b>	-0,53
<b>AMo/MxDMn HRV</b>	0,004	<b>-0,248</b>	0,432	-0,07	<b>+1,63</b>	<b>-0,47</b>	-0,34
<b>Kerdö Vegetative Index</b>	0,021	<b>-0,244</b>	0,172	-0,18	<b>+0,29</b>	<b>-0,29</b>	0,00
<b>Baevskiy Stress Index, ln</b>	-0,013	<b>-0,203</b>	0,172	-0,05	<b>+0,22</b>	<b>-0,35</b>	-0,20
<b>(Ca/K)<sup>0.5</sup> Plasma</b>	0,051	<b>-0,154</b>	-0,266	-0,01	<b>+0,01</b>	<b>-0,23</b>	+0,27
<b>Cortisol</b>	0,015	<b>-0,074</b>	-0,269	+0,59	<b>+0,33</b>	<b>+0,13</b>	+0,75
<b>Aldosterone</b>	currently not in model			-0,32	<b>-0,23</b>	<b>-0,44</b>	-0,07
<b>AMo HRV</b>	currently not in model			+0,35	<b>+0,90</b>	<b>+0,27</b>	+0,36
<b>Testosterone</b>	0,033	<b>0,126</b>	0,367	-0,12	<b>+0,55</b>	<b>+1,03</b>	+0,22
<b>HF HRV</b>	currently not in model			+0,38	<b>+0,38</b>	<b>+0,71</b>	+0,22
<b>RMSSD HRV</b>	currently not in model			+0,23	<b>-0,31</b>	<b>+0,38</b>	-0,01
<b>pNN<sub>50</sub> HRV</b>	currently not in model			+0,10	<b>0,00</b>	<b>+0,60</b>	-0,23
<b>Mode HRV</b>	currently not in model			-0,33	<b>-0,65</b>	<b>+0,05</b>	+0,05
<b>Root 3 (3,9%)</b>	<b>R 1</b>	<b>R 2</b>	<b>R 3</b>	-0,46	<b>+0,71</b>	+0,56	-0,44
<b>Triiodothyronine</b>	0,014	-0,062	<b>0,224</b>	-0,67	<b>-0,06</b>	-0,36	-0,49

Характерними рисами членів кластера **S-E2+** є поєднання вираженої гіперурикозурії з мінімальним для вибірки рівнем в плазмі кальцитоніну, що візуалізується локалізацією кластера в крайній лівій зоні осі першого кореня (рис. 11.1). Натомість полярна позиція кластера **S±E-** відображує поєднання у його членів помірної гіпоурикоземії з мінімально зниженим рівнем кальцитоніну. Інші два кластери посідають вздовж осі першого кореня проміжну позицію і перемішуються, однак розмежовуються вздовж осі другого кореня. Топ-позиція членів кластера **S2-E+** відображує поєднання вираженої гіпоурикемії з помірним ваготонічним зсувом симпато-вагального балансу (причому за різними маркерами: ВРС, гемодинамічним і кальцієво-калієвим), нормальними, але мінімальними для вибірки кортизолемією, альдостеронемією

і симпатичним тонусом та максимальними для вибірки тестостеронемією (нормалізованою за статтю і віком) і ВРС-маркерами вагального тонусу. Натомість нижча локалізація вздовж осі членів кластера **S±E+** відображує поєднання нормального рівня урикемії з симпатотонічним зсувом симпто-вагального балансу, максимальними рівнями симпатичного тонусу і циркулюючих катехоламінів (за мінімальною модою) та вищими/нижчими рівнями інших параметрів, корелюючих з другим коренем негативно/позитивно відповідно.



**Рис. 11.1. Розсіювання індивідуальних величин першого і другого (зверху) та першого і третього (знизу) дискримінантних нейро-ендокринних коренів пацієнтів різних кластерів**

Додаткове розмежування кластера **S±E+** відбувається вздовж осі третього кореня, відображуючи нормальний рівень трийодтироніну на тлі його зниження в інших кластерах.

В тримірному інформаційному просторі канонічних коренів всі чотири кластери розмежовуються за сукупністю дискримінантних змінних досить чітко (табл. 11.6).

**Таблиця 11.6. Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами, F-критерії (df=11,7) і p-рівні**

Clusters	<b>S±E+</b> <b>I</b>	<b>S2-E+</b> <b>II</b>	<b>S-E2+</b> <b>IV</b>	<b>S±E-</b> <b>III</b>
<b>S±E+</b> <b>I (21)</b>	0	7,2	15,1	12,1
<b>S2-E+</b> <b>II (15)</b>	<b>5,0</b> 10 <sup>-6</sup>	0	21,5	10,2
<b>S-E2+</b> <b>IV (22)</b>	<b>13,3</b> 10 <sup>-6</sup>	<b>15,3</b> 10 <sup>-6</sup>	0	45,4
<b>S±E-</b> <b>III (30)</b>	<b>12,0</b> 10 <sup>-6</sup>	<b>8,2</b> 10 <sup>-6</sup>	<b>46,1</b> 10 <sup>-6</sup>	0

За допомогою класифікаційних функцій (табл. 11.7) можлива ідентифікації приналежності тієї чи іншої людини до того чи іншого кластеру.

**Таблиця 11.7. Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій кластерів**

Clusters	<b>S±E+</b> <b>I</b>	<b>S2-E+</b> <b>II</b>	<b>S-E2+</b> <b>IV</b>	<b>S±E-</b> <b>III</b>
<b>Variables</b>	p=,239	p=,170	p=,250	p=,341
<b>Uric Acid Excretion, mM/24 h</b>	19,43	18,01	25,91	13,59
<b>Serum Uric Acid, Z</b>	1,756	-1,100	2,135	1,579
<b>Calcitonin, ng/L</b>	-0,193	-0,078	-0,487	0,130
<b>Kerdö Index, units</b>	0,018	-0,045	0,004	-0,040
<b>Testosterone, Z</b>	0,845	1,035	0,422	0,837
<b>Triiodothyronine, nM/L</b>	13,86	12,92	13,84	12,71
<b>(Ca/K)<sup>0.5</sup> Plasma</b>	289,2	274,5	298,6	291,7
<b>AMo/MxDMn, units</b>	-0,107	-0,110	-0,121	-0,110
<b>Baevskiy Stress Ind, ln units</b>	39,43	39,87	43,27	39,62
<b>Serum Uric Acid, mM/L</b>	19,92	22,31	6,075	1,698
<b>Cortisol, nM/L</b>	0,0173	0,0168	0,0179	0,0199
<b>Constants</b>	-244,2	-233,3	-291,1	-223,6

Тобто, ретроспективно можна розпізнати членів II і IV кластера безпомилково, а двох інших - з двома помилками, так що точність класифікації становить 95,5% (табл. 11.8).

### Таблиця 11.8. Матриця класифікації для кластерів

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

	Percent correct	<b>S±E+ I</b> p=,239	<b>S2-E+ II</b> p=,170	<b>S-E2+ IV</b> p=,250	<b>S±E- III</b> p=,341
I	90,5	<b>19</b>	<b>1</b>	0	<b>1</b>
II	100	0	<b>15</b>	0	0
IV	100	0	0	<b>22</b>	0
III	93,3	0	<b>2</b>	0	<b>28</b>
Total	95,5	19	18	22	29

Тепер розглянемо кореляційні зв'язки між параметрами метаболізму сечової кислоти і нейро-ендокринними факторами адаптації. Таблиця 11.9 засвідчує, що урикемія корелює негативно з ВРС-маркерами загального тону (TNN, MxDMn, SDNN, TP, VLF, LF), натомість позитивно - з ВРС-маркерами симпатичного тону (AMo) і симпато-загального балансу (AMo/MxDMn і  $\ln \text{AMo}/2\text{MxDMn} \cdot \text{Mo}$ ). До останнього відноситься також Ca/K-індекс плазми. Отже, сечова кислота крові проявляється в якості симпатоміметичного фактора. Разом з тим, урикемія корелює позитивно з Ca-P-маркером паратироїдної активності і негативно – з рівнем в плазмі трийодтироніну.

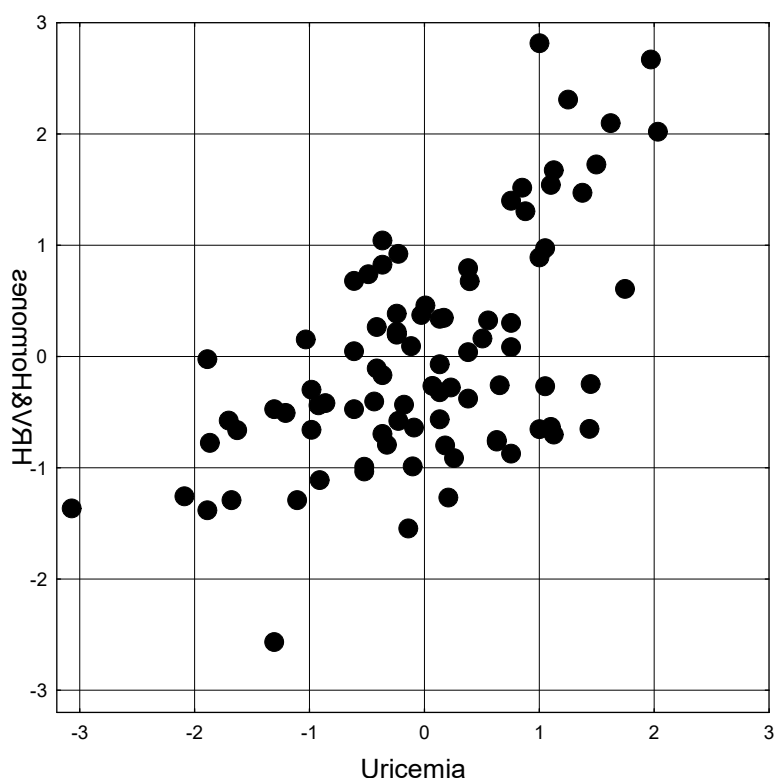
### Таблиця 11.9. Кореляційна матриця для параметрів метаболізму сечової кислоти та нейро-ендокринних факторів адаптації

Variable		
	Uricemia	Uricosuria
TNN HRV	-0,35	0,04
AMo	0,32	0,00
MxDMn	-0,37	0,09
AMo/MxDMn	0,25	-0,00
In Stress Index	0,34	0,01
SDNN	-0,31	0,14
Total Power	-0,30	0,16
VLF	-0,31	0,09
LF	-0,37	0,30
LF/TP	-0,12	0,38
Parathyroid Act	0,19	0,15
Triiodothyronine	-0,23	-0,08
Ca/K	0,19	-0,15

Після покрокового виключення в регресійній моделі залишилися 9 параметрів, констеляція яких детермінується урикемією на 28% (табл. 11.10 і рис. 11.2).

**Таблиця 11.10. Регресивна модель для нейро-ендокринних факторів адаптації і урикемії**

N=88	R=0,594 ; R <sup>2</sup> =0,353 ; Adjusted R <sup>2</sup> =0,278 ; F(9,8)=4,7 ; p< 10 <sup>-4</sup>					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(78)	p-value
Intercept			-0,18140	0,26150	-0,69	0,4899
Parathyroid Act	0,190	0,094	0,05332	0,02643	2,02	0,0471
Triiodothyronine	-0,143	0,103	-0,01439	0,01038	-1,39	0,1694
Ca/K P lasma	0,137	0,094	0,19707	0,13499	1,46	0,1484
Mx DMn	-0,330	0,263	-0,00037	0,00030	-1,26	0,2125
AMo/MxDMn	-0,440	0,196	-0,00015	0,00007	-2,24	0,0279
In Stress Index	0,726	0,349	0,07759	0,03727	2,08	0,0406
Total Power	1,652	0,406	0,00007	0,00002	4,07	0,0001
VLF	-0,401	0,225	-0,00004	0,00002	-1,78	0,0785
LF	-0,990	0,241	-0,00009	0,00002	-4,11	0,0001



R=0,594; R<sup>2</sup>=0,353;  $\chi^2_{(9)}=35$ ; p<10<sup>-4</sup>; Lambda Prime=0,647

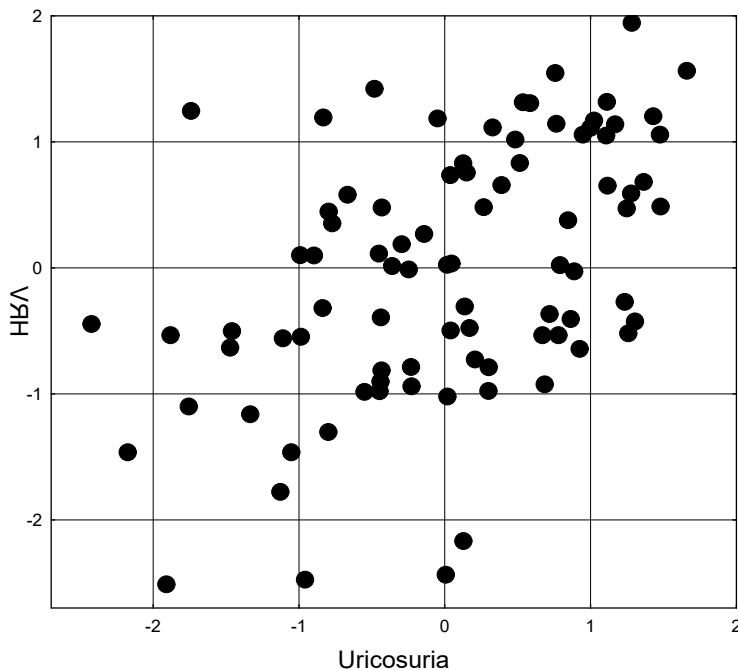
**Рис. 11.2. Точковий графік канонічної кореляції між урикемією (лінія X) та нейро-ендокринними факторами адаптації (лінія Y)**

Урикозурія значуще корелює лише з абсолютною і відносною спектральною потужністю LF смуги ВРС (маркером симпато-вагальної модуляції), а міра детермінації мізерна (табл. 11.10 і рис. 11.3).

Тому зрозуміло, чому міра сукупної урико-нейроендокринної детермінації лише на 3% перевищує таку з боку самої урикемії (табл. 11.11 і рис. 11.4).

**Таблиця 11.10. Регресивна модель для нейро-ендокринних факторів адаптації і урикозурії**

R=0,420; R <sup>2</sup> =0,177; Adjusted R <sup>2</sup> =0,157; F(2,8)=9,1; p=0,0003						
N=88	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(85)	p-value
Intercept			2,47240	0,37115	6,66	0,000000
LF, msec <sup>2</sup>	0,193	0,105	0,00034	0,00018	1,83	0,070415
LF, %	0,312	0,105	0,03250	0,01096	2,96	0,003933



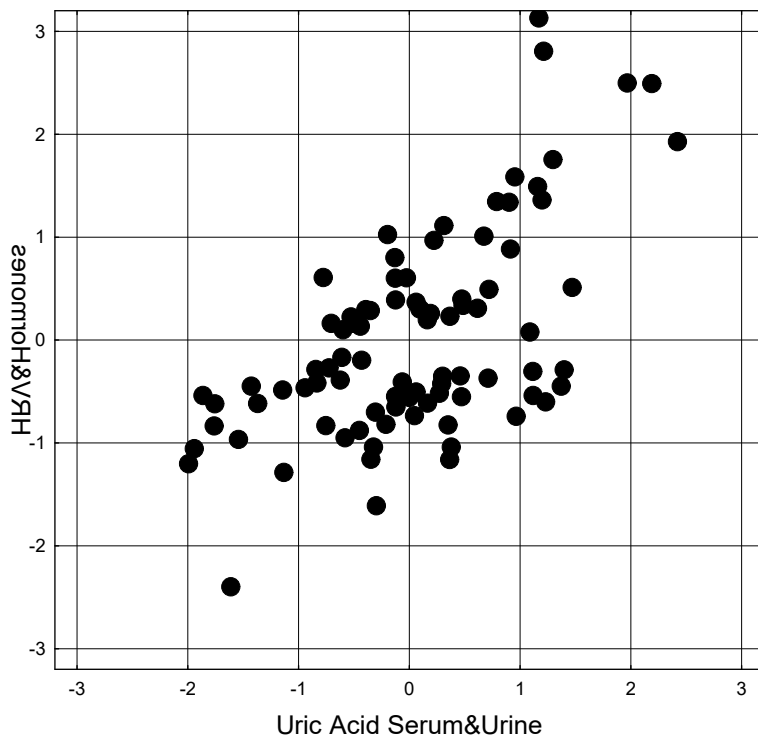
R=0,420; R<sup>2</sup>=0,177;  $\chi^2_{(2)}=16,5$ ; p=0,0002;  $\Lambda$  Prime=0,823

**Рис. 11.3. Точковий графік канонічної кореляції між урикозурією (лінія X) та нейро-ендокринними факторами адаптації (лінія Y)**

**Таблиця 11.11. Факторна структура канонічних коренів параметрів обміну сечової кислоти та нейро-ендокринних факторів адаптації**

Root	left set
Variable	R
Uricemia	-0,979
Uricosuria	0,237

Root	right set
Variable	R
PTA	-0,246
T3	0,334
Ca/K Plasma	-0,348
MxDMn	0,607
IVB	-0,386
In Stress Ind	-0,537
TP	0,523
VLF	0,518
LF, msec^2	0,678
LF, %	0,313



$$R=0,618; R^2=0,383; \chi^2_{(20)}=69; p<10^{-6}; \text{Lambda Prime}=0,423$$

**Рис. 11.4. Точковий графік канонічної кореляції між параметрами обміну сечової кислоти (лінія X) та нейро-ендокринними факторами адаптації (лінія Y)**

Тепер розглянемо зв'язки між спричиненими курсом адаптогенної терапії змінами параметрів обміну сечової кислоти, з одного боку, і нейро-ендокринних факторів адаптації – з іншої.

Як видно на кореляційній матриці (табл. 11.12), зміни урикозурії корелюють інверсно зі змінами вегетативного індексу Кердьо і актуального рівня в плазмі тестостерону та прямо – з індексом активності регуляторних систем Баєвського і LF/HF індексом симпато-вагального балансу, а також часовими і спектральними ВРС-маркерами вагального тону. Позитивна кореляція зі



змінами моди ВРС відображує, за суттю, негативну кореляцію зі змінами рівня циркулюючих катехоламінів.

Зміни урикемії корелюють інверсно зі змінами кортизолемії і кальцитонінемії та прямо – зі змінами рівня в плазмі тестостерону, нормалізованого за статтю і віком, а також паратироїдної активності і двох маркерів симпато-вагального балансу – Са/К плазми і АМо/МхDMn ВРС.

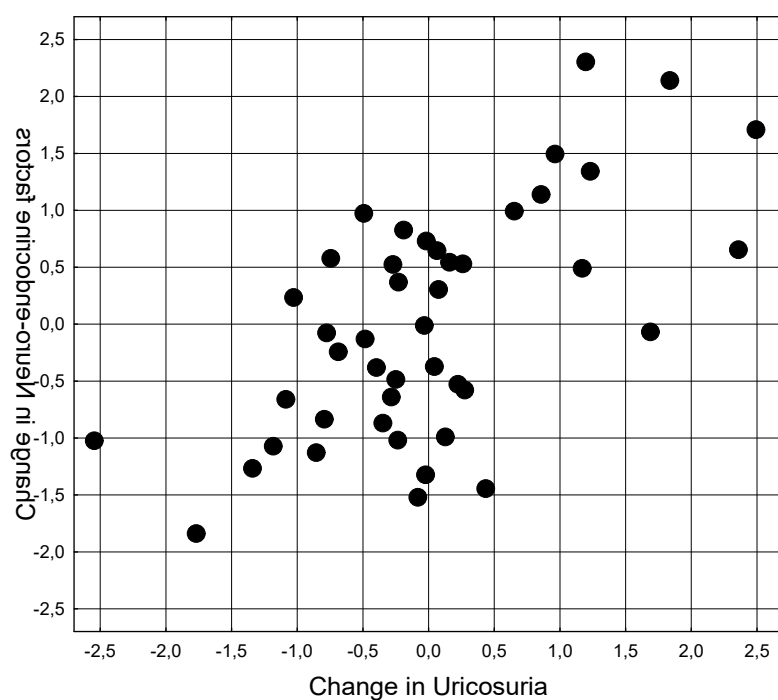
**Таблиця 11.12. Матриця кореляцій між змінами параметрів обміну сечової кислоти і нейро-ендокринної регуляції**

Variable	Uricemia	Uricosuria
	Kerdoo Vegetative Index	-0,19
Ca/Kp Plasma	0,26	-0,15
Parathyroid Activity	0,24	0,06
Triiodothyronine	-0,08	0,17
Cortisol	-0,22	-0,17
Calcitonin	-0,23	0,10
Testosterone actual	0,06	-0,20
Testosterone normalized	0,20	0,01
Baevski ARS Index	-0,16	0,32
TNN HRV	-0,00	0,12
Mode HRV	-0,02	0,34
AMo HRV	0,12	0,02
AMo/MxDMn HRV	0,14	0,04
SDNN HRV	-0,02	0,25
RMSSD HRV	-0,02	0,26
PNN50 HRV	0,11	0,29
Total Power HRV	-0,04	0,24
VLF Power	-0,04	0,18
LF Power	-0,02	0,38
HF Power	-0,03	0,13
LF/HF	-0,02	0,27
ULF/TP	0,09	-0,16
VLF/TP	-0,07	-0,12
LF/TP	0,10	0,23
LFnu	0,15	0,16

Регресивна модель демонструє, що зміни урикозурії детермінують зміни нейро-ендокринних факторів адаптації на 33% (табл. 11.13 і рис. 11.5).

**Таблиця 11.13. Регресивна модель для змін нейро-ендокринних факторів адаптації і урикозурії**

N=44	R=0,636; R <sup>2</sup> =0,404; Adjusted R <sup>2</sup> =0,326 F(5,4)=5,2; p=0,001					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(38)	p-value
Intercpt			0,3266	0,2245	1,45	0,154
Kerdoe Ind	-0,429	0,133	-0,0436	0,0135	-3,23	0,003
B ARS Ind	0,200	0,133	0,1385	0,0925	1,50	0,143
RMSSD	0,432	0,259	0,0482	0,0289	1,67	0,103
HF	-0,280	0,257	-0,0008	0,0008	-1,09	0,283
LF/HF	0,181	0,141	0,0546	0,0424	1,29	0,206

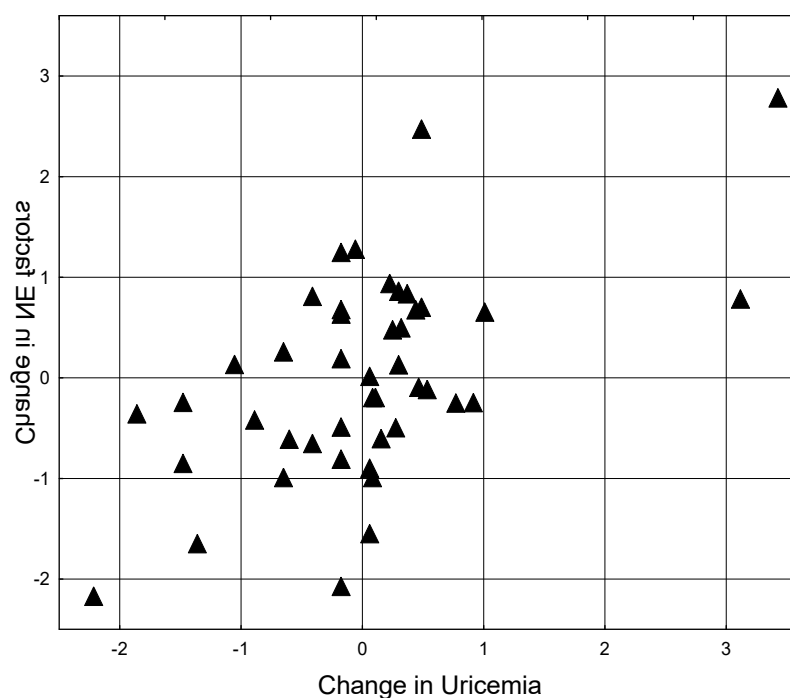


**Рис. 11.5. Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикозурії (лінія X) та нейро-ендокринних параметрів (лінія Y)**

Натомість міра детермінуючого впливу урикемії слабша - 21% (табл. 11.13 і рис. 11.5).

**Таблиця 11.14. Регресивна модель для змін нейро-ендокринних факторів адаптації і урикемії**

N=44	R= 0,567; R <sup>2</sup> =0,321; Adjusted R <sup>2</sup> =0,211 F(6, 4)=2,9; p=0,020					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(37)	p-value
Intercpt			0,0194	0,0084	2,30	0,027
Ca/Kp	0,237	0,148	0,1409	0,0877	1,61	0,117
Parathyroid Act	0,258	0,141	0,0141	0,0077	1,83	0,075
Cortisol	-0,342	0,142	-0,0128	0,0053	-2,41	0,021
Calcitonin	-0,254	0,145	-0,0017	0,0010	-1,75	0,089
Testosterone Z	0,199	0,137	0,0084	0,0058	1,45	0,155
AMb/MxDMn	0,175	0,141	0,0000	0,0000	1,24	0,222



R=0,567; R<sup>2</sup>=0,321;  $\chi^2_{(6)}=15,1$ ; p=0,0195; Lambda Prime=0,679

**Рис. 11.6. Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикемії (лінія X) та нейро-ендокринних параметрів (лінія Y)**

При оцінці сукупного впливу змін обох параметрів обміну сечової кислоти на зміни нейро-ендокринних факторів виявлено, що урикозний канонічний корінь отримує дещо більше факторне навантаження від змін урикозурії, ніж від урикемії. Нейро-ендокринний канонічний корінь отримує максимально інверсне навантаження від змін вегетативного індекса Кердью, значно менше - від кортизолу і мізерне - від кальцитоніну. Приблизно однакові односкеровані навантаження дають зміни індексів симпато-вагального балансу, маркерів

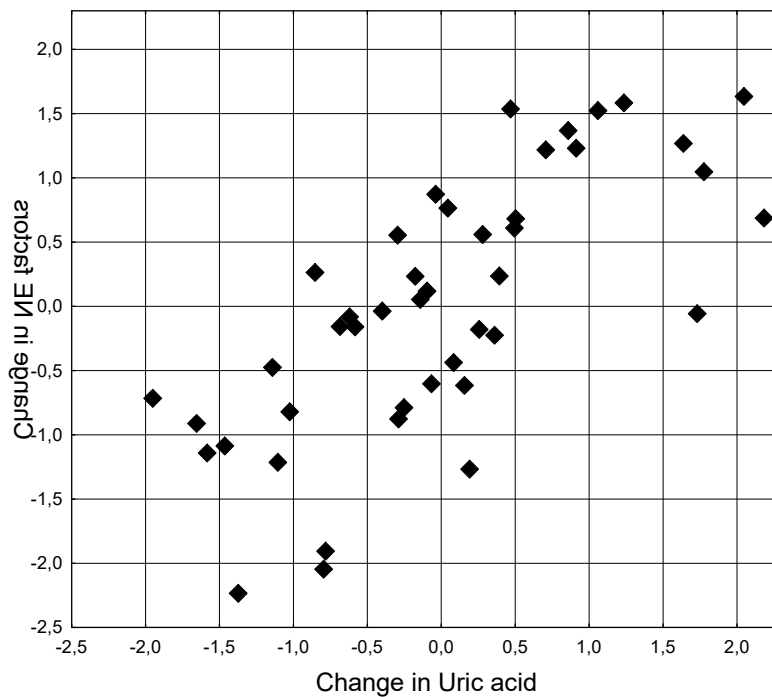
вагального тонусу і паратиринової активності, менше – зміни нормалізованої тестостеронемії. В цілому динаміка даної нейро-ендокринної констеляції детермінується динамікою рівня в організмі сечової кислоти на 53% (табл. 11.15 і рис. 11.7).

**Таблиця 11.15. Факторна структура канонічних коренів змін параметрів обміну сечової кислоти та нейро-ендокринних факторів адаптації**

Root	left set
Variable	R
Uricemia	-0,514
Uricosuria	-0,851

Root	right set
Variable	R
Ca/Kp	-0,018
Parathyroid Activity	-0,244
Cortisol	0,358
Calcitonin	0,052
Testosterone Z	-0,160
AMo/MxDMn	-0,141
Kerdoe Vegetative In	0,731
Baevski ARS Index	-0,264
RMSSD	-0,293
HF	-0,137
LF/HF	-0,299



$R=0,729$ ;  $R^2=0,530$ ;  $\chi^2_{(22)}=43$ ;  $p=0,004$ ;  $\text{Lambda Prime}=0,301$

**Рис. 11.7. Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикозурії і урикемії (лінія X) та нейро-ендокринних параметрів (лінія Y)**

## РЕЗЮМЕ

З'ясовано, що з-поміж нейро-ендокринних факторів адаптації характерними для чотирьох варіантів обміну сечової кислоти є індекси симпато-вагального балансу (Кердью, Баєвського і Са/К плазми), актуальні рівні в плазмі трийодтироніну, кортизолу і кальцитоніну, а також рівень тестостерону, нормалізований за статтю і віком. Точність класифікації становить 95,5%. Урикемія корелює негативно з маркерами вагального тонуусу і рівнем в плазмі трийодтироніну та позитивно – з маркерами симпатичного тонуусу, симпато-вагального балансу і паратироїдної активності, а урикозурія корелює позитивно з маркером симпато-вагальної модуляції. Міра урико-нейроендокринної детермінації становить 38%. Зміни параметрів обміну сечової кислоти, спричинені курсом адаптогенної бальнеотерапії, супроводжуються інверсними змінами вегетативного індексу Кердью, кортизолемії і кальцитонінемії та односкерованими змінами ВРС-індексів симпато-вагального балансу, вагального тонуусу, тестостерону і паратиринової активності, детермінуючи динаміку нейро-ендокринної констеляції на 53%.

## РОЗДІЛ 12

### ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ І АЗОТИСТИХ МЕТАБОЛІТІВ ТА ЕЛЕКТРОЛІТІВ У ЛЮДЕЙ

Очевидно, що сечова кислота пов'язана з метаболізмом інших біохімічних інгредієнтів. І дійсно, характерними рисами урикозних образів-кластерів виявилися **електроліти** – магній, калій і фосфати плазми, **неелектроліти** – глюкоза, сечовина і креатинін плазми та креатинін сечі, а також **інтегральні** маркери метаболізму - індекс маси тіла і електрокінетичний індекс та стать як метаболотропний фактор (табл. 12.1 і 12.2).

**Таблиця 12.1. Підсумок аналізу дискримінантних функцій для параметрів обміну сечової кислоти та метаболізму**

Step 12, N of vars in model: 12; Grouping: 4 grps; Wilks'  $\Lambda$ : 0,0570; approx.  $F_{(36)}=9,8$ ;  $p<10^{-6}$

Variables currently in the model	Clusters of Uric Acid Exchange (Males/Females)				Parameters of Wilks' Statistics					
	S-E2+ IV (18/4)	S±E+ I (16/5)	S2-E+ II (14/1)	S±E- III (20/10)	Wilks $\Lambda$	Partial $\Lambda$	F-re-move (3,7)	p-level	Tolerance	Norm Cv (30)
Uricosuria, mM/24 h	5,94	3,94	3,88	2,27	0,289	0,197	98,9	$10^{-6}$	0,865	3,00 0,250
Uricemia, mM/L	0,316	0,371	0,249	0,322	0,079	0,723	9,31	$10^{-4}$	0,679	0,365 0,116
Sex Index (M=1; F=2)	1,18	1,24	1,07	1,33	0,065	0,872	3,57	0,018	0,610	1,23 0,344
Magnesium Plasma, mM/L	0,826	0,856	0,831	0,822	0,067	0,849	4,32	0,007	0,812	0,90 0,056
Electrokinetic Index, %	48,3	43,6	42,7	40,4	0,063	0,906	2,52	0,064	0,684	40,9 0,250
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	27,5	28,1	25,9	26,9	0,061	0,929	1,873	0,142	0,651	24,2 0,133
Glucose Plasma, mM/L	4,57	4,11	4,94	4,69	0,061	0,930	1,84	0,147	0,843	4,70 0,160
Phosphates Plasma, mM/L	0,96	0,97	1,09	1,06	0,061	0,937	1,64	0,188	0,884	1,20 0,167
Potassium Plasma, mM/L	4,40	4,40	4,50	4,19	0,063	0,906	2,53	0,064	0,762	4,55 0,104
Urea Plasma, mM/L	6,13	6,22	6,09	5,70	0,061	0,936	1,663	0,182	0,572	5,0 0,330
Creatininuria, mM/24 h	9,43	9,27	7,21	6,71	0,061	0,928	1,874	0,141	0,682	11,0 0,330
Creatinine Plasma, $\mu$ M/L	85,6	87,4	88,1	84,0	0,061	0,940	1,56	0,207	0,396	77,5 0,172

**Таблиця 12.2. Підсумок покровкового аналізу параметрів обміну сечової кислоти та метаболізму**

Variables currently in the model	F to enter	p-level	$\Lambda$	F-value	p-level
Uricosuria, mM/24 h	154	10 <sup>-6</sup>	0,154	154	10 <sup>-6</sup>
Uricemia, mM/L	8,47	10 <sup>-4</sup>	0,118	52,9	10 <sup>-6</sup>
Sex Index (M=1; F=2)	3,93	0,011	0,103	34,3	10 <sup>-6</sup>
Magnesium Plasma, mM/L	3,41	0,021	0,091	26,3	10 <sup>-6</sup>
Electrokinetic Index, %	1,62	0,191	0,086	21,1	10 <sup>-6</sup>
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	1,51	0,219	0,082	17,7	10 <sup>-6</sup>
Glucose Plasma, mM/L	1,76	0,161	0,076	15,5	10 <sup>-6</sup>
Phosphates Plasma, mM/L	1,41	0,246	0,072	13,7	10 <sup>-6</sup>
Potassium Plasma, mM/L	1,56	0,205	0,068	12,4	10 <sup>-6</sup>
Urea Plasma, mM/L	1,27	0,291	0,065	11,3	10 <sup>-6</sup>
Creatininuria, mM/24 h	1,72	0,169	0,061	10,5	10 <sup>-6</sup>
Creatinine Plasma, $\mu$ M/L	1,56	0,207	0,057	9,84	10 <sup>-6</sup>

Натомість екскреція з сечею сечовини і всіх зареєстрованих електролітів, літогенність сечі, а також вік не були включені програмою у дискримінантну модель (табл. 12.3).

**Таблиця 12.3. Параметри метаболізму, не включені в модель**

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (n)				Parameters of Wilks' Statistics					Reference mean (30)	Cv
	S- E2+ IV (22)	S± E+ I (21)	S2- E+ II (15)	S± E- III (30)	Wilks $\Lambda$	Partial $\Lambda$	F to enter	p-level	Tolerance		
Urea Excretion, mM/24 h	796	566	548	407	0,055	0,967	0,81	0,491	0,520	458	0,186
Diuresis, L/24 h	2,59	2,00	2,05	1,51	0,055	0,966	0,85	0,469	0,515	1,40	0,274
Calcium Excretion, mM/24 h	6,37	5,23	5,13	3,96	0,055	0,963	0,92	0,438	0,748	4,38	0,214
Magnesium Excretion, mM/24 h	5,74	5,13	4,31	3,68	0,056	0,977	0,56	0,641	0,718	4,10	0,266
Phosphates Excretion, mM/24 h	30,5	25,7	23,3	18,1	0,056	0,980	0,50	0,683	0,707	25,2	0,294
Chloride Excretion mM/24 h	277	214	208	156	0,056	0,988	0,30	0,834	0,766	167,5	0,172
Sodium Excretion, mM/24 h	262	211	218	179	0,056	0,978	0,55	0,652	0,738	154	0,211
Potassium Excretion, mM/24 h	87	71	65	66	0,055	0,971	0,70	0,552	0,484	65	0,269
(UA•Ca)/(Cr•Mg) <sup>0,25</sup> Lithogenicity Urine	0,93	0,83	0,91	0,78	0,055	0,973	0,66	0,581	0,368	0,73	0,300
Age, Years	44,6	48,9	57,5	53,1	0,056	0,980	0,49	0,687	0,046	49,7	0,256
Calcium Plasma, mM/L	2,20	2,21	2,16	2,21	0,056	0,988	0,28	0,837	0,699	2,30	0,065
Chloride Plasma, mM/L	100,0	103,0	99,5	104,5	0,055	0,964	0,90	0,445	0,776	101,5	0,032
Sodium Plasma, mM/L	140,7	144,4	140,0	146,3	0,055	0,964	0,90	0,445	0,776	145	0,034

Слідуючи алгоритму, 12-мірний простір дискримінантних змінних трансформуємо у 3-мірний простір канонічних коренів. Коефіцієнт канонічної кореляції для першого кореня складає 0,928 (Wilks'  $\Lambda=0,057$ ;  $\chi^2_{(36)}=226$ ;  $p<10^{-6}$ ), для другого 0,679 (Wilks'  $\Lambda=0,412$ ;  $\chi^2_{(22)}=70$ ;  $p=10^{-6}$ ), для третього 0,487 (Wilks'  $\Lambda=0,763$ ;  $\chi^2_{(10)}=21$ ;  $p=0,019$ ). Мажорний корінь містить 84,2% дискримінантних можливостей, другий - 11,6%, а мінорний – всього 4,2%.

Розрахунок значень дискримінантних коренів для кожної людини за необробленими коефіцієнтами і константами (табл. 12.4) дозволяє візуалізувати кожного пацієнта в інформаційному просторі цих коренів.

**Таблиця 12.4. Стандартизовані і необроблені коефіцієнти та константи для параметрів обміну сечової кислоти та метаболізму**

Variables	Coefficients			Standardized			Raw		
	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Uricosuria, mM/24 h	-1,030	0,104	0,197	-1,710	0,172	0,327			
Uricemia, mM/L	-0,094	-0,897	0,350	-1,304	-12,39	4,833			
Sex Index (M=1; F=2)	-0,035	-0,535	0,569	-0,084	-1,281	1,360			
Magnesium Plasma, mM/L	-0,089	-0,124	-0,852	-2,376	-3,326	-22,81			
Electrokinetic Index, %	-0,314	-0,333	-0,075	-0,0267	-0,0282	-0,0064			
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	-0,070	-0,468	0,139	-0,020	-0,133	0,039			
Glucose Plasma, mM/L	0,167	0,273	0,328	0,181	0,297	0,357			
Phosphates Plasma, mM/L	-0,052	0,372	-0,150	-0,261	1,887	-0,760			
Potassium Plasma, mM/L	0,035	0,353	-0,525	0,064	0,643	-0,958			
Urea Plasma, mM/L	0,158	-0,421	-0,191	0,138	-0,367	-0,166			
Creatininuria, mM/24 h	-0,016	-0,154	-0,629	-0,0045	-0,043	-0,177			
Creatinine Plasma, $\mu$ M/L	-0,069	0,397	-0,564	-0,005	0,030	-0,042			
			<b>Constants</b>	9,602	6,431	23,08			

У таблиці 12.5 наведено коефіцієнти кореляції дискримінантних змінних з канонічними дискримінантними коренями, центроїди кластерів та нормовані значення дискримінантних змінних, а також змінні, які не входять до моделі, але все ж варті уваги.

Як бачимо на рис. 12.1, найчіткіше відособлюються від інших члени кластера **S±E**, характерними рисами образу якого є поєднання гіпоурикозурії з гіпокаліємією і гіпокреатинінурією, при цьому рівень креатиніну в плазмі підвищений в мінімальній для вибірки мірі, а рівень сечовини верхньопограничний і теж мінімальний. Ще однією характерною рисою є нормальний, але мінімальний для вибірки електрокінетичний індекс. Варто відзначити низку параметрів, які опинились поза моделлю, мабуть, через



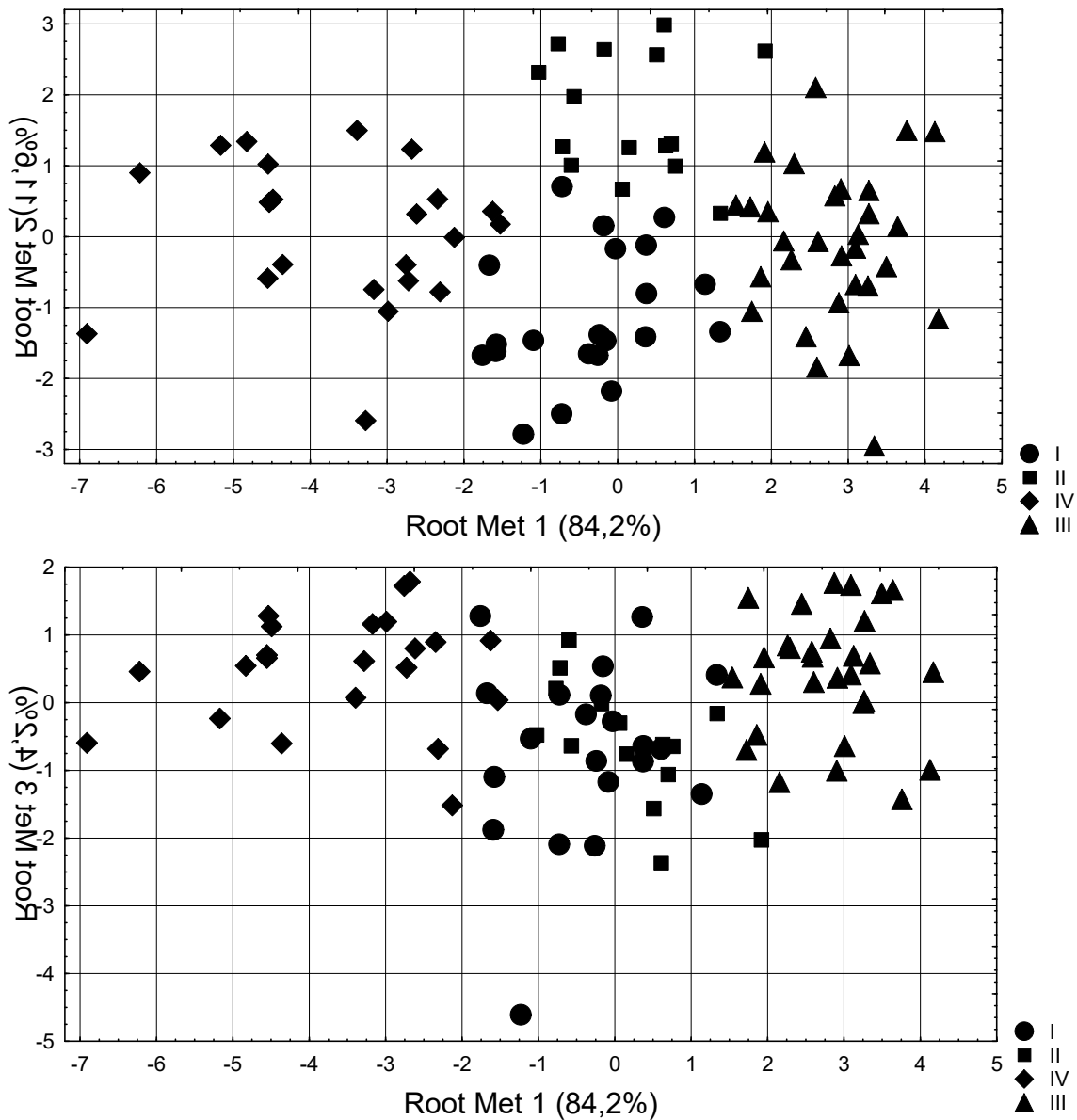
дублювання і надлишковість розпізнавальної інформації. Зокрема, це гіпофосфатурія, нижньопограничні рівні екскреції сечовини, кальцію, магнію і хлориду, нормальні, але мінімальні для вибірки рівні натрійурії, калійурії і діурезу, а також літогенності сечі. Натомість члени цього кластера виявились в середньому найстаршими у вибірці.

На іншому полюсі осі першого радикалу розміщені члени кластера **S-E2+**, у котрих гіперурикозурія супроводжується вищими рівнями вже згаданих параметрів, а також максимально підвищеними електрокінетичним індексом, діурезом, екскрецією сечовини, хлориду, кальцію, магнію, натрію і калію та літогенності сечі. До того ж, члени цього кластера виявились в середньому наймолодшими у вибірці.

**Таблиця 12.5. Кореляції змінних з канонічними коренями, середні значення коренів та Z-величини параметрів обміну сечової кислоти та метаболітів**

Variables	Correlations Variables-Roots			S-E2+ IV (22)	S±E+ I (21)	S2-E+ II (15)	S±E- III (30)
	R 1	R 2	R 3				
<b>Root 1 (84,2%)</b>	<b>R 1</b>	<b>R 2</b>	<b>R 3</b>	<b>-3,60</b>	-0,36	+0,19	<b>+2,80</b>
Uricosuria	<b>-0,939</b>	0,140	0,037	<b>+3,87</b>	+1,26	+1,17	<b>-0,97</b>
Creatininuria	<b>-0,126</b>	-0,175	-0,131	<b>-0,47</b>	-0,52	-1,15	<b>-1,30</b>
Electrokinetic Index	<b>-0,118</b>	-0,031	0,056	<b>+0,73</b>	+0,26	+0,17	<b>-0,05</b>
Urea Plasma	<b>-0,061</b>	-0,017	-0,211	<b>+0,69</b>	+0,74	+0,66	<b>+0,42</b>
Potassium Plasma	<b>-0,059</b>	0,084	-0,253	<b>-0,32</b>	-0,31	-0,10	<b>-1,55</b>
Creatinine Plasma	<b>-0,019</b>	0,029	-0,195	<b>+1,18</b>	+1,33	+1,38	<b>+1,09</b>
Phosphates Excretion	currently not in model			<b>+0,71</b>	+0,06	-0,26	<b>-0,96</b>
Urea Excretion	currently not in model			<b>+3,96</b>	+1,27	+1,06	<b>-0,60</b>
Calcium Excretion	currently not in model			<b>+2,13</b>	+0,91	+0,81	<b>-0,44</b>
Magnesium Excretion	currently not in model			<b>+1,56</b>	+0,99	+0,20	<b>-0,40</b>
Chloride Excretion	currently not in model			<b>+3,82</b>	+1,61	+1,42	<b>-0,38</b>
Sodium Excretion	currently not in model			<b>+3,31</b>	+1,75	+1,97	<b>+0,76</b>
Potassium Excretion	currently not in model			<b>+1,25</b>	+0,36	+0,01	<b>+0,06</b>
Lithogenicity Urine	currently not in model			<b>+0,89</b>	+0,44	+0,79	<b>+0,23</b>
Diuresis	currently not in model			<b>+3,11</b>	+1,56	+1,70	<b>+0,28</b>
Age	currently not in model			<b>-0,40</b>	-0,06	+0,14	<b>+0,27</b>
<b>Root 2 (11,6%)</b>	<b>R 1</b>	<b>R 2</b>	<b>R 3</b>	+0,05	<b>-1,13</b>	<b>+1,73</b>	-0,11
Uricemia	-0,012	<b>-0,587</b>	-0,049	-0,70	<b>+0,09</b>	<b>-1,89</b>	-0,53
Body Mass Index	-0,033	<b>-0,213</b>	-0,021	+1,02	<b>+1,21</b>	<b>+0,52</b>	+0,83
Magnesium Plasma	-0,029	<b>-0,206</b>	-0,553	-1,47	<b>-0,87</b>	<b>-1,36</b>	-1,35
Sex Index	0,055	<b>-0,161</b>	0,196	-0,11	<b>+0,02</b>	<b>-0,39</b>	+0,24
Sodium Plasma	currently not in model			-0,86	<b>-0,11</b>	<b>-1,01</b>	+0,27
Calcium Plasma	currently not in model			-0,69	<b>-0,60</b>	<b>-0,94</b>	-0,61
Chloride Plasma	currently not in model			-0,45	<b>+0,46</b>	<b>-0,63</b>	+0,92
Glucose Plasma	0,030	<b>0,303</b>	0,206	-0,17	<b>-0,78</b>	<b>+0,32</b>	-0,01
Phosphates Plasma	0,088	<b>0,213</b>	-0,004	-1,21	<b>-1,17</b>	<b>-0,53</b>	-0,69
<b>Root 3 (4,2%)</b>	<b>R 1</b>	<b>R 2</b>	<b>R 3</b>	+0,49	-0,69	-0,60	+0,42

Члени інших двох кластерів посідають вздовж осі першого кореня проміжну позицію і взаємно перемішуються. Натомість вони досить чітко розмежовуються вздовж осі другого кореня. Топ-позиція пацієнтів кластера **S2-E+** відображує поєднання гіпоурикемії з гіпомагнійемією і максимально для вибірки зниженими рівнями в плазмі натрію, кальцію і хлориду та нормальним індексом маси тіла, натомість максимальними для вибірки нормальною глікемією і нижньопограничною фосфатемією. При цьому серед 15 членів кластера є лише одна жінка. У локалізованих нижче членів кластера **S±E+** перелічені параметри суттєво **вищі/нижчі**, а серед 16 осіб жінок 5.



**Рис. 12.1.** Розсіювання індивідуальних величин першого і другого (зверху) та першого і третього (знизу) дискримінантних метаболічних коренів пацієнтів різних кластерів

Третій дискримінантний корінь не несе додаткової інформації. Так що всі чотири кластери досить чітко розмежовуються за сукупністю дискримінантних змінних у інформаційному просторі навіть двох коренів (табл. 12.6).

**Таблиця 12.6. Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами, F-критерії (df=12,7) і p-рівні**

Clusters	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E- III
S±E+ I (21)	0	8,4	13,3	12,2
S2-E+ II (15)	5,3 10 <sup>-5</sup>	0	18,3	11,2
S-E2+ IV (22)	10,3 10 <sup>-6</sup>	11,8 10 <sup>-6</sup>	0	40,9
S±E- III (30)	10,9 10 <sup>-6</sup>	8,1 10 <sup>-6</sup>	37,6 10 <sup>-6</sup>	0

За допомогою класифікаційних функцій (табл. 12.7) з'ясуємо можливість ідентифікації приналежності тієї чи іншої людини до того чи іншого кластеру.

**Таблиця 12.7. Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій кластерів**

Clusters	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E- III
Variables	p=,239	p=,170	p=,250	p=,341
Uricosuria, mM/24 h	9,453	9,042	15,58	4,600
Uricemia, mM/L	47,74	12,13	43,09	36,42
Sex Index (M=1; F=2)	-4,855	-8,430	-4,484	-4,908
Magnesium Plasma, mM/L	808,0	795,1	784,8	771,7
Electrokinetic Index, %	1,438	1,342	1,484	1,318
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	2,996	2,610	2,950	2,843
Glucose Plasma, mM/L	0,426	1,405	0,610	1,697
Phosphates Plasma, mM/L	62,97	68,15	65,15	63,22
Potassium Plasma, mM/L	19,24	21,03	18,66	19,04
Urea Plasma, mM/L	5,491	4,503	4,415	5,368
Creatininuria, mM/24 h	2,460	2,317	2,214	2,204
Creatinine Plasma, μM/L	0,892	0,970	0,894	0,859
Constants	-586,8	-562,2	-588,6	-527,0

Як бачимо, ретроспективно можна розпізнати членів найчисельнішого III кластера безпомилково, а інших - з 1-2 помилками, так що точність класифікації становить 94,3% (табл. 12.8).

### Таблиця 12.8. Матриця класифікації для кластерів

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

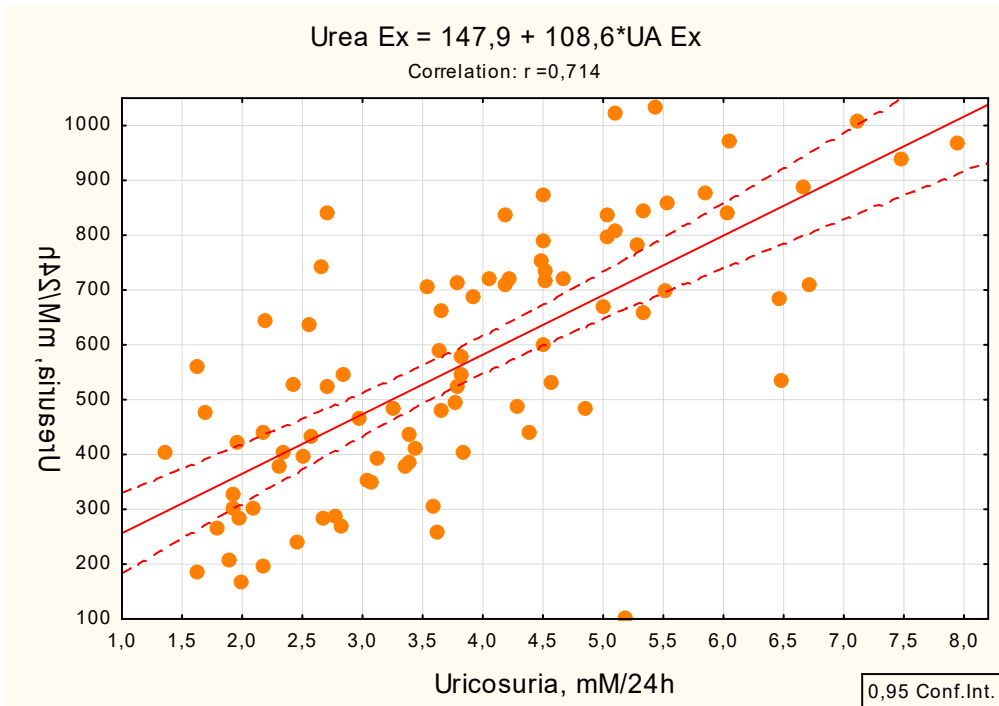
	Percent correct	<b>S±E+ I</b> p=,239	<b>S2-E+ II</b> p=,170	<b>S-E2+ IV</b> p=,250	<b>S±E- III</b> p=,341
I	90,5	<b>19</b>	<b>1</b>	0	<b>1</b>
II	93,3	0	<b>14</b>	0	<b>1</b>
IV	90,9	<b>2</b>	0	<b>20</b>	0
III	100	0	0	0	<b>30</b>
Total	94,3	21	15	20	32

Тепер розглянемо кореляційні зв'язки між параметрами обміну сечової кислоти, з одного боку, і електролітів, неелектролітів та маркерів метаболізму – з іншого боку (табл. 12.9).

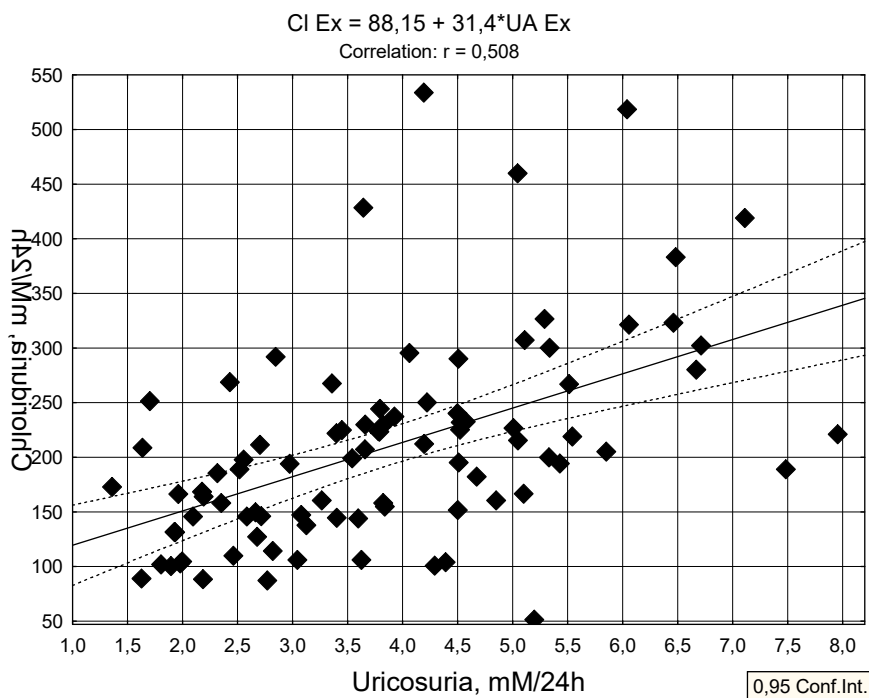
### Таблиця 12.9. Матриця кореляцій між параметрами обміну сечової кислоти та метаболітів

Variable			
	URP	URPD	EUR
Sex Index	-0,29	0,20	-0,15
Age	0,02	-0,03	-0,19
Elec-kinet Ind	-0,09	-0,02	0,22
Body Mass Ind	0,13	0,09	0,10
Creatinine P	0,23	0,02	0,07
Diurese	0,12	0,01	0,65
Creatinine Exc	-0,04	0,10	0,30
Ca Excretion	0,12	0,03	0,38
Phosphaturia	0,18	0,10	0,37
Mg Excretion	0,16	0,14	0,44
K Excretion	0,14	0,08	0,27
Chloriduria	-0,06	-0,07	0,51
ENA	0,04	-0,00	0,36
LIT4	-0,04	-0,23	0,42
Ca P	0,28	0,22	-0,03
Pi P	-0,04	-0,06	-0,23
Mg P	0,11	0,23	0,04
K P	-0,04	0,08	0,16
Cl P	0,32	0,38	-0,28
Na P	0,32	0,38	-0,28
Urea Excretio	0,12	0,02	0,71
Urea Plasma	0,02	-0,10	0,22
Glucose	-0,35	-0,28	-0,01

Виявлено, що урикозурія має численніші і тісніші кореляційні зв'язки з параметрами метаболізму, ніж урикемія. Передовсім, це стосується екскреції сечовини (рис. 12.2) і хлориду (рис. 12.3).



**Рис. 12.2.** Точковий графік кореляції між урикозурією (лінія X) та екскрецією сечовини (лінія Y)

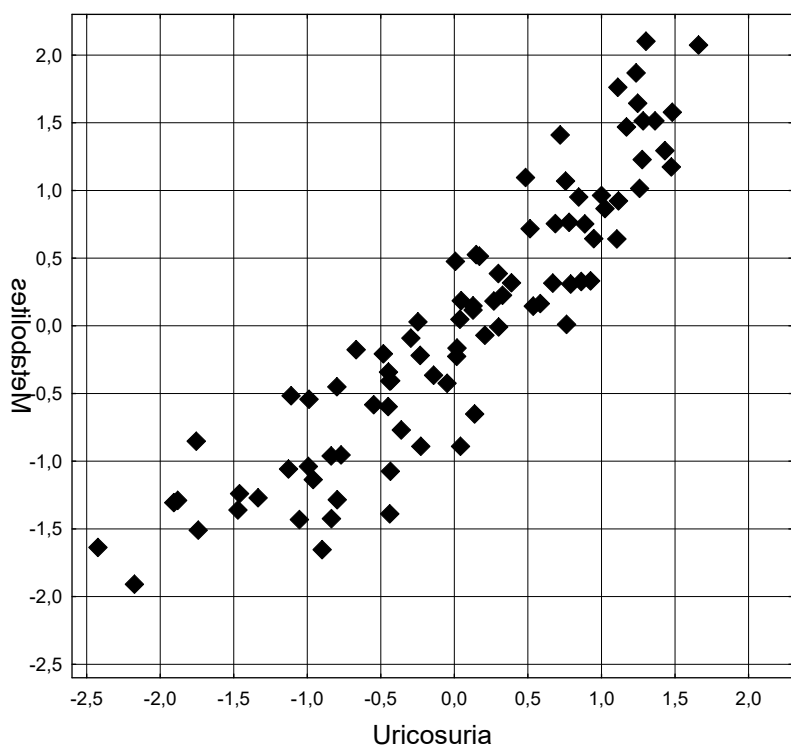


**Рис. 12.3.** Точковий графік канонічної кореляції між урикозурією (лінія X) та хлоридурією (лінія Y)

У регресивній моделі після покрокового виключення опинились, крім цих параметрів, також екскреція креатиніну, кальцію і магнію, зумовлена ними літогенність сечі та хлоридемія і калійемія. Ця метаболічна констеляція детермінується урикозурією на 81% (табл. 12.10 і рис. 12.4).

**Таблиця 12.10. Регресивна модель для метаболічних параметрів і урикозурії**

N=88	R=0,911 ; R <sup>2</sup> =0,830; Adjusted R <sup>2</sup> =0,813; F(8,8)=48; p<10 <sup>-6</sup>					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(79)	p-value
Intercpt			-5,387	1,509	-3,57	0,000612
Creatinine E	0,475	0,068	0,193	0,028	6,94	0,000000
Ca E	-0,594	0,091	-0,290	0,044	-6,56	0,000000
Mg E	0,371	0,095	0,286	0,073	3,91	0,000197
Cl E	0,159	0,065	0,003	0,001	2,45	0,016523
Lithogenicity	0,798	0,078	7,856	0,772	10,17	0,000000
Cl P lasma	-0,083	0,049	-0,018	0,011	-1,70	0,093951
Urea E	0,412	0,073	0,003	0,000	5,61	0,000000
K Plasma	0,076	0,049	0,209	0,134	1,57	0,121253



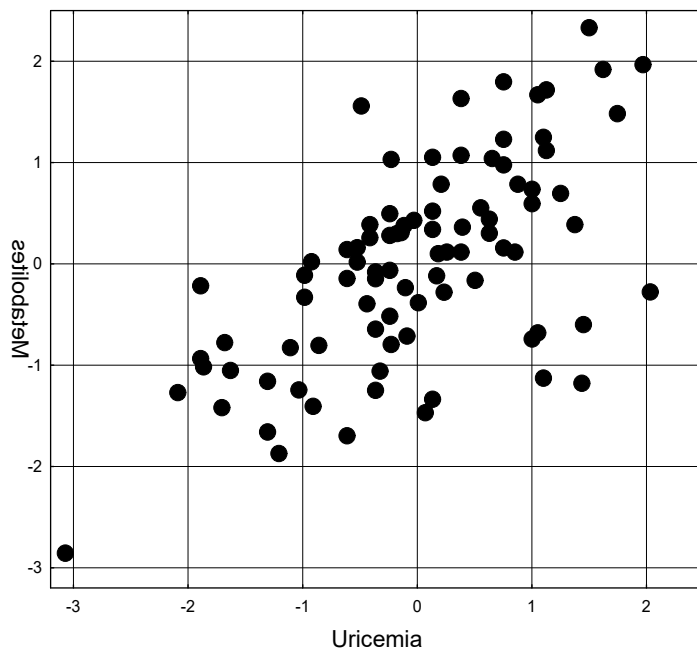
R=0,911; R<sup>2</sup>=0,830;  $\chi^2_{(8)}=146$ ; p<10<sup>-6</sup>; Lambda Prime=0,170

**Рис. 12.4. Точковий графік канонічної кореляції між урикозурією (лінія X) та іншими метаболічними параметрами (лінія Y)**

Цікаво, що магнійурія увійшла і у регресивну модель для урикемії, іншими компонентами моделі виявились глікемія, хлоридемія, кальційемія і креатинінемія. Дана метаболічна констеляція детермінується урикемією на 36% (табл. 12.11 і рис. 12.5).

**Таблиця 12.11. Регресивна модель для метаболічних параметрів і актуальної урикемії**

N=88	R=0,630; R <sup>2</sup> =0,397; Adjusted R <sup>2</sup> =0,360; F(5,8)=10,8; p<10 <sup>-5</sup>					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(82)	p-value
Intercpt			-0,5184	0,1736	-2,99	0,00372
Glucose	-0,278	0,089	-0,0238	0,0076	-3,13	0,00240
Ca P	0,315	0,091	0,1432	0,0413	3,46	0,00085
Cl P	0,393	0,089	0,0046	0,0010	4,42	0,00003
Cr P	0,247	0,086	0,0015	0,0005	2,86	0,00535
Mg E	0,163	0,086	0,0067	0,0036	1,89	0,06216



R=0,630; R<sup>2</sup>=0,397;  $\chi^2_{(5)}=42$ ; p<10<sup>-6</sup>; Lambda Prime=0,603

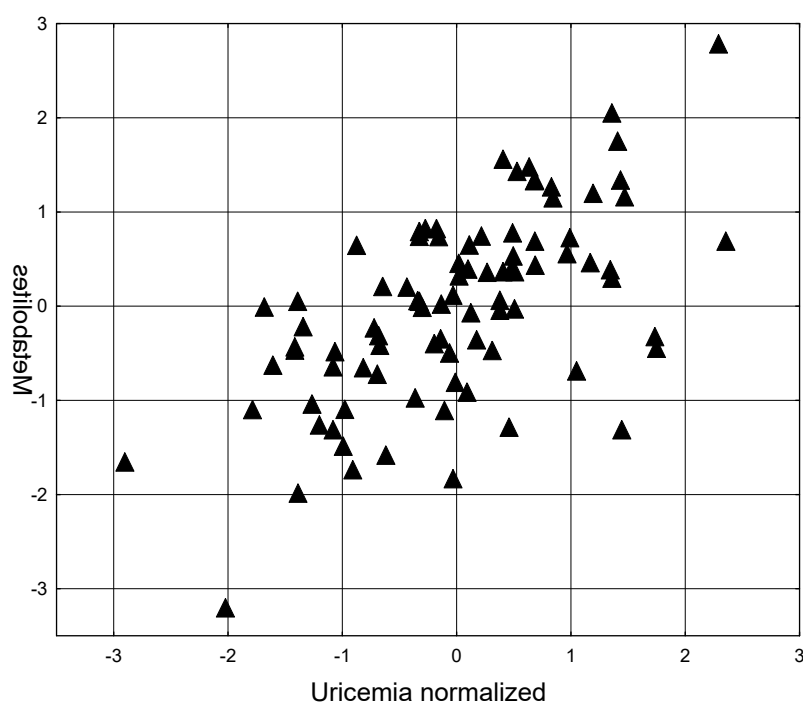
**Рис. 12.5. Точковий графік канонічної кореляції між урикемією (лінія X) та іншими метаболічними параметрами (лінія Y)**

Ті ж 4 параметри виявились і у регресивній моделі для урикемії, нормалізованої за статтю і віком, разом із магнійемією і літогенністю сечі, але без креатинінемії. Така метаболічна констеляція детермінується нормалізованою урикемією на 33,5% (табл. 12.12 і рис. 12.6).

**Таблиця 12.12. Регресивна модель для метаболічних параметрів і урикемії, нормалізованої за статтю і віком**



N=88	R=0,617; R <sup>2</sup> =0,381; Adjusted R <sup>2</sup> =0,335; F(6,8)=8,3; p<10 <sup>-6</sup>					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(81)	p-value
Intercept			-14,162	3,343	-4,24	0,00006
Glucose	-0,213	0,091	-0,252	0,108	-2,34	0,02184
Ca P	0,305	0,093	1,911	0,582	3,28	0,00152
Cl P	0,358	0,095	0,058	0,015	3,76	0,00032
Mg E	0,180	0,089	0,103	0,051	2,02	0,04625
Lithogenicity	-0,173	0,093	-1,263	0,677	-1,87	0,06574
Mg P	0,216	0,090	6,153	2,571	2,39	0,01902



R=0,617; R<sup>2</sup>=0,381;  $\chi^2_{(6)}=40$ ; p<10<sup>-6</sup>; Lambda Prime=0,619

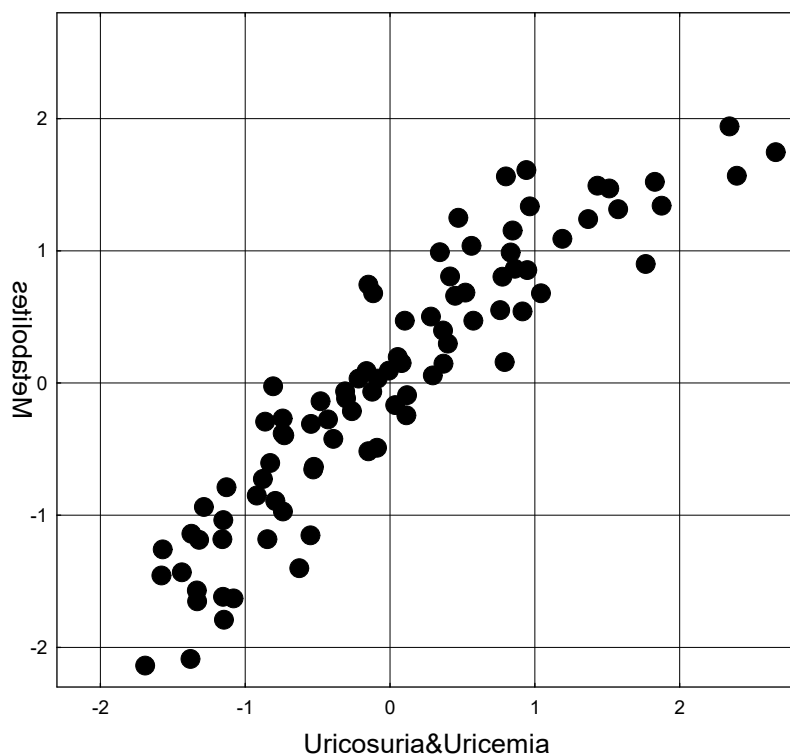
**Рис. 12.6. Точковий графік канонічної кореляції між нормалізованою урикемією (лінія X) та іншими метаболічними параметрами (лінія Y)**

За підсумками канонічного кореляційного аналізу сформовано дві пари канонічних коренів. Сечокислий корінь першої пари репрезентує головним чином урикозурію. Метаболічний канонічний корінь отримує максимальне позитивне факторне навантаження від уреаурії, далі йде констеляція параметрів з меншими приблизно однаковими навантаженнями – хлоридурія, магнійурія, кальційурія, креатиніурія і пов'язана з ними літогенність сечі, а мінімальне навантаження на корінь дає калійемія. Натомість хлоридемія дає негативне навантаження на метаболічний корінь (табл. 12.13). Урикозна детермінація даної метаболічної констеляції становить 85% (рис. 12.7).

**Таблиця 12.13. Факторна структура канонічних коренів параметрів обміну сечової кислоти та метаболізму**

Variable	left set	
	Root 1	Root
Uricosuria	0,995	0,038
Uricemia raw	-0,083	0,987
Uricemia norm	-0,176	0,783

Variable	right set	
	Root 1	Root 2
Glucose	0,007	-0,514
Urea Excr	0,772	0,261
Ca P	-0,045	0,428
Mg P	0,015	0,099
K P	0,145	-0,108
Cl P	-0,335	0,408
Creatinine P	0,096	0,424
Ca Excr	0,412	0,247
Mg Excr	0,455	0,274
Cl Excr	0,548	-0,040
Lithogenicity	0,493	0,067
Creatininuria	0,301	-0,097

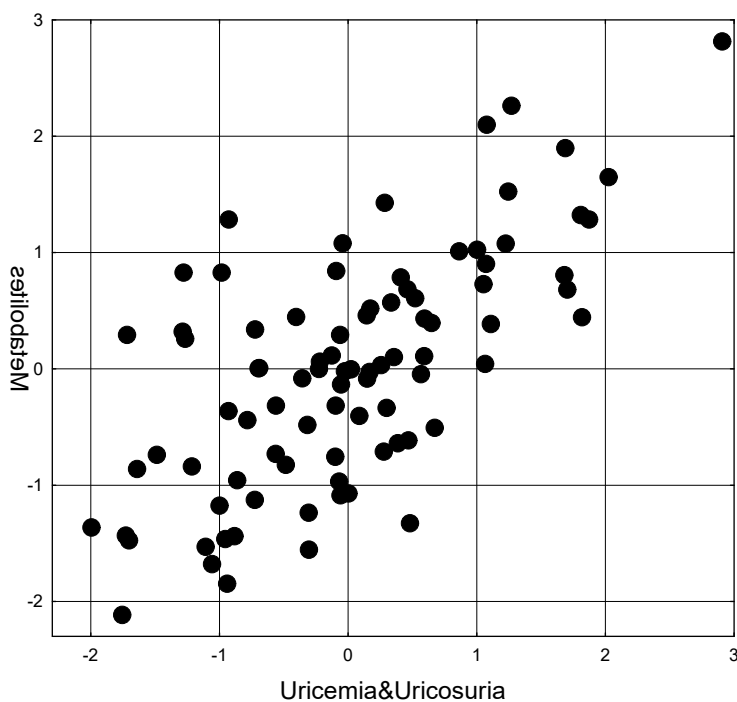


$R=0,920$ ;  $R^2=0,847$ ;  $\chi^2_{(36)}=227$ ;  $p<10^{-6}$ ;  $\text{Lambda Prime}=0,056$

**Рис. 12.7. Точковий графік канонічної кореляції між параметрами обміну сечової кислоти (лінія X) та іншими метаболічними параметрами (лінія Y). Перша пара радикалів**

Сечокислий корінь другої пари репрезентує головним чином урикемія. Метаболічний канонічний корінь отримує максимальне інверсне факторне

навантаження від глікемії, менші односкеровані з урикемією навантаження - від кальційемії, креатинінемії і хлоридемії та мінімальні – від екскреції магнію, сечовини і кальцію. Дана метаболічна констеляція детермінується сечовою кислотою на 46% (рис. 12.8).



$R=0,675$ ;  $R^2=0,456$ ;  $\chi^2_{(22)}=79$ ;  $p<10^{-6}$ ;  $\text{Lambda Prime}=0,369$

**Рис. 12.8. Точковий графік канонічної кореляції між параметрами обміну сечової кислоти (лінія X) та іншими метаболічними параметрами (лінія Y). Друга пара радикалів**

Саме час перейти до розгляду питання про зв'язки між спричиненими курсом адаптогенної бальнеотерапії змінами параметрів обміну сечової кислоти і інших метаболітів. Підсумок скринінгу відображений у табл. 12.14.

Як бачимо, динаміка урикозурії найтісніше пов'язана з динамікою добового діурезу і екскреції сечовини та креатиніну. Другу за силою зв'язків констеляцію параметрів складають магнійурія, кальційурія, фосфатурія і хлоридурія, а також зумовлена ними літогенність сечі. Натомість зміни натрійурії і калійурії корелюють зі змінами урикозурії дуже слабо, як і зміни рівнів в плазмі креатиніну, сечовини і калію.

**Таблиця 12.14. Матриця кореляцій між змінами параметрів обміну сечової кислоти та метаболізму**

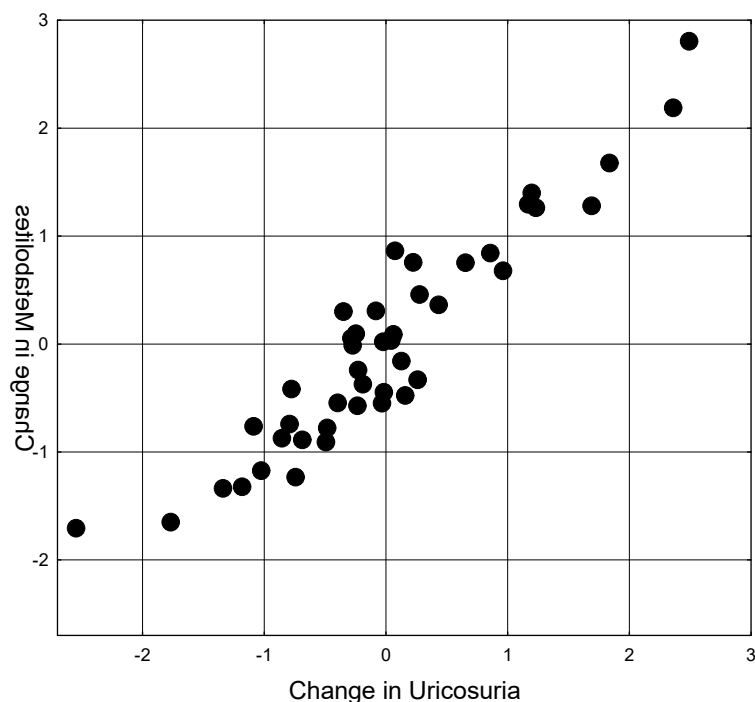
Variable		
	Uricemia	Uricosuria
Cr P	0,23	-0,25
Diurese	-0,03	0,79
Cr E	-0,02	0,60
Ca E	-0,20	0,36
Pi E	-0,15	0,34
Mg E	-0,04	0,38
K E	0,03	0,20
Cl E	0,12	0,32
Na E	0,14	0,15
Lithogenicity	-0,19	0,31
Ca P	0,28	0,06
Mg P	0,18	0,03
K P	-0,09	0,18
Cl P	0,26	-0,10
Na P	0,26	-0,10
Urea E	-0,06	0,77
Urea P	0,07	0,20

Однак після покрокового виключення в регресивній моделі залишилась динаміка калійемії, натомість динаміка хлоридурії опинилась поза моделлю (табл. 12.15).

**Таблиця 12.15. Регресивна модель для динаміки метаболічних параметрів і урикозурії**

N=44	R=0,940; R <sup>2</sup> =0,884; Adjusted R <sup>2</sup> =0,853; F(9,3)=28; p<10 <sup>-5</sup>					
	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(34)	p-value
Intercpt			-0,5510	0,1268	-4,35	0,000119
Diurese	0,228	0,114	0,6896	0,3448	2,00	0,053533
Cr E	0,358	0,090	0,1553	0,0392	3,97	0,000356
Ca E	-0,593	0,128	-0,2604	0,0563	-4,62	0,000053
Pi E	0,186	0,082	0,0185	0,0082	2,26	0,030115
Mg E	0,245	0,100	0,2089	0,0853	2,45	0,019580
K E	0,178	0,103	0,0064	0,0037	1,73	0,092282
Lithogenicity	0,625	0,096	6,4268	0,9898	6,49	0,000000
K P	0,227	0,109	0,6315	0,3044	2,07	0,045666
Urea E	0,350	0,108	0,0030	0,0009	3,25	0,002624

Динаміка даної констеляції метаболічних параметрів детермінується динамікою урикозурії на 88% (рис. 12.9).



$R=0,940$ ;  $R^2=0,884$ ;  $\chi^2_{(9)}=81$ ;  $p<10^{-6}$ ; Lambda Prime=0,116

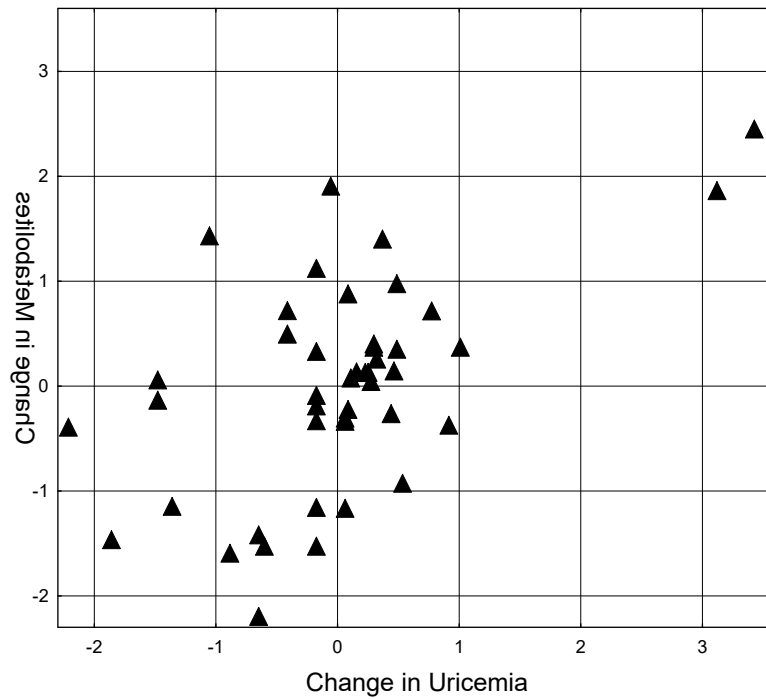
**Рис. 12.9. Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикозурії (лінія X) і метаболічних параметрів (лінія Y)**

Натомість динаміка урикемії пов'язана з динамікою параметрів метаболізму значно слабше. Дивно, що в процесі покрокового виключення програма залишила в регресивній моделі хлоридурію, натрійурію, літогенність і магнійемію, тоді як натрійемія і креатиніемія опинились поза моделлю (табл. 12.16).

**Таблиця 12.16. Регресивна модель для динаміки метаболічних параметрів і урикемії**

		R=0,544; R <sup>2</sup> =0,295; Adjusted R <sup>2</sup> =0,181; F(6,4)=2,6; p=0,034					
N=44		Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(37)	p-value
Intercpt				-0,00365	0,00705	-0,52	0,608
Cl E		0,250	0,179	0,00009	0,00007	1,40	0,171
Na E		-0,345	0,213	-0,00015	0,00009	-1,62	0,114
Lithogenicity		-0,325	0,157	-0,08307	0,04025	-2,06	0,046
Ca P		0,453	0,152	0,10625	0,03556	2,99	0,005
Mg P		0,199	0,155	0,17439	0,13606	1,28	0,208
Cl P		0,349	0,154	0,00145	0,00064	2,27	0,029

Очевидно, такою обставиною пояснюється суттєва різниця (11%) між актуальним і виправленим коефіцієнтами детермінації (табл. 12.16 і рис. 12.10).



$R=0,543$ ;  $R^2=0,295$ ;  $\chi^2_{(6)}=13,7$ ;  $p=0,034$ ;  $\text{Lambda Prime}=0,705$

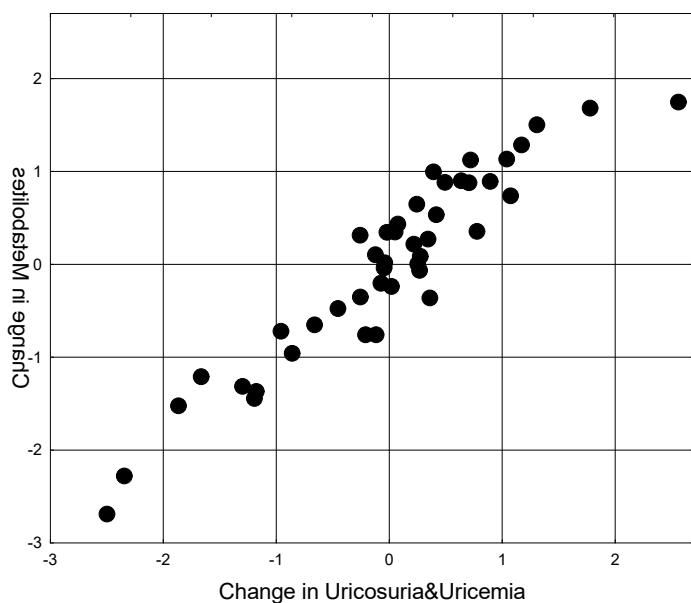
**Рис. 12.10.** Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикемії (лінія X) і метаболічних параметрів (лінія Y)

Закономірно, що за підсумком канонічного кореляційного аналізу сукупна детермінація динаміки метаболічних параметрів з боку урикозурії і урикемії лише на 1% перевищує ефект самої урикозурії (табл. 12.17 і рис. 12.11).

**Таблиця 12.17.** Факторна структура канонічних коренів змін параметрів обміну сечової кислоти та метаболізму

Root	left set
Variable	R
Uricemia	-0,058
Uricosuria	0,999

Root	right set
Variable	R
Cl E	0,333
Na E	0,185
Lithogenicity	0,341
Ca P	0,055
Mg P	0,020
Cl P	-0,115
Diuresis	0,834
Cr E	0,637
Ca E	0,386
Pi E	0,371
Mg E	0,405
K E	0,207
K P	0,197
Urea E	0,813



$$R=0,946; R^2=0,894; \chi^2_{(28)}=93; p<10^{-6}; \text{Lambda Prime}=0,068$$

**Рис. 12.11. Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикозурії і урикемії (лінія X) та метаболічних параметрів (лінія Y)**

## РЕЗЮМЕ

Метаболізм сечової кислоти закономірно пов'язаний з метаболізмом інших біохімічних інгредієнтів. Характерними рисами урикозних образів-кластерів виявилися електроліти – Mg, K і Pі плазми, неелектроліти – глюкоза, сечовина і креатинін плазми та креатинін сечі, а також інтегральні маркери метаболізму - індекс маси тіла і електрокінетичний індекс та стать. Екскреція сечовини, Cl, креатиніну, Ca і Mg та зумовлена ними літогенність сечі, а також Cl і K плазми детермінуються урикозурією на 81%. Магнійурія, глікемія, хлоридемія, кальційемія і креатинінемія детермінуються на 36% урикемією. Спричинені курсом адаптогенної бальнеотерапії зміни урикозурії найтісніше пов'язані з динамікою добового діурезу і екскреції сечовини та креатиніну. Другу за силою зв'язків констеляцію параметрів складають магнійурія, кальційурія, фосфатурія і хлоридурія, а також зумовлена ними літогенність сечі. Динаміка даної констеляції метаболічних параметрів детермінується динамікою урикозурії на 88%. Натомість динаміка урикемії пов'язана з динамікою параметрів метаболізму значно слабше, детермінуючи зміни хлоридурії, натрійурії, літогенності сечі, кальційемії, хлоридемії, натрійемії і магнійемії на 29,5%.

## РОЗДІЛ 13

### ІНТЕГРАЛЬНА ОЦІНКА ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПАРАМЕТРАМИ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ І НЕЙРОЕНДОКРИННО-ІМУННОГО КОМПЛЕКСУ ТА МЕТАБОЛІЗМУ У ЛЮДЕЙ

На завершальному етапі замінимо редукціоністський підхід до аналізу зв'язків на інтегральний. З-поміж усіх зареєстрованих параметрів програма forward stepwise в якості розпізнавальни щодо чотирьох варіантів обміну сечової кислоти вибрала 28. У дискримінантну модель включено (табл. 13.1 і 13.2), окрім урикозурії і нормалізованої за статтю і віком урикемії за визначенням, 6 **нейроендокринних** параметрів адаптації (кортизол, трийодтиронін, тестостерон, кальцитонін, вегетативний індекс Кердью і Са/К-маркер симпато-вагального балансу), 8 параметрів **імунітету** (активність і завершеність фагоцитозу нейтрофілами грампозитивних і грамнегативних бактерій, рівень в крові загальних лімфоцитів, інтерлейкіну-1 $\beta$ , IgG та IgA в слині), два **інформаційні** параметри (індекс напруження лейкоцитограми Поповича і ентропія імуноцитограми), 7 параметрів **метаболізму** електролітів (магній, калій, фосфати) і неелектролітів (глюкоза, сечовина і креатинін), а також маркери хронічного пієлонефриту (**бактерійурія і лейкоцитурія**) і мікробіоти (**Bifidobacterium**).

**Таблиця 13.1. Підсумок покрокового аналізу параметрів обміну сечової кислоти, метаболізму, адаптації, імунітету та мікробіоти, ранжованих за  $\Delta$**

Variables currently in the model	F to enter	p-level	$\Delta$	F-value	p-level
Uricosuria	154	10 <sup>-6</sup>	0,154	154	10 <sup>-6</sup>
Uricemia normalized	13,52	10 <sup>-6</sup>	0,104	58,3	10 <sup>-6</sup>
Calcitonin, ng/L	3,08	0,032	0,093	36,7	10 <sup>-6</sup>
Magnesium Plasma, mM/L	3,05	0,033	0,084	27,8	10 <sup>-6</sup>
Kerdö Vegetative Index, units	2,49	0,066	0,076	22,7	10 <sup>-6</sup>
Popovych's Strain Index-1, points	2,69	0,052	0,069	19,5	10 <sup>-6</sup>
Killing Index vs Staphylococcus aureus, %	2,38	0,076	0,064	17,2	10 <sup>-6</sup>
Cortisol, nM/L	2,01	0,119	0,059	15,4	10 <sup>-6</sup>
Glucose Plasma, mM/L	1,74	0,167	0,055	14,0	10 <sup>-6</sup>
Phagocytose Index vs Staphylococcus aureus, %	1,71	0,173	0,052	12,8	10 <sup>-6</sup>
Phagocytose Index vs Escherichia coli, %	1,96	0,128	0,048	12,0	10 <sup>-6</sup>
Triiodothyronine, nM/L	1,99	0,124	0,044	11,3	10 <sup>-6</sup>
Testosterone normalized, nM/L	1,77	0,160	0,041	10,6	10 <sup>-6</sup>



Phosphates Plasma, mM/L	1,50	0,223	0,039	10,0	10 <sup>-6</sup>
Pan-Lymphocytes of Blood, %	1,42	0,244	0,036	9,50	10 <sup>-6</sup>
Creatinine Plasma, μM/L	2,44	0,071	0,033	9,22	10 <sup>-6</sup>
IgA Saliva, mg/L	2,05	0,115	0,030	8,92	10 <sup>-6</sup>
Potassium Plasma, mM/L	1,83	0,150	0,028	8,62	10 <sup>-6</sup>
Bactericidity vs Staphyl. aureus, 10 <sup>9</sup> Bacterias/L	1,11	0,353	0,027	8,23	10 <sup>-6</sup>
Bacteriuria, points	2,34	0,082	0,024	8,08	10 <sup>-6</sup>
Urea Plasma, mM/L	1,37	0,261	0,023	7,80	10 <sup>-6</sup>
Leukocyturia, Ig/L	1,45	0,238	0,021	7,55	10 <sup>-6</sup>
Entropy of Immunocytogram	1,22	0,309	0,020	7,30	10 <sup>-6</sup>
Creatininuria, mM/24 h	1,22	0,309	0,019	7,07	10 <sup>-6</sup>
Interleukin-1, ng/L	1,34	0,269	0,018	6,87	10 <sup>-6</sup>
Bifidobacterium faeces, Ig CFU/g	1,14	0,339	0,017	6,67	10 <sup>-6</sup>
IgG Serum, g/L	1,11	0,354	0,016	6,47	10 <sup>-6</sup>
(Ca/K) <sup>0,5</sup> Plasma	1,07	0,368	0,015	6,28	10 <sup>-6</sup>

**Таблиця 13.2. Підсумок аналізу дискримінантних функцій для параметрів обміну сечової кислоти, метаболізму, адаптації, імунітету та мікробіоти**  
Step 28, N of vars in model: 28; Grouping: 4 grps; Wilks' Λ: 0,0149; approx. F<sub>(84)</sub>=6,3; p<10<sup>-6</sup>

Variables currently in the model	Clusters of Uric Acid Exchange (Males/Females)				Parameters of Wilks' Statistics					Norm Cv/σ (30)
	S- E2+ IV (18/4)	S± E+ I (16/5)	S2- E+ II (14/1)	S± E- III (20/10)	Wilks Λ	Par- tial Λ	F- re- mo- ve	p- level	Tole- ran- cy	
Uricosuria, mM/24 h	5,94	3,94	3,88	2,27	0,103	0,145	112	10 <sup>-6</sup>	0,441	3,00 0,250
Uricemia normalized, Z-score	-0,70	+0,09	-1,89	-0,53	0,019	0,800	4,75	0,005	0,546	0
Kerdö Vegetative Index, units	-24	-13	-27	-20	0,020	0,764	5,86	0,001	0,617	-20 <b>23,6</b>
(Ca/K) <sup>0,5</sup> Plasma as Symp/Vagal balance	0,71	0,71	0,69	0,73	0,016	0,947	1,07	0,368	0,173	0,71 0,104
Triiodothyronine, nM/L	1,86	2,17	2,02	1,96	0,018	0,824	4,05	0,011	0,412	2,20 0,227
Cortisol, nM/L	531	475	432	563	0,017	0,885	2,47	0,071	0,635	405 0,524
Calcitonin, ng/L	6,45	7,21	8,76	7,50	0,016	0,924	1,57	0,206	0,643	12,03
Males, ng/L	6,65	7,76	8,64	8,80						13,95 0,493
Females, ng/L	5,55	5,48	10,39	4,90						5,50 0,493
Testosterone, nM/L	12,0	14,5	17,6	9,9	0,016	0,923	1,58	0,205	0,633	12,0
Testosterone Males, nM/L	14,0	17,2	18,7	13,5						14,8 ,407
Testosterone Females, nM/L	3,26	2,61	2,47	2,70						2,30 ,600
Popovych's Strain Index-1, points	0,13	0,25	0,16	0,13	0,016	0,959	0,82	0,488	0,734	0,067 0,722
Killing Index vs Staph. aureus, %	49,5	53,0	47,9	47,9	0,015	0,981	0,38	0,771	0,284	58,9 0,142
Phagocytose Index vs Staph. aureus, %	98,54	99,00	99,00	98,96	0,019	0,784	5,25	0,003	0,298	98,3 0,018
Pan-Lymphocytes of Blood, %	34,6	31,7	35,8	33,9	0,019	0,804	4,62	0,006	0,213	32,0 0,174
Phagocytose Index vs E. coli, %	98,40	99,13	98,80	99,43	0,017	0,893	2,28	0,089	0,389	98,3 0,012
IgA Saliva, mg/L	118	135	142	144	0,016	0,910	1,88	0,143	0,202	163 0,241

Bifidobacterium faeces, lg CFU/g	5,74	5,49	5,40	5,66	0,016	0,932	1,39	0,254	0,455	6,94 0,011
Leukocyturia, lg/mL	3,44	3,26	3,19	3,44	0,017	0,900	2,11	0,109	0,280	3,00 0,070
IgG Serum, g/L	14,4	15,1	14,5	15,6	0,016	0,943	1,15	0,338	0,583	12,75 0,206
Bacteriuria, Points	0,28	0,22	0,43	0,27	0,017	0,876	2,69	0,055	0,268	0 <b>0,24</b>
Bactericidity vs Staph. aureus, 10 <sup>9</sup> Bacteria/L	93,8	103,0	90,6	94,5	0,018	0,846	3,45	0,022	0,207	105,7 0,100
Entropy of Immunocytogram	0,967	0,967	0,964	0,956	0,017	0,879	2,61	0,060	0,410	0,960 0,059
Interleukin-1, ng/L	4,81	4,74	5,34	4,58	0,016	0,913	1,81	0,156	0,530	4,51 0,173
Magnesium Plasma, mM/L	0,826	0,856	0,831	0,822	0,017	0,879	2,62	0,060	0,566	0,90 0,056
Glucose Plasma, mM/L	4,57	4,11	4,94	4,69	0,016	0,934	1,34	0,270	0,705	4,70 0,160
Phosphates Plasma, mM/L	0,96	0,97	1,09	1,06	0,017	0,874	2,74	0,051	0,560	1,20 0,167
Potassium Plasma, mM/L	4,40	4,40	4,50	4,19	0,015	0,995	0,09	0,963	0,185	4,55 0,104
Urea Plasma, mM/L	6,13	6,22	6,09	5,70	0,016	0,915	1,76	0,165	0,414	5,0 0,330
Creatininuria, mM/24 h	9,43	9,27	7,21	6,71	0,016	0,931	1,41	0,248	0,493	11,0 0,330
Creatinine Plasma, μM/L	85,6	87,4	88,1	84,0	0,018	0,842	3,57	0,019	0,245	77,5 0,172

Примітка. Для двох змінних замість  $Sv$  дано **SD**.

Натомість актуальна урикемія та низка параметрів адаптації, метаболізму, імунітету і мікробіоти, попри їх очевидну розпізнавальну здатність, опинились поза дискримінантною моделлю, мабуть, внаслідок дублювання/надлишковості інформації (табл. 13.3).

**Таблиця 13.3. Параметри обміну сечової кислоти, адаптації, метаболізму, імунітету та мікробіоти, не включені в модель**

Variables	Clusters of Uric Acid Exchange (Males/Females)				Parameters of Wilks' Statistics					
	S- E2+ IV (18/4)	S± E+ I (16/5)	S2- E+ II (14/1)	S± E- III (20/10)	Wilks Λ	Par- tial Λ	F to en- ter	p- level	Tole- ran- cy	Norm Cv/σ (30)
Uricemia, mM/L	0,316	0,371	0,249	0,322	0,014	0,970	0,59	0,627	0,121	0,365 0,116
AMo/MxDMn as Sym- patho/Vagal balance	218	394	234	236	0,014	0,969	0,61	0,614	0,494	251 0,303
RMSSD HRV, Msec	30,6	27,4	32,6	26,1	0,015	0,973	0,52	0,673	0,399	28,8 ,486
CD4 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> T-helper Lymphocytes, %	28,3	30,0	32,3	32,6	0,014	0,955	0,82	0,489	0,122	39,5 0,082
CD8 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> T-cytolytic Lymphocytes, %	23,7	23,4	21,2	23,3	0,015	0,996	0,08	0,969	0,085	23,5 0,138
Lactobacillus faeces,	6,48	6,31	6,14	6,38	0,015	0,976	0,46	0,712	0,016	8,10

lg CFU/g										0,015
Electrokinetic Index, %	48,3	43,6	42,7	40,4	0,015	0,993	0,13	0,940	0,497	40,9 0,250
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	27,5	28,1	25,9	26,9	0,015	0,977	0,44	0,723	0,591	24,2 0,133
Sex Index (M=1; F=2)	1,18	1,24	1,07	1,33	0,014	0,960	0,77	0,514	0,512	1,23 0,344
Age, years	44,6	49,0	51,5	53,1	0,015	0,993	0,13	0,940	0,497	49,7 0,256
Calcitonin normalized, Z	-0,87	-0,69	-0,60	-0,57	0,015	0,971	0,50	0,674	0,399	0
Males, Z-score	-1,07	-0,90	-0,78	-0,75						0
Females, Z-score	+0,02	-0,01	+1,08	-0,22						0
Testosterone normalized, Z	-0,12	+0,55	+1,03	+0,22	0,014	0,973	0,52	0,673	0,400	0
Males, Z-score	-0,31	+0,62	+1,09	+0,18						0
Females, Z-score	+0,70	+0,22	+0,12	+0,29						0

Слідуючи алгоритму, 28-мірний простір дискримінантних змінних трансформуємо у 3-мірний простір канонічних коренів. Коефіцієнт канонічної кореляції для першого кореня складає 0,961 (Wilks'  $\Lambda=0,015$ ;  $\chi^2_{(84)}=299$ ;  $p<10^{-6}$ ), для другого 0,777 (Wilks'  $\Lambda=0,196$ ;  $\chi^2_{(54)}=116$ ;  $p<10^{-5}$ ), для третього 0,712 (Wilks'  $\Lambda=0,493$ ;  $\chi^2_{(26)}=50$ ;  $p=0,003$ ). Мажорний корінь містить 82,6% дискримінантних можливостей, другий - 10,4% і мінорний - 7,0%.

У таблиці 13.4 представлені стандартизовані та необроблені коефіцієнти для дискримінантних змінних, необхідні для розрахунку значень дискримінантних коренів для кожної людини як суми добутоків необроблених коефіцієнтів на індивідуальні величини дискримінантних змінних разом з константою.

**Таблиця 13.4. Стандартизовані і необроблені коефіцієнти та константи для параметрів обміну сечової кислоти, метаболізму, адаптації, імунітету та мікробіоти**

Variables	Coefficients	Standardized			Raw		
		Root 1	Root 2	Root 3	Root 1	Root 2	Root 3
Uricosuria		-1,444	-0,111	-0,097	-2,398	-0,185	-0,161
Uricemia normalized		-0,193	0,670	-0,347	-0,206	0,715	-0,371
Calcitonin, ng/L		0,337	0,154	0,011	0,0750	0,0343	0,0025
Magnesium Plasma, mM/L		0,173	0,204	0,564	4,629	5,460	15,10
Kerdö Vegetative Index, units		-0,425	0,588	0,113	-0,0214	0,0295	0,0057
Popovych's Strain Index-1, points		-0,085	0,112	0,289	-0,785	1,031	2,667
Killing Index vs Staphyl. aureus, %		-0,057	0,324	0,066	-0,0067	0,0383	0,0078
Cortisol, nM/L		0,141	0,182	-0,531	0,00047	0,00060	-0,00175
Glucose Plasma, mM/L		0,177	-0,259	-0,218	0,193	-0,282	-0,238
Phagocytose Index vs Staph. aur., %		-0,842	-0,031	0,374	-0,715	-0,026	0,317
Phagocytose Index vs Escher. coli, %		0,392	-0,109	-0,499	0,296	-0,082	-0,376
Triiodothyronine, nM/L		-0,495	0,328	0,515	-0,610	0,405	0,635
Testosterone normalized, nM/L		-0,141	0,207	0,389	-0,015	0,022	0,041
Phosphates Plasma, mM/L		0,305	-0,480	0,014	1,550	-2,437	0,070

Pan-Lymphocytes of Blood, %	0,901	-0,523	-0,104	0,118	-0,068	-0,014
Creatinine Plasma, $\mu$ M/L	-0,550	0,151	0,835	-0,041	0,011	0,062
IgA Saliva, mg/L	0,317	0,189	0,808	0,0092	0,0055	0,0234
Potassium Plasma, mM/L	-0,156	0,070	0,044	-0,285	0,128	0,081
Bactericidity vs Staph. aur., $10^9$ Bac/L	0,540	-0,766	0,483	0,0222	-0,0315	0,0199
Bacteriuria, points	0,245	-0,740	0,392	1,008	-3,044	1,611
Urea Plasma, mM/L	0,437	0,055	-0,230	0,381	0,048	-0,201
Leukocyturia, lg/L	0,221	0,058	-0,782	0,331	0,086	-1,172
Entropy of Immunocytogram	0,031	0,416	0,612	1,148	15,60	22,93
Creatininuria, mM/24 h	0,170	0,388	0,214	0,048	0,109	0,060
Interleukin-1, ng/L	0,029	-0,451	-0,284	0,023	-0,360	-0,227
Bifidobacterium faeces, lg CFU/g	0,288	-0,228	-0,290	0,247	-0,196	-0,249
IgG Serum, g/L	0,287	-0,115	-0,164	0,078	-0,031	-0,044
(Ca/K) <sup>0.5</sup> Plasma	-0,178	0,661	-0,180	-3,177	11,81	-3,215
			<b>Constants</b>	36,61	-9,652	-29,64
			<b>Eigenvalues</b>	12,10	1,52	1,03
			<b>Cumulative Proportio</b>	,826	,930	1,000

На наступному етапі аналізу актуальні величини параметрів були нормалізовані і згруповані у три дискримінантні корені на основі структурних коефіцієнтів, які відображують силу і характер зв'язку змінної з коренем (табл. 13.5).

**Таблиця 13.5. Кореляції змінних з канонічними коренями, середні значення коренів та Z-величини параметрів обміну сечової кислоти, метаболізму, адаптації, імунітету та мікробіоти**

Variables	Correlations Variables-Roots			S- E2+	S± E+	S2- E+	S± E-
	R 1	R 2	R 3	IV (22)	I (21)	II (15)	III (30)
<b>Root 1 (82,6%)</b>	<b>R 1</b>	<b>R 2</b>	<b>R 3</b>	<b>-4,83</b>	-0,98	+0,45	<b>+4,00</b>
Uricosuria	<b>-0,668</b>	-0,234	-0,104	<b>+3,87</b>	+1,26	+1,17	<b>-0,97</b>
Creatininuria	<b>-0,094</b>	0,121	0,034	<b>-0,47</b>	-0,52	-1,15	<b>-1,30</b>
Entropy of Immunocytogram	<b>-0,051</b>	0,019	0,077	<b>+0,13</b>	+0,13	+0,07	<b>-0,07</b>
Urea Plasma	<b>-0,046</b>	0,018	0,106	<b>+0,69</b>	+0,74	+0,66	<b>+0,42</b>
Electrokinetic Index	currently not in model			<b>+0,73</b>	+0,26	+0,17	<b>-0,05</b>
Phagocytose Index vs E. coli	<b>0,083</b>	0,099	0,015	<b>+0,09</b>	+0,70	+0,42	<b>+0,96</b>
IgA Saliva	<b>0,084</b>	-0,011	0,102	<b>-1,15</b>	-0,71	-0,53	<b>-0,48</b>
Phagocytose Index vs Staph. aureus	<b>0,037</b>	0,021	0,101	<b>+0,14</b>	+0,39	+0,40	<b>+0,37</b>
IgG Serum	<b>0,035</b>	0,056	-0,036	<b>+0,64</b>	+0,89	+0,65	<b>+1,10</b>
Calcitonin	<b>0,028</b>	-0,072	0,106	<b>-0,87</b>	-0,69	-0,60	<b>-0,57</b>
CD4 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> T-helper Lymphocytes	currently not in model			<b>-3,47</b>	-2,93	-2,21	<b>-2,12</b>
Age	currently not in model			<b>-0,40</b>	-0,06	+0,14	<b>+0,27</b>
<b>Root 2 (10,4%)</b>	<b>R 1</b>	<b>R 2</b>	<b>R 3</b>	-0,34	<b>+1,70</b>	<b>-2,07</b>	+0,10
Uricemia	-0,004	<b>0,546</b>	-0,131	-0,70	<b>+0,09</b>	<b>-1,89</b>	-0,53
Magnesium Plasma	-0,029	<b>0,185</b>	0,269	-1,47	<b>-0,87</b>	<b>-1,36</b>	-1,55
Kerdö Vegetative Index	0,011	<b>0,180</b>	0,059	-0,18	<b>+0,29</b>	<b>-0,29</b>	0,00
Killing Index vs Staph. aureus	-0,032	<b>0,158</b>	0,110	-1,12	<b>-0,70</b>	<b>-1,32</b>	-1,25
Bactericidity vs Staph. aureus	-0,005	<b>0,138</b>	0,058	-1,12	<b>-0,25</b>	<b>-1,43</b>	-1,06
Popovych's Strain Index-1	-0,011	<b>0,116</b>	0,226	+1,28	<b>+3,83</b>	<b>+1,87</b>	+1,29
Triiodothyronine	0,007	<b>0,061</b>	0,113	-0,67	<b>-0,06</b>	<b>-0,36</b>	-0,49
AMo/MxDMn HRV	currently not in model			-0,07	<b>+1,63</b>	<b>-0,47</b>	-0,34
Glucose Plasma	0,028	<b>-0,233</b>	-0,067	-0,17	<b>-0,78</b>	<b>+0,32</b>	-0,01
Bacteriuria, points	0,002	<b>-0,217</b>	0,098	+1,17	<b>+0,93</b>	<b>+1,75</b>	+1,11
Phosphates Plasma	0,066	<b>-0,145</b>	0,041	-1,21	<b>-1,17</b>	<b>-0,53</b>	-0,69

Pan-Lymphocytes	-0,001	<b>-0,143</b>	-0,037	+0,40	<b>-0,05</b>	<b>+0,68</b>	+0,34
Root 3 (7,0%)	<b>R 1</b>	<b>R 2</b>	<b>R 3</b>	-0,94	+1,05	<b>+1,36</b>	-0,73
Testosterone	-0,027	-0,076	<b>0,258</b>	-0,12	+0,55	<b>+1,03</b>	+0,22
Potassium Plasma	-0,043	-0,054	<b>0,143</b>	-0,32	-0,31	<b>-0,10</b>	-1,55
Interleukin-1	-0,018	-0,123	<b>0,133</b>	+0,38	+0,29	<b>+1,06</b>	+0,09
Creatinine Plasma	-0,015	-0,011	<b>0,108</b>	+1,18	+1,33	<b>+1,38</b>	+1,09
RMSSD HRV	currently not in model			+0,23	-0,31	<b>+0,38</b>	-0,01
Leukocyturia, Ig	0,003	0,014	<b>-0,159</b>	+0,88	+0,51	<b>+0,39</b>	+0,89
(Ca/K) <sup>0,5</sup> Plasma	0,040	0,088	<b>-0,154</b>	-0,01	+0,01	<b>-0,23</b>	+0,27
Cortisol	0,014	0,030	<b>-0,152</b>	+0,59	+0,33	<b>+0,13</b>	+0,75
Bifidobacterium faeces	-0,002	0,012	<b>-0,096</b>	-1,09	-1,27	<b>-1,35</b>	-1,13
Lactobacillus faeces	currently not in model			-1,12	-1,24	<b>-1,35</b>	-1,19
CD8 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> T-cytolytic Lymphocytes	currently not in model			+0,06	-0,04	<b>-0,71</b>	-0,06
Body Mass Index	currently not in model			+1,02	+1,21	<b>+0,52</b>	+0,83
Sex Index	currently not in model			-0,11	+0,02	<b>-0,39</b>	+0,24

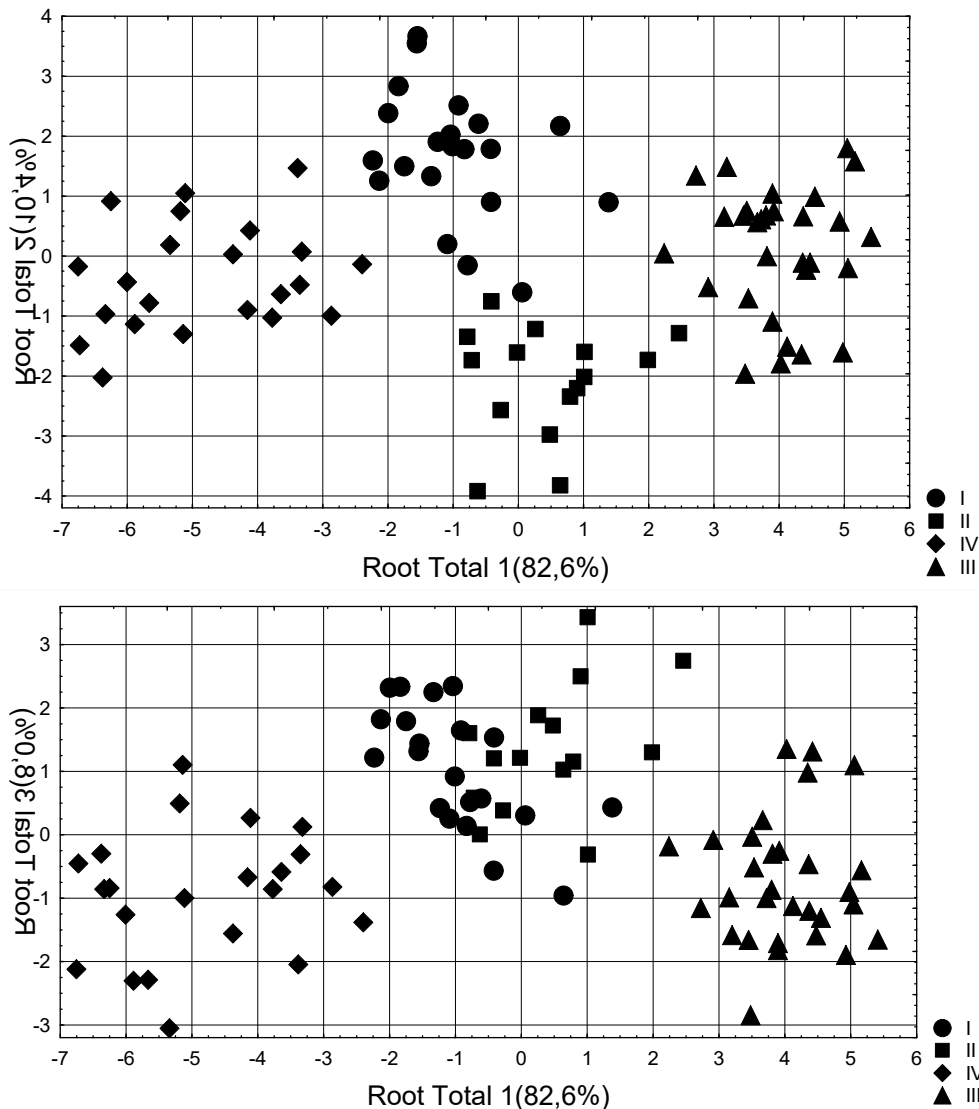
Підсумком аналізу є візуалізація кожного пацієнта в інформаційному просторі дискримінантних коренів (рис. 13.1).

Локалізація членів кластера **S±E-** в екстремально правій зоні осі першого кореня (центроїд: +4,00) відображує поєднання **гіпоурикозурії** з гіпокреатинінурією та нормальними, але **мінімальними** для вибірки рівнями сечовини в плазмі, ентропії імуноцитограми і електрокінетичного індексу – з одного боку, та **максимально** для вибірки підвищеними активністю фагоцитозу і IgG сироватки, мінімально для вибірки зниженими рівнями IgA слини, Т-гелперів і кальцитоніну, а також **максимальним** середнім віком пацієнтів – з іншого боку. На протилежному полюсі локалізовані члени кластера **S-E2+**, у котрих виражена **гіперурикозурія** поєднується з **максимальними** для вибірки рівнями параметрів, пов'язаних з коренем **інверсно**, та **мінімальними** для вибірки рівнями параметрів, пов'язаних з коренем **прямо**. До того ж, члени цього кластера в середньому **наймолодші** у вибірці.

Члени двох інших кластерів посідають проміжні позиції і перемішуються, що відображує відсутність суттєвих відмінностей між параметрами згаданої констеляції параметрів.

Однак ці кластери чітко розмежовуються вздовж осі другого кореня. При цьому нижню позицію (центроїд: -2,07) посідають члени кластера **S2-E+**, у котрих виражена **гіпоурикемія** поєднується з **максимально** зниженою бактерицидністю нейтрофілів крові проти золотистого стафілокока і

**максимально** вираженим ваготонічним зсувом симпато-вагального балансу, причому за двома різними маркерами, а також суттєво **нижчими**, ніж у членів кластера **S±E+** (центроїд: +1,70), рівнями трийодтироніну і магнію в плазмі та індексу напруження лейкоцитограми Поповича. З іншого боку, у членів кластера **S2-E+** мають місце максимальні для вибірки бактерійурія і лімфоцитоз та суттєво вищі, ніж у членів кластера **S±E+**, рівні глікемії і фосфатемії.



**Рис. 13.1.** Розсіювання індивідуальних величин першого і другого (зверху) та першого і третього (знизу) дискримінантних інтегральних коренів пацієнтів різних кластерів

Додаткове розмежування членів кластера **S2-E+** відбувається вздовж осі третього кореня, що відображує **максимально** підвищені рівні в плазмі тестостерону, ІЛ-1 і креатиніну та нормальні, але **максимальні** для вибірки рівні калійемії і ваготонії – з одного боку, натомість нормальні, але **мінімальні**

для вибірки рівні кортизолемії, Са/К-маркера ваго-симпатичного балансу, лейкоцитурії і індексу маси тіла, максимальний для вибірки дефіцит в калі сприятливої ацидофільної мікрофлори калу, а також унікальну для вибірки супресію Т-кілерів – з іншого боку.

Очевидне чітке розмежування всіх чотирьох кластерів документується обчисленням віддалей Магаланобіса (табл. 13.6).

**Таблиця 13.6. Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами, F-критерії (df=28,6) і p-рівні**

Clusters	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E- III
S±E+ I (21)	0	16,4	22,9	30,6
S2-E+ II (15)	3,5 10 <sup>-5</sup>	0	36,1	21,8
S-E2+ IV (22)	6,0 10 <sup>-6</sup>	7,8 10 <sup>-6</sup>	0	78,2
S±E- III (30)	9,2 10 <sup>-6</sup>	5,3 10 <sup>-6</sup>	24,1 10 <sup>-6</sup>	0

Іншим підсумком дискримінантного аналізу є можливість ретроспективної ідентифікації членів різних кластерів шляхом обчислення індивідуальних дискримінантних функцій за коефіцієнтами і константами, приведеними у табл. 13.7.

**Таблиця 13.7. Коефіцієнти та константи для класифікаційних функцій кластерів**

Clusters	S±E+ I	S2-E+ II	S-E2+ IV	S±E- III
<b>Variables</b>	p=,239	p=,170	p=,250	p=,341
Uricosuria	80,40	77,61	90,31	69,01
Uricemia normalized	-84,93	-88,04	-84,86	-86,44
Calcitonin, ng/L	-0,424	-0,445	-0,787	-0,109
Magnesium Plasma, mM/L	390,1	380,8	331,1	377,6
Kerdö Vegetative Index, units	2,878	2,738	2,888	2,714
Popovych's Strain Index-1, points	-338,7	-342,9	-343,1	-349,0
Killing Index vs Staphyl. aureus, %	11,60	11,45	11,53	11,49
Cortisol, nM/L	-0,0457	-0,0479	-0,0453	-0,0413
Glucose Plasma, mM/L	3,103	4,368	3,410	4,938
Phagocytose Index vs Staph. aur., %	171,0	170,2	173,2	167,0
Phagocytose Index vs Escher. coli, %	63,70	64,32	63,48	65,98
Triiodothyronine, nM/L	132,3	130,1	132,6	127,5
Testosterone normalized, nM/L	2,308	2,218	2,239	2,127
Phosphates Plasma, mM/L	-104,9	-93,45	-106,0	-93,38
Pan-Lymphocytes of Blood, %	-14,03	-13,60	-14,31	-13,31
Creatinine Plasma, µM/L	6,104	6,022	6,114	5,770
IgA Saliva, mg/L	-3,517	-3,517	-3,610	-3,521
Potassium Plasma, mM/L	228,8	228,0	229,5	227,1
Bactericidity vs Staph. aur., 10 <sup>9</sup> Bac/L	-4,418	-4,261	-4,478	-4,292

Bacteriuria, points	-113,4	-99,98	-114,3	-106,4
Urea Plasma, mM/L	5,724	6,027	4,562	7,905
Leukocyturia, lg/L	125,1	124,9	126,0	128,7
Entropy of Immunocytogram	2650	2600	2568	2590
Creatininuria, mM/24 h	7,674	7,349	7,148	7,631
Interleukin-1, ng/L	-20,99	-19,67	-19,89	-19,90
Bifidobacterium faeces, lg CFU/g	14,23	15,25	14,18	16,22
IgG Serum, g/L	-2,478	-2,263	-2,625	-1,962
(Ca/K) <sup>0.5</sup> Plasma	2686	2636	2680	2657
<b>Constants</b>	-14841	-14763	-14913	-14596

Показано, що врахування всіх ознак уможливило ретроспективне розпізнавання членів всіх кластерів майже безпомилково: точність класифікації становить 98,9% (табл. 13.8).

### Таблиця 13.8. Матриця класифікації для кластерів

Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації

Clusters	Percent correct	S±E+	S2-E+	S-E2+	S±E-
		<b>I</b>	<b>II</b>	<b>IV</b>	<b>III</b>
		p=,239	p=,170	p=,250	p=,341
I	95,2	<b>20</b>	<b>1</b>	0	0
II	100	0	<b>15</b>	0	0
IV	100	0	0	<b>22</b>	0
III	100	0	0	0	<b>30</b>
Total	98,9	20	16	22	30

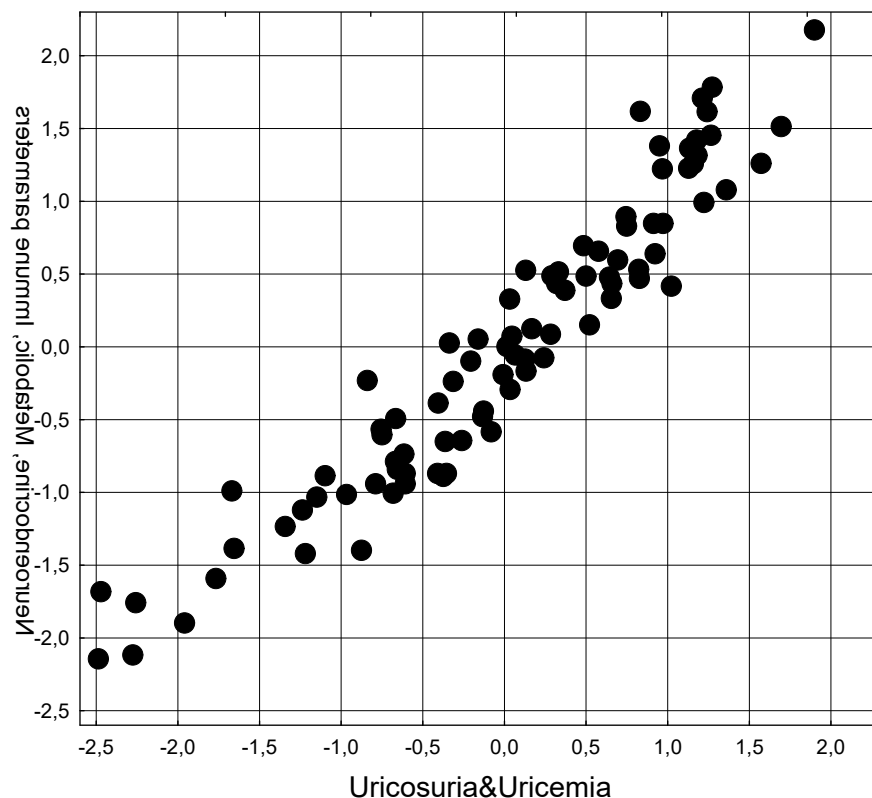
З метою дослідження зв'язків між параметрами обміну сечової кислоти, з одного боку, і всіма іншими параметрами, зареєстрованими у даному дослідженні, знову проведено процедуру канонічного кореляційного аналізу. Програмою виділено дві майже рівносильні пари канонічних коренів. Сечокислий корінь першої пари репрезентує, головною мірою, урикозурію, тоді як актуальна і нормалізована урикемія дають значно менші і протилежні за знаком факторні навантаження на корінь (табл. 13.9). Факторна структура результативного кореня представлена, майже цілком, параметрами, які підлегли позитивній регуляції (upregulation) з боку урикозурії. Такими є параметри метаболізму (ранжовані за силою детермінації): екскреція сечовини, хлориду, магнію, кальцію, натрію і креатиніну, літогенність сечі та калійемія, а також спектральна потужність низькочастотної компоненти ВРС і ВРС в цілому. Хлоридемія і активність фагоцитозу грамнегативних мікробів підлегли позитивній регуляції з боку урикемії.



**Таблиця 13.9. Факторна структура першої пари канонічних коренів параметрів обміну сечової кислоти (лівий сет) та нейро-ендокринних, метаболічних і імунних параметрів (правий сет)**

Left set	Root 1
Uricosuria, mM/24 h	-0,977
Uricemia, mM/L	0,240
Uricemia normalized, Z-score	0,245
Right set	Root 1
Urea Excretion, mM/24 h	-0,698
Chloride Excretion, mM/24 h	-0,532
(Cau•UAu/Mgu•Cru) <sup>0,25</sup> as Urolithogenicity, units	-0,422
LF Power HRV, %	-0,413
Magnesium Excretion, mM/24 h	-0,410
LF Power HRV, msec <sup>2</sup>	-0,399
Calcium Excretion, mM/24 h	-0,351
Sodium Excretion, mM/24 h	-0,345
Creatininuria, mM/24 h	-0,335
Total Power HRV, msec <sup>2</sup>	-0,245
Potassium Plasma, mM/L	-0,182
Chloride Plasma, mM/L	0,346
Phagocytose Index vs E. coli, %	0,270

В цілому сечова кислота детермінує дану констеляцію параметрів організму на 91% (рис. 13.2).



$$R=0,953; R^2=0,907; \chi^2_{(114)}=318; p<10^{-6}; \text{Lambda Prime}=0,008$$

**Рис. 13.2. Точковий графік канонічної кореляції між параметрами обміну сечової кислоти (лінія X) та нейро-ендокринними, метаболічними і імунними параметрами (лінія Y). Перша пара радикалів**

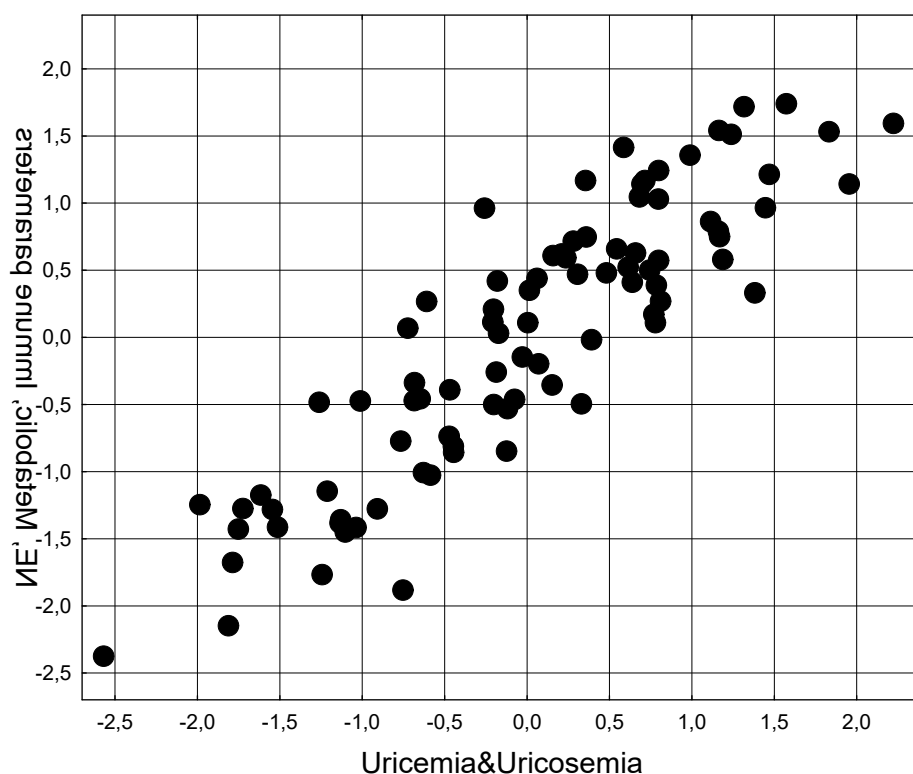
Натомість сечокислий корінь другої пари представлений, головним чином, урикемією, актуальною в більшій мірі, нормалізованою – в меншій. Урикозурія дає незначне факторне навантаження на корінь, але односкероване, що спрощує інтерпретацію сечокиислої детермінації параметрів, інформація про які сконденсована у результативному канонічному корені. Виявлено гальмівний вплив (downregulation) урикемії на ВРС-маркери вагального тонуусу і рівень трийодтироніну, натомість активуючий – на ВРС-маркери симпатичного тонуусу і симпато-вагального балансу та Са-Р-маркери паратироїдної активності. Такий нейро-ендокринний патерн супроводжується імунотропними і бактеріотропними ефектами: негативним впливом на відносний рівень Т-гелперів і сегментоядерних нейтрофілів в крові, концентрацію IgG в слині, вираженість бактерійурії та вміст в калі кишкової палички з ослабленою ферментативною активністю, натомість позитивним впливом на параметри фагоцитозу нейтрофілами крові представників грампозитивних і грамнегативних мікробів, вміст в калі звичайної кишкової палички, відносний рівень в крові лімфоцитів в цілому та популяції натуральних кілерів і 0-лімфоцитів зокрема, ентропію лейкоцитограми і імуноцитограми. Метаболічні ефекти урикемії проявляються негативним впливом на рівень в плазмі глюкози та позитивним – на рівень креатиніну, хлориду і кальцію та екскрецію кальцію, магнію і сечовини.

**Таблиця 13.10. Факторна структура другої пари канонічних коренів параметрів обміну сечової кислоти (лівий сет) та нейро-ендокринних, метаболічних і імунних параметрів (правий сет)**

<b>Left set</b>	<b>Root 2</b>
Uricemia, mM/L	<b>-0,943</b>
Uricemia normalized, Z-score	<b>-0,696</b>
Uricosuria, mM/24 h	<b>-0,217</b>
<b>Right set</b>	<b>Root 2</b>
CD4 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> T-helper Lymphocytes, %	<b>0,568</b>
E. coli attenuated faeces, %	<b>0,487</b>
MxDMn HRV as Vagal tone	<b>0,417</b>
IgG Saliva, mg/L	<b>0,389</b>
Glucose Plasma, mM/L	<b>0,380</b>
Polymorphonuclear Neutrophils of Blood, %	<b>0,372</b>
VLF Power HRV, msec <sup>2</sup>	<b>0,369</b>
LF Power HRV, msec <sup>2</sup>	<b>0,361</b>
Total Power HRV, msec <sup>2</sup>	<b>0,329</b>
Triiodothyronine, nM/L	<b>0,302</b>

Bacteriuria, points	<b>0,181</b>
Killing Index vs E. coli, %	<b>-0,480</b>
Killing Index vs Staph. aureus, %	<b>-0,460</b>
Baevski Stress Index HRV, ln units	<b>-0,393</b>
CD56 <sup>+</sup> Natural Killer Lymphocytes, %	<b>-0,372</b>
Creatinine Plasma, $\mu$ M/L	<b>-0,358</b>
Entropy of Immunocytogram	<b>-0,354</b>
Urea Excretion, mM/24 h	<b>-0,341</b>
Pan-Lymphocytes of Blood, %	<b>-0,318</b>
Calcium Plasma, mM/L	<b>-0,312</b>
E. coli, lg CFU/g	<b>-0,286</b>
Magnesium Excretion, mM/24 h	<b>-0,281</b>
Calcium Excretion, mM/24 h	<b>-0,267</b>
AMo/MxDMn HRV as Sympatho/Vagal balance	<b>-0,254</b>
0-Lymphocytes of Blood, %	<b>-0,252</b>
Entropy of Leukocytogram	<b>-0,239</b>
(Cap•Pu/Pp•Cau) <sup>0,25</sup> as Parathyroid activity	<b>-0,231</b>
Chloride Plasma, mM/L	<b>-0,225</b>
Bactericidity vs Staph. aureus, 10 <sup>9</sup> Bacteras/L	<b>-0,194</b>
Microbian Count vs Staph. aur., Bac/Phagocyte	<b>-0,192</b>

Дана констеляція параметрів організму детермінується сечовою кислотою на 79% (рис. 13.3).



$$R=0,890; R^2=0,792; \chi^2_{(74)}=161; p<10^{-6}; \text{Lambda Prime}=0,087$$

**Рис. 13.3. Точковий графік канонічної кореляції між параметрами обміну сечової кислоти (лінія X) та нейро-ендокринними, метаболічними і імунними параметрами (лінія Y). Друга пара радикалів**

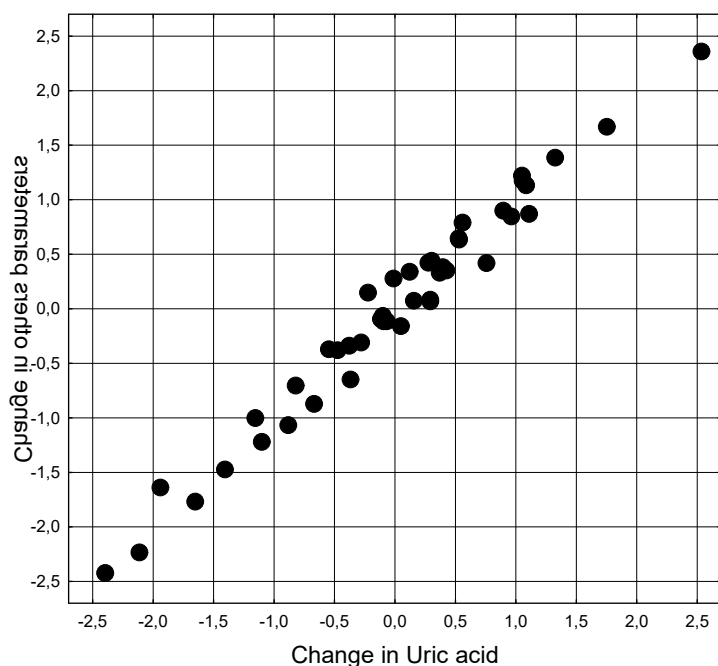
Вплив сечової кислоти на зареєстровані параметри організму проявляється ще відчутніше при аналізі зв'язків між **індивідуальними змінами** параметрів внаслідок адаптогенної бальнеотерапії.

Проведений за аналогічним алгоритмом канонічний кореляційний аналіз засвідчує, що динаміка урикозурії як мажорного елемента сечокислового кореня позитивно детермінує динаміку, по-перше, діурезу і екскреції сечовини, креатиніну, кальцію, фосфатів, магнію, хлориду і калію та калійемії, по-друге – рівня Т-гелперів, по-третє – ВРС-маркерів вагального тонуусу і симпатовагального балансу. Натомість негативній детермінації підлегли зміни вегетативного індексу Кердö та інтенсивності фагоцитозу *Staph. aureus* (табл. 13.11).

**Таблиця 13.11. Факторна структура першої пари канонічних коренів змін параметрів обміну сечової кислоти (лівий сет) та нейро-ендокринних, метаболічних і імунних параметрів (правий сет)**

<b>Left set</b>	<b>Root 1</b>
Uricosuria, mM/24 h	<b>0,942</b>
Uricemia, mM/L	<b>-0,347</b>
<b>Right set</b>	<b>Root 1</b>
Diuresis, L/23 h	<b>0,760</b>
Urea Excretion, mM/24 h	<b>0,748</b>
Creatininuria, mM/24 h	<b>0,579</b>
Calcium Excretion, mM/24 h	<b>0,408</b>
CD4 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> T-helper Lymphocytes, %	<b>0,452</b>
Phosphates Excretion, mM/24 h	<b>0,378</b>
Magnesium Excretion, mM/24 h	<b>0,376</b>
Chloride Excretion, mM/24 h	<b>0,263</b>
LF/HF as Sympatho/Vagal balance	<b>0,264</b>
RMSSD HRV, msec	<b>0,256</b>
Potassium Plasma, mM/L	<b>0,203</b>
Potassium Excretion, mM/24 h	<b>0,177</b>
Microbian Count vs <i>Staph. aur.</i> , Bacteras/Phagocyte	<b>-0,247</b>
Kerdö Vegetative Index, units	<b>-0,413</b>

Динаміка такої констеляції параметрів організму детермінується динамікою сечової кислоти на 97% (рис. 13.4).



$$R=0,986; R^2=0,973; \chi^2_{(62)}=136; p<10^{-6}; \text{Lambda Prime}=0,005$$

**Рис. 13.4. Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикозурії і урикемії (лінія X) та нейро-ендокринних, метаболічних і імунних параметрів (лінія Y). Перша пара радикалів**

Динаміка урикемії як мажорного елемента сечокислового кореня детермінує динаміку вегетативного індексу Кердьо, кортизолу і кальцитоніну негативно, натомість електролітних маркерів паратироїдної активності і симпатовагального балансу та тестостерону – позитивно (табл. 13.12).

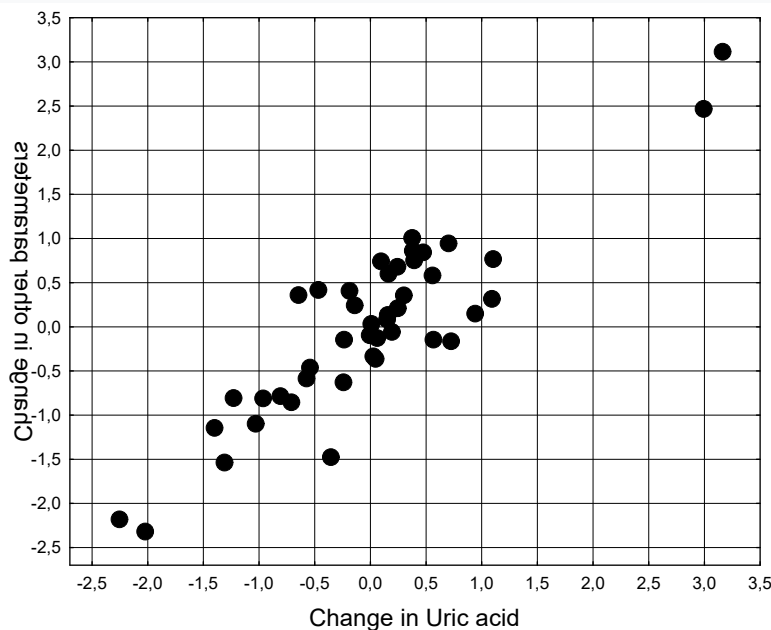
**Таблиця 13.12. Факторна структура другої пари канонічних коренів змін параметрів обміну сечової кислоти (лівий сет) та нейро-ендокринних, метаболічних і імунних параметрів (правий сет)**

Left set	Root 2
Uricemia, mM/L	<b>-0,938</b>
Uricosuria, mM/24 h	<b>-0,335</b>
Right set	Root 2
CD4 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> T-helper Lymphocytes, %	<b>0,442</b>
Kerdö Vegetative Index, units	<b>0,398</b>
Cortisol, nM/L	<b>0,296</b>
TNF-alpha, ng/L	<b>0,283</b>
Calcitonin, ng/L	<b>0,204</b>
Circulating Immune Complicis, units	<b>-0,330</b>
Calcium Plasma, mM/L	<b>-0,316</b>
Monocytes of Blood, %	<b>-0,303</b>
Diuresis, L/23 h	<b>-0,276</b>
(Ca•Pu/Pp•Ca) <sup>0,25</sup> as Parathyroid activity	<b>-0,272</b>
Chloride Excretion, mM/24 h	<b>-0,254</b>
Urea Excretion, mM/24 h	<b>-0,239</b>
Chloride Plasma, mM/L	<b>-0,233</b>
Sodium Excretion, mM/24 h	<b>-0,229</b>
(Ca/K) <sup>0,5</sup> Plasma as Sympatho/Vagal balance	<b>-0,221</b>

Testosterone normalized, Z	-0,219
IgG Serum, g/L	-0,214
Creatininuria, mM/24 h	-0,213
Magnesium Plasma, mM/L	-0,195

З-поміж імунних параметрів негативній сечокислий детермінації підлеглі зміни Т-гелперів і TNF- $\alpha$ , натомість позитивній – ЦК, моноцитів і IgG. Стосовно параметрів метаболізму спостерігається лише позитивна сечокисла детермінації їх динаміки. Метаболічна констеляція включає кальційемію, хлоридемію, магнійемію, а також діурез та екскрецію хлориду, натрію, сечовини і креатиніну.

В цілому сечокисла детермінація динаміки перелічених параметрів організму становить 80% (рис. 13.5).



$$R=0,895; R^2=0,801; \chi^2_{(30)}=42; p=0,072; \text{Lambda Prime}=0,199$$

**Рис. 13.5.** Точковий графік канонічної кореляції між змінами урикозурії і урикемії (лінія X) та нейро-ендокринних, метаболічних і імунних параметрів (лінія Y). Друга пара радикалів

## РЕЗЮМЕ

З-поміж усіх зареєстрованих параметрів в якості розпізнавальни щодо чотирьох варіантів обміну сечової кислоти виявлено 28. У дискримінантну модель включено, окрім урикозурії і урикемії за визначенням, 6 нейроендокринних параметрів адаптації (кортизол, трийодтиронін, тестостерон, кальцитонін, вегетативний індекс Кердью і Са/К-маркер симпато-вагального

балансу), 8 параметрів імунітету (активність і завершеність фагоцитозу нейтрофілами грампозитивних і грамнегативних бактерій, рівень в крові загальних лімфоцитів, інтерлейкіну-1 $\beta$ , IgG та IgA в слині), два інформаційні параметри (індекс напруження лейкоцитограми Поповича і ентропія імуноцитограми), 7 параметрів метаболізму електролітів (магній, калій, фосфати) і неелектролітів (глюкоза, сечовина і креатинін), а також маркери хронічного пієлонефриту (бактерійурія і лейкоцитурія) і мікробіоти (*Bifidobacterium*).

За підсумками канонічного кореляційного аналізу констатовано, що динаміка урикозурії позитивно детермінує динаміку, по-перше, діурезу і екскреції сечовини, креатиніну, кальцію, фосфатів, магнію, хлориду і калію та калійемії, по-друге – рівня Т-гелперів, по-третє – ВРС-маркерів вагального тонусу і симпато-вагального балансу. Натомість негативній детермінації підлеглі зміни вегетативного індексу Кердью та інтенсивності фагоцитозу *Staph. aureus*. Динаміка такої констеляції параметрів організму детермінується динамікою сечової кислоти на 97%.

Динаміка урикемії детермінує динаміку вегетативного індексу Кердью, кортизолу і кальцитоніну негативно, натомість електролітних маркерів паратироїдної активності і симпато-вагального балансу та тестостерону – позитивно. З-поміж імунних параметрів негативній сечокислій детермінації підлеглі зміни Т-гелперів і TNF- $\alpha$ , натомість позитивній – ЦІК, моноцитів і IgG. Стосовно параметрів метаболізму спостерігається лише позитивна сечокисла детермінації їх динаміки. Метаболічна констеляція включає кальційемію, хлоридемію, магнійемію, а також діурез та екскрецію хлориду, натрію, сечовини і креатиніну. В цілому сечокисла детермінація динаміки перелічених параметрів організму становить 80%

## ЗАКЛЮЧЕННЯ

Гіперурикемія - давня тема у галузі метаболічних розладів та загального фундаментального захворювання при подагрі, дисфункції нирок, діабеті та серцево-судинних захворюваннях [Cleophas MC et al, 2017]. Хвороба привертає дедалі більше поглядів біологів та вчених-медиків через високу захворюваність та економічне навантаження. Гіперурикемія має чоловіче домінування і може бути діагностована за рівнем сечової кислоти в сироватці крові вище 420 мкМ/л (70 мкг/мл) [Yu KH, 2018].

Основною причиною гіперурикемії є накопичення сечової кислоти в організмі. Сечова кислота є кінцевим продуктом метаболізму пуринових нуклеозидів, що синтезується ксантиндегідрогеназою (Xdh) у людини, хоча вона може додатково трансформуватися в алантоїн за допомогою урикази (Uox) у інших тварин, крім деяких птахів та рептилій [Keebaugh AC, Thomas JW, 2010]. Сечова кислота може знаходитися в клітинах, тканинах та органах, і рівень сечової кислоти різний від органу до органу. Передбачалося, що печінка є найважливішим органом для утворення сечової кислоти [Basseville A, Bates S, 2011; Maiuolo J et al, 2016], але дивно, не вона є органом з найвищим рівнем сечової кислоти [Yun Y et al, 2017]. Домінуючим джерелом сечової кислоти (приблизно 2/3 або більше) є її генерація з ендогенних пуринів, а решта - з екзогенних [Basseville A, Bates S, 2011]. Певно, що дві третини і більше сечової кислоти виводиться через нирки, а решта через кал [Basseville A, Bates S, 2011]. Хоча існували систематичні дані про розподіл сечової кислоти у щурів [Yun Y et al, 2017], значення сечової кислоти в різних органах було недостатньо вивченим.

Вважалося, що сечова кислота є метаболічним відходом нуклеозидів так само, як сечовина для білків, оскільки функціональних порушень майже не було, якщо рівень сечової кислоти в сироватці крові знижувався глибоко за допомогою урикази/расбурикази [Gutman AB, 1965; Cammalleri L, Malaguarnera M, 2007; Hyndman D et al, 2016].



Однак зазначається, що сечова кислота відіграє певну роль у деяких фізіологічних функціях, і її не слід ретельно усувати [Góth L, 2008; Hosomi A et al, 2012]. Вважалося, що завдяки своїй антиоксидантній активності сечова кислота захищає клітини нейронів, що сприяє еволюції та розвитку мозку [Hosomi A et al, 2012; Alvarez-Lario B et al, 2010; Johnson RJ et al, 2005], а також відіграють роль у підтримці артеріального тиску [Hosomi A et al, 2012; Watanabe S et al, 2002]. Проте антиоксидантна активність сечової кислоти не є потужнішою, ніж гідрофільний вітамін С або гідрофобний вітамін Е за своєю хімічною структурою. Ефекти антиоксидантної активності можна легко замінити прийомом двох вітамінів [Tian H et al, 2016; Zakharova I et al, 2017] та інших харчових продуктів, що містять відновлювальні хімікати [Carito V et al, 2016]. Тому її антиоксидантна активність не така важлива, як передбачалося раніше.

Отже, попри те, що функція сечової кислоти в організмі була гарячою темою, вона досі незрозуміла.

Минуло більше століття, як Garrod продемонстрував, що причиною подагри є сечова кислота. Клінічно захворюваність на подагру зростає через різноманітні способи життя та демографічні фактори [Terkeltaub R, 2010]. Відносно недавно показано, що патогенний винуватець подагри - відкладення кристалів сечової кислоти в тканинах – є сильним стимулятором запалення. В останні роки механізми, за допомогою яких кристали сечової кислоти сприяють запаленню, викликають все більший інтерес серед ревматологів та імунологів. Сечова кислота була визначена як ендогенний ад'ювант, який керує імунними реакціями за відсутності мікробної стимуляції. Оскільки сечова кислота є повсюдним метаболітом, який утворюється у великих кількостях при пошкодженні клітин, наслідки її впливу можуть бути значними для здоров'я та хвороб. Також було показано, що кристали сечової кислоти викликають запалення, опосередковане інтерлейкіном-1 $\beta$ , шляхом активації білка NOD-подібного рецептора (NLRP)3 інфламосоми, мультимолекулярного комплексу,

активація якого виявляється центральною для багатьох патологічних запальних станів [Schett G et al, 2016].

Сечова кислота у формі кристалів урату натрію (MSU) випадає у осад у синовіальних порожнинах та інших анатомічних місцях, провокуючи сильне запалення та виснажливий біль. Основні параметри патогенезу подагри та лікування добре встановлені. Тим не менше, подагра залишається клінічною проблемою, яка зачіпає близько 1% населення, а інтерес до сечової кислоти як регулятора запалення та імунних реакцій стабільно зростає протягом останніх років. Поновлений інтерес до сечової кислоти та подагри обумовлений спостереженнями, які показують, що сечова кислота є ендogenousним сигналом небезпеки та викликає запалення, залежне від білка NOD-подібного рецептора (NLRP3). Обидва ефекти важливі для системних запальних реакцій [Martinon F et al, 2006]. Таким чином, взаємозв'язок сечової кислоти та біології організму зачіпає питання еволюції, біофізики та самої імунної регуляції.

Викладене спонукало нас сфокусувати наші дослідження на імунотропних ефектах сечової кислоти.

Нами виявлено, що 34 імунні параметри із 41 зареєстрованого тією чи іншою мірою корелюють з параметрами обміну сечової кислоти, головним чином урикемією. З-поміж них 14 показників (3 стосуються тимуса, 4 – селезінки і 7 – крові) є розпізнавальними, тобто їх констеляція є специфічною для кожного із чотирьох варіантів-кластерів стану метаболізму сечової кислоти. За даними канонічного дискримінантного аналізу, урикозурія (більшою мірою) і урикемія (меншою мірою), взяті разом, детермінують стан імунітету на 71%. Сечова кислота стимулює фагоцитоз *Staph. aureus* нейтрофілами (але не моноцитами) крові, збільшує відносний вміст лімфоцитів загалом і В-лімфоцитів зокрема в крові, Т-лімфоцитів і макрофагів в тимусі та фібробластів в селезінці. З іншого боку, сечова кислота зменшує загальний вміст в крові лейкоцитів і відносний вміст в лейкоцитограмі моноцитів і паличкоядерних нейтрофілів, натуральних кілерів в імунцитогамі, а також і вміст в тимцитогамі епітеліоцитів і ретикулоцитів.

Це узгоджується з концепцією фізіологічної та патофізіологічної ролі сечової кислоти, заснованої на структурній гомології її молекули з молекулами аденозину та метилксантину [Carvalho LAC et al, 2018; El Ridi R, Tallima H, 2017; Ghaemi-Oskouie F, Shi Yan, 2011; Gwang HB, 2017; Henaut L et al, 2019; Morelli M et al, 2010; Sofaer JA, Emery AF, 1981; Wang Y et al, 2015].

Імунотропний ефект аденозину реалізується через його рецептори ( $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$ ,  $A_3$ ), які експресують практично всі популяції імуніцитів: Т, НК, В-лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли, дендритні та ендотеліальні клітини [Arasov S et al, 2000; Hoskin DW et al, 2008; Huang S et al, 1997; Vigano S et al, 2019].

Неселективними антагоністами аденозинових рецепторів, головним чином  $A_{2A}$ , є кофеїн та інші метилксантини [Morelli M et al, 2010; Navalta JW et al, 2016], які вводяться в організм людини майже щодня з кавою, чаєм, какао тощо.

У щурів ми виявили, що рівень сечової кислоти позитивно корелював як з активністю, так і з інтенсивністю фагоцитозу золотистого стафілокока, при цьому сечова кислота негативно впливає на рівень в крові природних кілерів.

У цьому напрямку ми знайшли лише одну роботу [Carvalho LAC et al, 2018], яка показує, що інкубація з сечовою кислотою пригнічує кілерну активність нейтрофілоподібних клітин (HL-60) проти синьогнійної палички, одночасно збільшуючи продукцію супероксидних аніонів. В іншому дослідженні [Gao L et al, 2018] зазначено, що у чоловіків з гіперурикемією спостерігається менша кількість НК-клітин до і після дієти з низьким вмістом пуринів.

Відомо, що рівень в крові імуніцитів є наслідком взаємодії трьох процесів. Що стосується  $CD4^+$  Т-лімфоцитів та поліморфноядерних нейтрофілів, це, по-перше, зменшення надходження клітин у кров з тимусу та кісткового мозку відповідно; по-друге, збільшення міграції клітин з крові в селезінку, лімфатичні вузли тощо; по-третє, інтенсифікація загибелі клітин шляхом апоптозу, ефероцитозу, лізису тощо.

В експерименті на щурах ми виявили, що рівень сечової кислоти позитивно корелював із вмістом у тимусі лімфоцитів та макрофагів, але негативно корелював із вмістом епітеліоцитів, ретикулоцитів та тілець Гассалья. Якщо ці

дані перенести на людей, можна припустити, що сечова кислота стимулює диференціювання тимоцитів до  $CD8^+$  Т-клітин, натомість зменшуючи утворення  $CD4^+$  Т-клітин. Відповідно до концепції, що сечова кислота є структурним гомологом кофеїну, який, у свою чергу, є структурним гомологом аденозину [Morelli M et al, 2010; Sofaer JA, Emery AF, 1981], особливий інтерес представляють дані про те, що виснаження периферійних Т-клітин є наслідком інгібування експансії Т-лімфоцитів за допомогою позаклітинного передавання сигналів аденозином через рецептори  $A_{2A}$  [Huang S et al, 1997]. Показано, що кофеїн збільшує загибель та міграцію  $CD8^+$ , але не  $CD4^+$  Т-лімфоцитів, а також В-лімфоцитів у звичних до нього, але не наївних, осіб після фізичних вправ середньої інтенсивності [Navalta JW et al, 2016].

Що стосується негативної кореляції рівнів сечової кислоти та поліморфно-ядерних нейтрофілів, у нас немає підстав для спекуляцій. Вони можуть мігрувати до селезінки і/або заблокуватися в кістковому мозку.

Одним із наріжних каменів інформаційної медицини є **ентропія**. Поняття ентропії багатогранне. В теорії інформації ентропія – це міра невизначеності ситуації, міра безладдя, ступінь хаосу, присутнього в системі. Shannon CE [1948] зв'язав математичною залежністю поняття інформації і ентропії, яка характеризує ступінь упорядкованості системи. Ця оцінка кількості інформації співпадає з оцінкою кількісної міри усунування невизначеності, міри організованості системи. На думку Білошицького ПВ [2007], математична формула прямо вказує на можливість кількісною зміною інформації змінювати упорядкованість системи, що стосовно біосистем може означати зміну якості (стійкості, працездатності, здоров'я тощо) й тим самим вказувати шлях цілеспрямованого використання біоінформації в медичній практиці. Принагідно автор пропонує замість терміну ентропія використовувати термін надійність функціонування організму.

Обчислення ентропії прийнятно, зокрема, стосовно лейкоцитограми периферійної крові, яка являє собою замкнену систему різних формених елементів. Інформаційний аналіз цитограми дозволяє оцінити стан морфо-

функціональних пристосувально-захисних систем, інформація про які міститься у цитограмі [Автандилов ГГ, 1990; Юшковська ОГ, 2001]. Попович ІЛ [2007] вперше застосував такий підхід для оцінки імуноцитограми периферійної крові, а також спленоцитограми і тимоцитограми мазків-відбитків у щурів. Проведені в цьому руслі експериментальні і клініко-фізіологічні дослідження нашої лабораторії показали, що, з одного боку, зростання ентропії не є однозначно фізіологічно несприятливим процесом, а з іншого боку, зменшення ентропії не є однозначно фізіологічно сприятливим для організму людини і тварин [Корда ММ та ін, 2021]. Тобто, подальші дослідження залишаються актуальними.

В наших експериментах та клінічних спостереженнях вперше виявлено вплив сечової кислоти на ентропію імуноцитів. Зокрема, проентропійний ефект на імуноцитограму крові було встановлено як у людей, так і у щурів, а на лейкоцитограму - лише у людей. У щурів сечова кислота також має негентропійну дію на тимоцитограму та спленоцитограму.

Загалом, ми вважаємо вплив сечової кислоти на параметри імунітету сприятливим, за винятком зниження Т-гелперів у крові та IgG у слині. А проте, відомо, що низький рівень сечової кислоти у плазмі крові пов'язаний з аутоімуними запальними захворюваннями [El Ridi R, Tallima H, 2017]. Так що і ці супресорні ефекти, мабуть, теж фізіологічно сприятливі.

З огляду на максимальну кореляцію, зв'язок між змінами параметрів метаболізму сечової кислоти та рівня CD4<sup>+</sup> Т-гелперів є головним пріоритетом обговорення. Тут доречно згадати класику.

В шедевральному дослідженні Limatibul S, Shore A, Dosch HM та Gelfand EW [1978] було окреслено три субпопуляції розеткоутворюючих Т-лімфоцитів: теофілінчутливі Т-клітини (T<sub>S</sub>), які втрачають здатність утворювати Е-розетку після обробки; теофілінрезистентні Т-клітини (T<sub>R</sub>), на які препарат не впливає; і теофілінзалежні клітини, які набувають здатність утворювати Е-розетки після інкубації з теофіліном. Було показано, що дія теофіліну дозозалежна (в діапазоні 10<sup>-5</sup>÷10 мМ/л). Для імуноаналізів зазвичай використовують концентрації в діапазоні 1÷5 мМ/л. T<sub>R</sub>-лімфоцити володіють рецепторами RF<sub>cm</sub>,

але позбавлені рецепторів RF $\gamma$  і функціонують як індуктори диференціації В-лімфоцитів. На відміну від них, T $\gamma$ -лімфоцити експресують рецептори RF $\gamma$ , але позбавлені рецепторів RF $\delta$  і пригнічують диференціювання В-лімфоцитів. Birch RE, Rosenthal AK і Polmer SH [1982] вперше показали, що обробка аденозином (0,01 мМ/л) призводила до змін реактивності ОКТ4 та ОКТ8 в межах підгрупи T $\gamma$ . Експресія ОКТ4 була зменшена з 71,8% до 58,3% після обробки аденозином, тоді як відсоток реактивних клітин ОКТ8 збільшився з 16,5% до 33,0%. Двократне збільшення експресії ОКТ8 приблизно однаково за величиною зі зміною, що спостерігається у експресії RF $\gamma$  за тих самих умов. Після обробки аденозином спостерігалась лише незначна зміна реакційної здатності до ОКТ4 у фракції T $_{total}$ , однак спостерігався суттєво збільшений відсоток клітин ОКТ8 $^{+}$ . На думку авторів, T $\gamma$ -клітини, що експресують ОКТ8 після обробки аденозином, швидше за все, походять, принаймні частково, з T $\gamma$ -клітин, які були ОКТ4. Про це свідчить той факт, що сума ОКТ4 $^{+}$  і ОКТ8 $^{+}$  T $\gamma$ -клітин залишається постійною до і після обробки аденозином. Автори блискуче припустили, що експресія F $\gamma$ -рецепторів Т-лімфоцитів регулюється агентами, що діють на аденозинові рецептори.

Тепер відомо, що імунотропний ефект аденозину реалізується через його рецептори (A $_1$ , A $_{2A}$ , A $_{2B}$ , A $_3$ ), які експресують практично всі популяції імуноцитів: Т-, NK-, В-лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли, дендритні та ендотеліальні клітини [Arasov S et al, 2000; Hoskin DW et al, 2008; Huang S et al, 1997; Viganò S et al, 2019]. Теофілін (2,6-діокси-1,3-диметилпурин або 1,3-диметилксантин) є структурним гомологом аденозину [(2R, 3R, 4R, 5R)-2-(6-амінопурин-іл)-5-(гідроксиметил) оксолан-3,4-діол] і в дозі 30 мг/л (0,2 мМ/л) здатний блокувати аденозинові рецептори A $_1$  і A $_{2A}$  [Pousti A et al, 2004]. Неселективними антагоністами аденозинових рецепторів, головним чином A $_{2A}$ , є кофеїн (2,6-діокси-1,3,7-триметилпурин або 1,3,7-триметилксантин) та інші метилксантини [Morelli M et al, 2010; Navalta JW et al, 2016], які вводяться в організм людини майже щодня з кавою, чаєм, какао тощо. Ми вслід за Івасівкою С.В. та ін. [2004] припускали, що сечова кислота (2,6,8-триоксипурин)

є ендogenous неселективним антагоністом аденозинових рецепторів. Однак отримані факти про зворотний зв'язок урикемії (рівень якої порівняний із концентраціями аденозину та теофіліну в імунних тестах *in vitro*) із відносним вмістом в крові CD4<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> Т-клітин у поєднанні з прямим зв'язком із вмістом CD8<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> Т-клітин свідчать про **подібність** ефектів сечової кислоти з ефектами аденозину, тобто про **активацію** нею рецепторів A<sub>2A</sub>.

Проте урикозурія чинить **протилежні** імунотропні ефекти. Тому питання про характер впливу сечової кислоти на імунцити, зокрема Т-гелпери, залишається відкритим. Можна стверджувати лише про імуномодуляцію.

Ми вважаємо за доцільне процитувати результати клінічних спостережень наших колег [Івасівка С.В. та ін., 2004] щодо впливу стану адаптації на силу та навіть характер кореляційних зв'язків урикемії з параметрами імунітету. Було встановлено, що у осіб із нормальним адаптаційним статусом, класифікованим як гармонійна загальна адаптаційна реакція [Гаркави Л.Х. и др., 1990; 1998; 2000; Попович І.Л. та ін, 2000], кореляція з активністю та інтенсивністю фагоцитозу золотистого стафілокока нейтрофілами позитивна ( $r=0,57$  та  $0,20$  відповідно), а з вмістом моноцитів у лейкоцитограмі та загальним числом лейкоцитів - негативна ( $r=-0,23$  та  $-0,34$  відповідно), що узгоджується з нашими даними у здорових щурів. На відміну від цього, у осіб з преморбідними (дисгармонійними) та патологічними загальними адаптаційними реакціями зв'язки сходять нанівець або реверсують. Негативний характер кореляції урикемії з рівнем в імунcitoграмі природних кілерів, виявлений у здорових щурів, підтверджується у двох груп людей з мінімальною супресією ( $r=-0,32$  та  $-0,19$ ); з іншого боку, у випадках глибшої супресії кореляція реверсується ( $r=+0,15$ ). Неоднозначність впливу сечової кислоти на фагоцитоз і природні клітини-кілери також виявляється в сучасних публікаціях [Carvalho LAC et al, 2018; Gao L et al, 2018; Ghaemi-Oskouie F, Shi Yan, 2011; Henaut L et al, 2019; Wang Y et al, 2015].

В руслі концепції функціонально-метаболичного континууму Гоженка А.І. [2016] і концепції нейро-ендокринно-імунного комплексу Поповича І.Л. [2011]

нами поаналізовано зв'язки сечової кислоти з метаболічними і нейроендокринно-імуними параметрами організму.

За підсумками інтегрального канонічного кореляційного аналізу констатовано, що динаміка урикозурії позитивно детермінує динаміку діурезу і екскреції сечовини, креатиніну, кальцію, фосфатів, магнію, хлориду і калію та калійемії, рівня Т-гелперів, ВРС-маркерів вагального тонуусу і симпатовагального балансу. Натомість негативній детермінації підлеглі зміни вегетативного індексу Кердью та інтенсивності фагоцитозу *Staph. aureus*. Динаміка такої констеляції параметрів організму детермінується динамікою сечової кислоти на 97%. Динаміка урикемії детермінує динаміку вегетативного індексу Кердью, кортизолу і кальцитоніну негативно, натомість електролітних маркерів паратироїдної активності і симпато-вагального балансу та тестостерону – позитивно. З-поміж імуних параметрів негативній сечокислій детермінації підлеглі зміни Т-гелперів і TNF- $\alpha$ , натомість позитивній – ЦК, моноцитів і IgG. Стосовно параметрів метаболізму спостерігається лише позитивна сечокисла детермінації їх динаміки. Метаболічна констеляція включає кальційемію, хлоридемію, магнійемію, а також діурез та екскрецію хлориду, натрію, сечовини і креатиніну. В цілому сечокисла детермінація динаміки перелічених параметрів організму становить 80%.

Отже, ендогенна сечова кислота володіє фізіологічною активністю, яка проявляється у модуляції параметрів нейроендокринно-імуного комплексу і метаболізму, що дає підстави розглядати її в якості четвертої сигнальної мелекули, поряд з CO, NO і H<sub>2</sub>S.

На цьому дослідження фізіологічної активності не завершуються. В даний час проводиться опрацювання бази даних про зв'язки сечової кислоти з параметрами електроенцефалограми і газорозрядної візуалізації (електрофотоніки), причому у тих же пацієнтів.



## ВИСНОВКИ

У монографії наведено теоретичне обґрунтування та нове вирішення наукового завдання, суть якого полягає у вивченні фізіологічної активності ендогенної сечової кислоти шляхом експерименту та клініко-фізіологічного спостереження.

1. У здорових щурів-самок, як інтактних, так і навантажуваних впродовж 6 днів питними мінеральними водами, виявлено широкий діапазон параметрів обміну сечової кислоти (урикемії і урикозурії), розділених на чотири кластери, які кількісно та якісно відрізняються один від одного. Особливості обміну сечової кислоти не залежать від хімічного складу вживаних мінеральних вод.
2. Виявлено, що 34 імунні параметри із 41 зареєстрованого тією чи іншою мірою корелюють з параметрами обміну сечової кислоти, головним чином урикемією. З-поміж них 14 показників (3 стосуються тимуса, 4 – селезінки і 7 – крові) є розпізнавальними, тобто їх констеляція є специфічною для кожного із чотирьох варіантів-кластерів стану метаболізму сечової кислоти. За даними канонічного дискримінантного аналізу, урикозурія (більшою мірою) і урикемія (меншою мірою), взяті разом, детермінують стан імунітету на 71%. Сечова кислота стимулює фагоцитоз *Staph. aureus* нейтрофілами (але не моноцитами) крові, збільшує відносний вміст лімфоцитів загалом і В-лімфоцитів зокрема в крові, Т-лімфоцитів і макрофагів в тимусі та фібробластів в селезінці, а також нарощує ентропію імуноцитограми крові. З іншого боку, сечова кислота зменшує ентропію лейкоцитограми крові, загальний вміст в крові лейкоцитів і відносний вміст в лейкоцитограмі моноцитів і паличкоядерних нейтрофілів, натуральних кілерів в імуноцитограмі, а також ентропію тимоцитограми і вміст в ній епітеліоцитів і ретикулоцитів.
3. Варіанти-кластери обміну сечової кислоти відрізняються один від одного констеляцією 10 нейро-ендокринних факторів адаптації, які

відображують стан глюкокортикоїдної, андрогенної і катехоламінової функцій наднирників, а також ВРС-маркер вагального тонуусу і електролітні маркери симпато-вагального балансу та кальцитонінової і паратиринової активностей. Точність класифікації становить 90%. Урикозурія і урікемія негативно корелюють з ВРС-маркерами симпатичного тонуусу і циркулюючих катехоламінів, рівнем в плазмі кортикостерону і товщиною секретуючої їх фасцикулярної зони кори наднирників, а також рівнем в плазмі трийодтироніну і Са-Р-маркером кальцитонінової активності, натомість позитивно корелюють з ВРС-маркером вагального тонуусу і екскрецією з сечею 17-кетостероїдів. Міра детермінації сечевою кислотою нейро-ендокринних факторів адаптації становить 62%.

4. Виявлено 10 метаболічних параметрів, характерних для чотирьох варіантів обміну сечевою кислотою: концентрація глюкози, сечовини, фосфатів, магнію і калію в плазмі, а останнього і в еритроцитах, а також екскреція креатиніну, сечовини, фосфатів і кальцію з сечею. Точність дискримінації кластерів за сукупністю даної метаболічної констеляції становить 95%. Сукупний детермінуючий вплив параметрів обміну сечевою кислотою (за значної переваги урикозурії над урікемією) на констеляцію метаболічних параметрів становить 56%. Максимальній позитивній детермінації з боку сечевою кислоти підлеглі діурез і екскреція фосфатів та калію, меншою мірою детермінуються екскреція кальцію, креатиніну і сечовини, ще меншою – рівні креатиніну, сечовини і калію в плазмі, а мінімальній детермінації підлегла магнійурія.
5. У людей обох статей, хворих на хронічний пієлонефрит в фазі ремісії, теж виявлено чотири варіанти обміну сечевою кислотою. У 34% помірна гіпоурикозурія поєднується з нижньопограничною урікемією. У 24% помірно підвищена урикозурія асоціюється із нормальною урікемією. У 17% помірно підвищена урикозурія поєднується з вираженою гіпоурікемією. Нарешті, у 25% пацієнтів нижньопогранична урікемія

супроводжується вираженою гіперурикозурією. Виявлено констеляцію параметрів, за сукупністю яких чотири кластери суттєво відрізняються один від одного. Дискримінуючими є 8 імунних параметрів крові, IgA і лізоцим слини, індекс напруження лейкоцитограми, ентропія імуноцитограми, вміст в калі *Bifidobacteria* і *Lactobacilli*, а також лейкоцитурія, еритроцитурія і бактерійурія. Точність класифікації становить 94,3%.

6. З'ясовано зв'язок між параметрами метаболізму сечової кислоти, з одного боку, та параметрами імунітету та мікробіоти - з іншого. Коефіцієнт урикозно-імунної детермінації становить 56%. Основними цілями супресорної активності сечової кислоти є рівні CD4<sup>+</sup> лімфоцитів та поліморфно-ядерних нейтрофілів у крові, а також рівень IgG у слині, та, меншою мірою, активність фагоцитозу *E. coli* і *Staph. aureus*. Натомість сечова кислота посилює як інтенсивність, так і завершеність фагоцитозу нейтрофілами обох видів бактерій, підвищує рівень природних та T-кілерів у крові, а також рівень СІС та IgM у сироватці крові. Шляхом аналізу зв'язків між змінами параметрів обміну сечової кислоти і імунітету під впливом бальнеотерапії з'ясовано, що сукупна міра урикозно-імунотерапії становить 60%.
7. З'ясовано, що з-поміж нейро-ендокринних факторів адаптації характерними для чотирьох варіантів обміну сечової кислоти є індекси симпато-вагального балансу (Кердьо, Баєвського і Са/К плазми), актуальні рівні в плазмі трийодтироніну, кортизолу і кальцитоніну, а також рівень тестостерону, нормалізований за статтю і віком. Точність класифікації становить 95,5%. Урикемія корелює негативно з маркерами вагального тону і рівнем в плазмі трийодтироніну та позитивно – з маркерами симпатичного тону, симпато-вагального балансу і паратироїдної активності, а урикозурія корелює позитивно з маркером симпато-вагальної модуляції. Міра урикозно-нейроендокринної детермінації становить 38%. Зміни параметрів обміну сечової кислоти,

спричинені курсом адаптогенної бальнеотерапії, супроводжуються інверсними змінами вегетативного індексу Кердью, кортизолемії і кальцитонінемії та односкерованими змінами ВРС-індексів симпатовагального балансу, вагального тону, тестостерону і паратиринової активності, детермінуючи динаміку нейро-ендокринної констеляції на 53%.

8. Метаболізм сечової кислоти закономірно пов'язаний з метаболізмом інших біохімічних інгредієнтів. Характерними рисами урикозних образів-кластерів виявилися електроліти – магній, калій і фосфати плазми, неелектроліти – глюкоза, сечовина і креатинін плазми та креатинін сечі, а також інтегральні маркери метаболізму - індекс маси тіла і електрокінетичний індекс та стать. Екскреція сечовини, хлориду, креатиніну, кальцію і магнію та зумовлена ними літогенність сечі, а також хлоридемія і калійемія детермінуються урикозурією на 81%. Магнійурія, глікемія, хлоридемія, кальційемія і креатинінемія детермінуються на 36% урикемією. Спричинені курсом адаптогенної бальнеотерапії зміни урикозурії найтісніше пов'язані з динамікою добового діурезу і екскреції сечовини та креатиніну. Другу за силою зв'язків констеляцію параметрів складають магнійурія, кальційурія, фосфатурія і хлоридурія, а також зумовлена ними літогенність сечі. Динаміка даної констеляції метаболічних параметрів детермінується динамікою урикозурії на 88%. Натомість динаміка урикемії пов'язана з динамікою параметрів метаболізму значно слабше, детермінуючи зміни хлоридурії, натрійурії, літогенності сечі, кальційемії, хлоридемії, натрійемії і магнійемії на 29,5%.
9. З-поміж усіх зареєстрованих параметрів в якості розпізнавальних щодо чотирьох варіантів обміну сечової кислоти виявлено 28. У дискримінантну модель включено, окрім урикозурії і урикемії за визначенням, 6 нейроендокринних параметрів адаптації (кортизол, трийодтиронін, тестостерон, кальцитонін, вегетативний індекс Кердью і

Ca/K-маркер симпато-вагального балансу), 8 параметрів імунітету (активність і завершеність фагоцитозу нейтрофілами грампозитивних і грамнегативних бактерій, рівень в крові загальних лімфоцитів, інтерлейкіну-1 $\beta$ , IgG та IgA в слині), два інформаційні параметри (індекс напруження лейкоцитограми Поповича і ентропія імуноцитограми), 7 параметрів метаболізму електролітів (магній, калій, фосфати) і неелектролітів (глюкоза, сечовина і креатинін), а також маркери хронічного пієлонефриту (бактерійурія і лейкоцитурія) і мікробіоти (*Bifidobacterium*).

10. За підсумками інтегрального канонічного кореляційного аналізу констатовано, що динаміка урикозурії позитивно детермінує динаміку діурезу і екскреції сечовини, креатиніну, кальцію, фосфатів, магнію, хлориду і калію та калійемії, рівня Т-гелперів, ВРС-маркерів вагального тонуусу і симпато-вагального балансу. Натомість негативній детермінації підлегли зміни вегетативного індексу Кердью та інтенсивності фагоцитозу *Staph. aureus*. Динаміка такої констеляції параметрів організму детермінується динамікою сечової кислоти на 97%. Динаміка урикемії детермінує динаміку вегетативного індексу Кердью, кортизолу і кальцитоніну негативно, натомість електролітних маркерів паратироїдної активності і симпато-вагального балансу та тестостерону – позитивно. З-поміж імунних параметрів негативній сечокислій детермінації підлегли зміни Т-гелперів і TNF- $\alpha$ , натомість позитивній – ЦК, моноцитів і IgG. Стосовно параметрів метаболізму спостерігається лише позитивна сечокисла детермінації їх динаміки. Метаболічна констеляція включає кальційемію, хлоридемію, магнійемію, а також діурез та екскрецію хлориду, натрію, сечовини і креатиніну. В цілому сечокисла детермінація динаміки перелічених параметрів організму становить 80%.
11. Отже, ендогенна сечова кислота володіє фізіологічною активністю, яка проявляється у модуляції параметрів нейроендокринно-імунного

комплексу і метаболізму, що дає підстави розглядати її в якості четвертої сигнальної мелекули.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Москва. Медицина; 1990: 384 с.
2. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений ритма сердца при стрессе. Москва. Наука; 1984: 221 с.
3. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность ритма сердца: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001; 3: 106-127.
4. Базарнова М.А. Цитологическое исследование пунктатов селезёнки. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике. К.: Вища школа; 1988: 263-264.
5. Балановський В.П., Попович І.Л., Карпинець СВ. Про амбівалентно-еквілібраторний характер впливу лікувальної води Нафтуса на організм людини. Доповіді АНУ. Мат., прир., техн. науки. 1993; 3: 154-158.
6. Белоусова ОИ, Федотова МИ. Сравнительные данные об изменении количества лимфоцитов селезенки, зубной железы и костного мозга в ранние сроки после облучения в широком диапазоне доз. Радиобиология-радиотерапия. 1968; 9(3): 309-313.
7. Білас В.Р., Попович І.Л. Роль мікрофлори та органічних речовин води Нафтуса у її модулювальному впливі на нейроендокринно-імунний комплекс та метаболізм. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(1): 68-102.
8. Білошицький П.В. Температура, інформація, вода, анабіоз, безсмертя. Здоров'я та довголіття. Київ; 2007: 46-47.
9. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активирующая терапия. Москва. Имедис; 1998: 654 с.
10. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону. Издательство Ростовского Университета, 3-е изд; 1990: 224 с.
11. Гаркави Л.Х., Ромасюк С.И., Баранцев Ф.Г., Кузьменко Т.С., Откидач С.А., Татков О.В., Баранцева Л.П. Активационная терапия в комплексе санаторно-курортного этапа реабилитации больных с заболеваниями внутренних органов. Сочи; 2000: 94 с.
12. Гоженко А.И. Теория болезни. Одеса. Фенікс; 2018: 236 с.
13. Гоженко А.І. Дисрегуляція як основа патофізіології гомеостазу. Клінічна та експериментальна патологія. 2004; 3 (2): 191-193.
14. Гоженко А.И. Функционально-метаболический континуум. Ж НАМН України. 2016; 22(1): 3-8.
15. Гоженко А.І., Корда М.М., Попадинець О.О., Попович І.Л. Ентропія, гармонія, синхронізація та їх нейро-ендокринно-імунні кореляти. Одеса. Фенікс; 2021: 232 с.
16. Горячковский А.М. Клиническая биохимия. Одеса: Астропринт; 1998: 608 с.
17. Дацько О.Р., Бубняк А.Б., Івасівка С.В. Органічна складова мінеральної води Нафтуса. Розвиток уявлення про її склад та походження. Медична гідрологія та реабілітація. 2008; 6(1): 168-174.
18. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Флюнт І.С. Фізіологічна активність сечової кислоти та її роль в механізмі дії води Нафтуса. К. Комп'ютерпрес; 2004: 163 с.
19. Лаповець Л.Й., Луцик Б.Д. Лабораторна імунологія. Київ. 2004. 173 с.
20. Передерий В.Г, Земсков А.М, Бычкова Н.Г, Земсков В.М. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. К. Здоров'я; 1995: 211 с.
21. Попович І.Л. Інформаційні ефекти біоактивної води Нафтуса у щурів: модуляція ентропійної, відвернення десинхронізувальної та обмеження дизгармонізувальної дії водно-імерсійного стресу на інформаційні складові нейро-ендокринно-імунної системи і метаболізму, що корелює з гастропротективним ефектом. Медична гідрологія та реабілітація. 2007; 5(3): 50-70.

22. Попович І.Л. Концепція нейро-ендокринно-імунного комплексу. Медична гідрологія та реабілітація. 2009; 7(2): 9-18.
23. Попович І.Л. Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води Нафтуся. Київ. Комп'ютерпрес; 2011: 300 с.
24. Попович І.Л., Флюнт І.С., Алексеев О.І. та ін. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту. Київ. Комп'ютерпрес; 2003: 192 с.
25. Попович І.Л., Флюнт І.С., Ніщета І.В., Лобода М.В., Аксентійчук Б.І., Прийма Б.Г., Церковнюк Р.Г. Загальні адаптаційні реакції і резистентність організму ліквідаторів аварії на ЧАЕС. Київ. Комп'ютерпрес; 2000: 117 с.
26. Портниченко А.Г. Українська бальнеологія: наукові тенденції останнього десятиліття (наукометричний аналіз). Медична гідрологія та реабілітація. 2015; 13(4): 41-52.
27. Смаглий В.С., Гоженко А.И., Бадюк Н.С., Попович І.Л. Варианты метаболизма мочевой кислоты и их иммунные и микробиотные аккомпанименты у пациентов с нейро-ендокринно-иммунной комплексной дисфункцией. В: VIII Національний конгрес патологістів України "Патологічна фізіологія - охороні здоров'я України" (Одеса, 13-15 травня 2020 р). Одеса; 2020: 314-315.
28. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. Москва. ВНИРО; 1995: 219 с.
29. Хмелевский Ю.В., Усатенко О.К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии. Київ. Здоров'я; 1987: 160 с.
30. Эфроимсон В.П. Некоторые биологические факторы умственной активности. ВИЕТ. 1987; 4: 74-84.
31. Юшковська О.Г. Використання теорії інформації для вивчення адаптивних реакцій організму спортсменів. Медична реабілітація Курортологія Фізіотерапія. 2001; 1 (25): 40-43.
32. Abdel Aziz N., Tallima H., Hafez E.A., El Ridi R. Papain-based vaccination modulates *Schistosoma mansoni* infection-induced cytokine signals. Scand J Immunol. 2016;83(2):128–138.
33. Ahbap E., Sakaci T., Kara E., Sahutoglu T., Koc Y., Basturk T. Serum uric acid levels and inflammatory markers with respect to dipping status: a retrospective analysis of hypertensive patients with or without chronic kidney disease. Clin Exp Hypertens. 2016;38(6):555–563.
34. Akbar S.R., Long D.M., Hussain K., Alhajhusain A., Ahmed U.S., Iqbal H.I. Hyperuricemia: an early marker for severity of illness in sepsis. Int J Nephrol. 2015;301021.
35. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; american heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. Circulation. 2009;120(16):1640–1645.
36. Aldenderfer M.S., Blashfield R.K. Cluster analysis (Second printing, 1985) [transl. from English in Russian]. In: Factor, Discriminant and Cluster Analysis. Moskva. Finansy i Statistika; 1989: 139-214.
37. Alvarez-Lario B., Macarrón-Vicente J. Is there anything good in uric acid? QJM. 2011;104(12):1015–1024.]
38. Alvarez-Lario B., Macarrón-Vicente J. Uric acid and evolution. Rheumatology. 2010;49(11):2010–2015.
39. Amaral F.A., Costa V.V., Tavares L.D., Sachs D., Coelho F.M., Fagundes C.T. NLRP3 inflammasome-mediated neutrophil recruitment and hypernociception depend on leukotriene B(4) in a murine model of gout. Arthritis Rheum. 2012;64(2):474–484.



40. Amaral K.B., Silva T.P., Malta K.K., Carmo L.A.S., Dias F.F., Almeida M.R. Natural *Schistosoma mansoni* infection in the wild reservoir *Nectomys squamipes* leads to excessive lipid droplet accumulation in hepatocytes in the absence of liver functional impairment. *Plos One*. 2016;11(11):e0166979.
41. Amaral L.M., Cunningham M.W., Jr, Cornelius D.C., LaMarca B. Preeclampsia: long-term consequences for vascular health. *Vasc Health Risk Manage*. 2015; 11: 403–415.
42. Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E., Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(11):6858–6862.
43. Amsellem V., Abid S., Poupel L., Parpaleix A., Rodero M., Gary-Bobo G., Latiri M., Dubois-Rande J.L., Lipskaia L., Combadiere C., et al. Roles for the CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 Chemokine Systems in Hypoxic Pulmonary Hypertension. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*. 2017; 56:597–608.
44. Ando K., Takahashi H., Watanabe T., Daidoji H., Otaki Y., Nishiyama S. Impact of serum uric acid levels on coronary plaque stability evaluated using integrated backscatter intravascular ultrasound in patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(8):932–939.
45. Andreadou E., Nikolaou C., Gournaras F., Rentzos M., Boufidou F., Tsoutsou A. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: their relationship to treatment and disease duration. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(9):724–728.
46. Annamaki T., Muuronen A., Murros K. Low plasma uric acid level in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(8):1133–1137.
47. Anthony R.M., Rutitzky L.I., Urban J.F., Jr, Stadecker M.J., Gause W.C. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(12):975–987. Review.
48. Anzai N., Ichida K., Jutabha P., Kimura T., Babu E., Jin C.J. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem*. 2008;283(40):26834–26838.
49. Apasov S, Chen JF, Smith P, Sitkovsky M. A<sub>2A</sub> receptor dependent and A<sub>2A</sub> receptor independent effects of extracellular adenosine on murine thymocytes in condition of adenosine deaminase deficiency. *Blood*. 2000; 95(12): 3859-3867.
50. Araya J., Rodrigo R., Videla L.A., Thielemann L., Orellana M., Pettinelli P. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n - 6/n - 3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2004;106(6):635–643.
51. Aribas A., Kayrak M., Ulucan S., Keser A., Demir K., Alibasic H. The relationship between uric acid and erectile dysfunction in hypertensive subjects. *Blood Press*. 2014;23: 370–376.
52. Arvola L, Bertelsen G, Hassaf D, Ytrehus K. Positive inotropic and sustained anti-beta-adrenergic effect of diadenosine pentaphosphate in human and guinea pig hearts. Role of dinucleotide receptors and adenosine receptors. *Acta Physiol Scand*. 2004;182(3):277-285.
53. Arnold I.C., Mathisen S., Schulthess J., Danne C., Hegazy A.N., Powrie F. CD11c(+) monocyte/macrophages promote chronic *Helicobacter hepaticus*-induced intestinal inflammation through the production of IL-23. *Mucosal Immunol*. 2016; 9:352–363.
54. Auerbach A. Dose-Response Analysis When There Is a Correlation between Affinity and Efficacy. *Mol. Pharmacol*. 2016; 89:297–302.
55. Babio N., Martínez-González M.A., Estruch R., Wärnberg J., Recondo J., Ortega-Calvo M. Associations between serum uric acid concentrations and metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(2):173–180.
56. Bakhtiari S., Toosi P., Samadi S., Bakhshi M. Assessment of uric acid level in the saliva of patients with oral lichen planus. *Med Princ Pract*. 2017;26(1):57–60.
57. Barabé F, Gilbert C, Liao N, Bourgoin SG, Naccache PH. Crystal-induced neutrophil activation VI. Involvement of FcγRIIIB (CD16) and CD11b in response to inflammatory microcrystals. *FASEB J*. 1998;12(2):209-220. doi:10.1096/fasebj.12.2.209

58. Barakat R., Abou El-Ela N.E., Sharaf S., El Sagheer O., Selim S., Tallima H. Efficacy and safety of arachidonic acid for treatment of school-age children in *Schistosoma mansoni* high-endemicity regions. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92(4):797–804.
59. Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014;26: 186–191.
60. Barikbin B., Yousefi M., Rahimi H., Hedayati M., Razavi S.M., Lotfi S. Antioxidant status in patients with lichen planus. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(8):851–854.
61. Bartáková V., Kuricová K., Pácal L., Nová Z., Dvořáková V., Švrčková M. Hyperuricemia contributes to the faster progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2016;30(7):1300–1307.
62. Barylyak L.G., Malyuchkova R.V., Tolstanov O.B., Tymochko O.B., Hryvna R.F., Uhryn M.R. Comparative estimation of informativeness of leucocytary index of adaptation by Garkavi and by Popovych. *Medical Hydrology and Rehabilitation.* 2013; 11(1): 5-20.
63. Basseville A., Bates S. Gout, genetics and ABC transporters. *F1000 Biology Reports.* 2011;3: 23.
64. Beck L.H. Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int.* 1986;30(2):280–287.
65. Becker B.F. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med.* 1993;14(6):615–631.
66. Bellomo G., Venanzi S., Verdura C., Saronio P., Esposito A., Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(2):264–272.
67. Berntson GG, Bigger JT jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufman PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, Van der Molen MW. Heart Rate Variability: Origines, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997; 34: 623-648.
68. Bianco C. Population of lymphocytes bearing a membrane receptor for antigen-antibody complex. *J Exp Med.* 1970; 134(4): 702-720.
69. Bjorkander S., Heidari-Hamedani G., Bremme K., Gunnarsson I., Holmlund U. Peripheral monocyte expression of the chemokine receptors CCR2, CCR5 and CXCR3 is altered at parturition in healthy women and in women with systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Immunol.* 2013;77: 200–212.
70. Birch RE, Rosenthal AK, Polmer SH. Pharmacological modification of immunoregulatory T lymphocytes. II. Modulation of T lymphocyte cell surface characteristics. *Clin Exp Immunol.* 1982; 48(1): 231-238.
71. Bjornstad P., Lanasa M.A., Ishimoto T., Kosugi T., Kume S., Jalal D. Fructose and uric acid in diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2015;58(9):1993–2002.
72. Bjornstad P., Maahs D.M., Johnson R.J., Rewers M., Snell-Bergeon J.K. Estimated insulin sensitivity predicts regression of albuminuria in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2015;32(2):257–261.
73. Bjornstad P., Roncal C., Milagres T., Pyle L., Lanasa M.A., Bishop F.K. Hyperfiltration and uricosuria in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Nephrol.* 2016;(5):787–793.
74. Bjornstad P., Snell-Bergeon J.K., McFann K., Wadwa R.P., Rewers M., Rivard C.J. Serum uric acid and insulin sensitivity in adolescents and adults with and without type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2014;28(3):298–304.
75. Bobulescu I.A., Moe O.W. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012;19(6):358–371.
76. Bocarsly M.E., Powell E.S., Avena N.M., Hoebel B.G. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;97: 101–106.
77. Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(7):407–420.

78. Bruno C.M., Pricoco G., Cantone D., Elisa Marino E., Bruno F. Tubular handling of uric acid and factors influencing its renal excretion: a short review. *EMJ Nephrol.* 2016;4(1):92–97.
79. Busso N., Ea H.K. The mechanisms of inflammation in gout and pseudogout (CPP-induced arthritis) *Reumatismo.* 2012;63(4):230–237.
80. Busso N., So A. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):206.
81. Busso N., So A. Microcrystals as DAMPs and their role in joint inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(7):1154–1160.
82. Cammalleri L., Malaguarnera M. Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumor lysis syndrome and in gout. *International Journal of Medical Sciences.* 2007;4(2):83–93. doi: 10.7150/ijms.4.83.
83. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987; 82:421.
84. Carito V., Ceccanti M., Tarani L., Ferraguti G., Chaldakov G. N., Fiore M. Neurotrophins' modulation by olive polyphenols. *Current Medicinal Chemistry.* 2016;23(28):3189–3197.
85. Carvalho LAC, Lopes JPPB, Kaihama GH, Silva RP, Bruni-Cordoso A, Baldini RL, Meotti FC. Uric acid disrupts hypochlorous acid production and bactericidal activity of HL-60 cells. *Redox Biology.* 2018; 16: 179-188.
86. Chakraborti G., Biswas R., Chakraborti S., Sen P.K. Altered serum uric acid level in lichen planus patients. *Indian J Dermatol.* 2014;59(6):558–561.
87. Chang B.S. Ancient insights into uric acid metabolism in primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(10):3657–3658.
88. Chaudhary K., Malhotra K., Sowers J., Aroor A. Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med.* 2013;3(3):208–220.
89. Chen CJ, Shi Y, Hearn A, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2262-2271.
90. Chen H., Cao G., Chen D. Q., et al. Metabolomics insights into activated redox signaling and lipid metabolism dysfunction in chronic kidney disease progression. *Redox Biology.* 2016; 10:168–178.
91. Chen Y., Xu B., Sun W., Sun J., Wang T., Xu Y. Impact of the serum uric acid level on subclinical atherosclerosis in middle-aged and elderly chinese. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(8):823–832.
92. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., Pillinger M.H., Choi H.K. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71:991–999.
93. Cheung K.J., Tzamelis I., Pissios P., Rovira I., Gavrilova O., Ohtsubo T. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPAR $\gamma$  activity. *Cell Metab.* 2007; 5:115–128.
94. Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Harrison A.M., Erickson S.B. Admission hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin Kidney J.* 2016;9(1):51–56.
95. Chiquete E., Ruiz-Sandoval J.L., Murillo-Bonilla L.M., Arauz A., Orozco-Valera D.R., Ochoa-Guzmán A. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):168–174.
96. Cho J., Kim C., Kang D.R., Park J. Hyperuricemia and uncontrolled hypertension in treated hypertensive patients: K-MetS study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(28): e4177.
97. Choi H.K., Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation.* 2007;116(8):894–900.
98. Choi H.K., Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med.* 2007;120(5):442–447.

99. Choi Y.J., Shin H.S., Choi H.S., Park J.W., Jo I., Oh E.S. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. *Lab Invest.* 2014;94(10):1114–1125.
100. Chou Y.C., Kuan J.C., Yang T., Chou W.Y., Hsieh P.C., Bai C.H. Elevated uric acid level as a significant predictor of chronic kidney disease: a cohort study with repeated measurements. *J Nephrol.* 2015;28(4):457–462.
101. Cicerchi C., Li N., Kratzer J., Garcia G., Roncal-Jimenez C.A., Tanabe K. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *FASEB J.* 2014;(8):3339–3350.
102. Cicero A., Rosticci M., Tartagni E., Parini A., Grandi E., D’Addato S. Serum uric acid level, but not renal function or arterial stiffness, is associated to worse blood pressure control in general practice: data from the brisighella heart study. *J Hypertens.* 2015;33(Suppl 1): e22.
103. Cicero A.F., Rosticci M., Fogacci F., Grandi E., D’Addato S., Borghi C. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *Eur J Intern Med.* 2017;37: 38–42.
104. Cinel I, Gür S. Direct inotropic effects of propofol and adenosine on rat atrial muscle: possible mechanisms. *Pharmacol Res.* 2000;42(2):123-128.
105. Clarson L.E., Chandratre P., Hider S.L., Belcher J., Heneghan C., Roddy E. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(3):335–343.
106. Cléménçon B., Lüscher B.P., Fine M., Baumann M.U., Surbek D.V., Bonny O. Expression, purification, and structural insights for the human uric acid transporter, GLUT9, using the *Xenopus laevis* oocytes system. *PLoS ONE.* 2014;9(10):e108852.
107. Cleophas M. C., Joosten L. A., Stamp L. K., Dalbeth N., Woodward O. M., Merriman T. R. ABCG2 polymorphisms in gout: insights into disease susceptibility and treatment approaches. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* 2017; 10:129–142.
108. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC public health.* 2004; 4:9.
109. Convento M.S., Pessoa E., Dalboni M.A., Borges F.T., Schor N. Pro-inflammatory and oxidative effects of noncrystalline uric acid in human mesangial cells: contribution to hyperuricemic glomerular damage. *Urol Res.* 2011;39(1):21–27.
110. Cristóbal-García M., García-Arroyo F.E., Tapia E., Osorio H., Arellano-Buendía A.S., Madero M. Renal oxidative stress induced by long-term hyperuricemia alters mitochondrial function and maintains systemic hypertension. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;535686.
111. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999;131(1):7–13.
112. Dalbeth N., Merriman T. Crystal ball gazing: new therapeutic targets for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(3):222–226.
113. De Cosmo S., Viazzi F., Pacilli A., Giorda C., Ceriello A., Gentile S. Serum uric acid and risk of CKD in Type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(11):1921–1929.
114. De Duve C, Wattiaux R. Functions of lysosomes. *Annu Rev Physiol.* 1966; 28:435–492.
115. De Vera M., Rahman M.M., Rankin J., Kopec J., Gao X., Choi H. Gout and the risk of Parkinson's disease: a cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov 15;59(11):1549–1554.
116. Deci M.B., Ferguson S.W., Scatigno S.L., Nguyen J. Modulating Macrophage Polarization through CCR2 Inhibition and Multivalent Engagement. *Mol. Pharm.* 2018; 15:2721–2731.

117. Dehghan A., van Hoek M., Sijbrands E.J., Hofman A., Witteman J.C. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(2):361–362.]
118. Denoble A.E., Huffman K.M., Stabler T.V., Kelly S.J., Hershfield M.S., McDaniel G.E. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(5):2088–2093.
119. Desaulniers P, Fernandes M, Gilbert C, Bourgoin SG, Naccache PH. Crystal-induced neutrophil activation. VII. Involvement of Syk in the responses to monosodium urate crystals. *J Leukoc Biol*. 2001;70(4):659-668.
120. Desaulniers P., Marois S., Paré G., Popa-Nita O., Gilbert C., Naccache P.H. Characterization of an activation factor released from human neutrophils after stimulation by triclinic monosodium urate crystals. *J Rheumatol*. 2006;33(5):928–938.
121. DiBianco J.M., Jarrett T.W., Mufarrij P. Metabolic syndrome and nephrolithiasis risk: should the medical management of nephrolithiasis include the treatment of metabolic syndrome? *Rev Urol*. 2015;17(3):117–128.
122. Doehner W., Jankowska E.A., Springer J., Lainscak M., Anker S.D. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure – emerging data and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2016;15(213):15–19.
123. Dogan M., Uz O., Aparci M., Atalay M. Confounders of uric acid level for assessing cardiovascular outcomes. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(2):197–198.
124. Döring A., Gieger C., Mehta D., Gohlke H., Prokisch H., Coassin S. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet*. 2008;40(4):430–436.
125. Douglas SD, Quie PG. Investigation of Phagocytes in Disease. Churchill; 1981: 110 p.
126. Drulović J., Dujmović I., Stojsavljević N., Mesaros S., Andjelković S., Miljković D. Uric acid levels in sera from patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2001;248(2):121–126.
127. Eisen A., Benderly M., Goldbourt U., Haim M. Is serum uric acid level an independent predictor of heart failure among patients with coronary artery disease? *Clin Cardiol*. 2013;36(2):110–116.
128. Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature*. 2008; 453(7198): 1122-1126.
129. Ejaz A.A., Alquadan K.F., Dass B., Shimada M., Kanbay M., Johnson R.J. Effects of serum uric acid on estimated GFR in cardiac surgery patients: a pilot study. *Am J Nephrol*. 2015;42(6):402–409.
130. Ejaz A.A., Mu W., Kang D.H., Roncal C., Sautin Y.Y., Henderson G. Could uric acid have a role in acute renal failure? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(1):16–21.
131. Ekici B., Kütük U., Alhan A., Töre H.F. The relationship between serum uric acid levels and angiographic severity of coronary heart disease. *Kardiol Pol*. 2015;73(7):533–538.
132. El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):487-493.
133. El Ridi R., Aboueldahab M., Tallima H., Salah M., Mahana N., Fawzi S. In vitro and in vivo activities of arachidonic acid against *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma haematobium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(8):3383–3389.
134. El Ridi R., Tallima H. Vaccine-induced protection against murine schistosomiasis mansoni with larval excretory-secretory antigens and papain or type-2 cytokines. *J Parasitol*. 2013;99(2):194–202.
135. El Ridi R., Tallima H., Dalton J.P., Donnelly S. Induction of protective immune responses against schistosomiasis using functionally active cysteine peptidases. *Front Genet*. 2014; 5:19.

136. El Ridi R., Tallima H., Migliardo F. Biochemical and biophysical methodologies open the road for effective schistosomiasis therapy and vaccination. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1861(1 Pt B):3613–3620.
137. El Ridi R., Tallima H., Salah M., Aboueldahab M., Fahmy O.M., Al-Halbosiy M.F. Efficacy and mechanism of action of arachidonic acid in the treatment of hamsters infected with *Schistosoma mansoni* or *Schistosoma haematobium*. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(3):232–239.
138. El Ridi R., Tallima H., Selim S., Donnelly S., Cotton S., Gonzales Santana B. Cysteine peptidases as schistosomiasis vaccines with inbuilt adjuvanticity. *PLoS One*. 2014;9(1): e85401.
139. Elmas O., Elmas O., Aliciguzel Y., Simsek T. The relationship between hypertension and plasma allantoin, uric acid, xanthine oxidase activity and nitrite, and their predictive capacity in severe preeclampsia. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(1):34–38.
140. Enomoto A., Kimura H., Chairoungdua A., Shigeta Y., Jutabha P., Cha S.H. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002;417(6887):447–452.
141. Erdogan D., Gullu H., Caliskan M., Yildirim E., Bilgi M., Ulus T. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract*. 2005;59(11):1276–1282.
142. Erdogan D., Tayyar S., Ali Uysal B.A., Icli A., Karabacak M., Ozaydin M. Effects of allopurinol on coronary microvascular and left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2012; 28: 721–727.
143. Erkmén Uyar M., Sezer S., Bal Z., Guliyev O., Tural E., Kulah E. Post-transplant Hyperuricemia as a Cardiovascular Risk Factor. *Transplant Proc*. 2015;47(4):1146–1151.
144. Facchini F.I., Chen Y.D., Hollenbeck C.B., Reaven G.M. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*. 1992;266(21):3008–3011.
145. Fajda OI, Hrinchenko BV, Snihur OV, Barylyak LG, Zukow W. What Kerdoe's Vegetative Index really reflects? *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(12): 279-288.
146. Fajda OI, Drach OV, Barylyak LG, Zukow W. Relationships between Ca/K plasma ratio and parameters of Heart Rate Variability at patients with diathesis urica. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(1): 295-301.
147. Fang P., Li X., Luo J.J., Wang H., Yang X.F. A double-edged sword: uric acid and neurological disorders. *Brain Disord Ther*. 2013;2(2):109.
148. Feig D.I., Johnson R.J. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003; 42:247–252.
149. Fessel W.J. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med*. 1979; 67:74.
150. Ficociello L.H., Rosolowsky E.T., Niewczas M.A., Maselli N.J., Weinberg J.M., Aschengrau A. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1337–1343.
151. Fiddis RW, Vlachos N, Calvert PD. Studies of urate crystallisation in relation to gout. *Ann Rheum Dis*. 1983;42 Suppl 1(Suppl 1):12-15.
152. Fields TR, Abramson SB, Weissmann G, Kaplan AP, Ghebrehiwet B. Activation of the alternative pathway of complement by monosodium urate crystals. *Clin Immunol Immunopathol*. 1983;26(2):249-257.
153. Franchi L., Eigenbrod T., Muñoz-Planillo R., Nuñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol*. 2009;10(3):241–247.
154. Freitas H.S., Anhê G.F., Melo K.F., Okamoto M.M., Oliveira-Souza M., Bordin S. Na<sup>(+)</sup>-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats

- correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity. *Endocrinology*. 2008;149(2):717–724.
155. Gaipov A., Solak Y., Turkmen K., Toker A., Baysal A.N., Cicekler H. Serum uric acid may predict development of progressive acute kidney injury after open heart surgery. *Ren Fail*. 2015;37(1):96–102.
  156. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S. A., et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*. 2018;25(3):486–541.
  157. Gao L, Jiang Y, Wang Y, Qu X, Li L, Lou X, Wang Y, GuoW, Liu Y. Male asymptomatic hyperuricemia patients display a lower number of NKG2D<sup>+</sup> NK cells before and after a low-purine diet. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(50): e13668.
  158. Geraci G., Mulè G., Mogavero M., Geraci C., Nardi E., Cottone S. Association between uric acid and renal hemodynamics: pathophysiological implications for renal damage in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18(10):1007–1014.
  159. Gerring Z., Pearson J. F., Morrin H. R., Robinson B. A., Harris G. C., Walker L. C. Phosphohistone H3 outperforms Ki67 as a marker of outcome for breast cancer patients. *Histopathology*. 2015;67(4):538–547.
  160. Gertler M.M., Garn S.M., Levine S.A. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 1951;34(6):1421–1431.
  161. Ghaemi-Oskouie F, Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(2):160-166.
  162. Giallauria F., Predotti P., Casciello A., Grieco A., Russo A., Viggiano A. Serum uric acid is associated with non-dipping circadian pattern in young patients (30–40 years old) with newly diagnosed essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(2):233–237.
  163. Gille C., Spring B., Tewes L., Poets C.F., Orlikowsky T. A new method to quantify phagocytosis and intracellular degradation using green fluorescent protein-labeled *Escherichia coli*: Comparison of cord blood macrophages and peripheral blood macrophages of healthy adults. *Cytom. A*. 2006; 69:152–154.
  164. Givertz M.M., Anstrom K.J., Redfield M.M., Deswal A., Haddad H., Butler J. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study. *Circulation*. 2015;131(20):1763–1771.
  165. Glantzounis G.K., Tsimoyiannis E.C., Kappas A.M., Galaris D.A. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4145–4151.
  166. Gold M.J., Hiebert P.R., Park H.Y., Stefanowicz D., Le A., Starkey M.R. Mucosal production of uric acid by airway epithelial cells contributes to particulate matter-induced allergic sensitization. *Mucosal Immunol*. 2016;9(3):809–820.
  167. Góth L. The rasburicase therapy may cause hydrogen peroxide shock. *Orvosi Hetilap*. 2008;149(34):1587–1590.
  168. Gozhenko AI, Smagliy SS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Popovych IL. Functional relationships between parameters of uric acid exchange and immunity in female rats. *Actual problems of transport medicine*. 2019; 4 (54): 123–131.
  169. Gozhenko AI, Smagliy SS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Popovych IL. Features of immune status in different states of uric acid metabolism in female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(12): 167-180.
  170. Gozhenko AI, Smagliy SS, Korda IV, Zukow W, Popovych IL. Cluster analysis of uric acid exchange parameters in female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(11): 277-286.
  171. Gozhenko AI, Smagliy VS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Popovych IL. relationships between parameters of uric acid exchange and immunity as well as microbiota in patients with neuroendocrine-immune complex dysfunction. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(1): 165-175.

172. Gozhenko AI, Smaglyi VS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Popovych IL. Functional relationships between parameters of uric acid exchange and immunity in female rats. In: Rehabilitation Medicine and Health-Resort Institutions Development. Proceedings of the 19th International Applied Research Conference (Kyiv, 11-12 December 2019). Edited by O. Gozhenko, W. Zukow. Toruń, Kyiv. 2019: 23-24.
173. Gozhenko AI, Sydoruk NO, Babelyuk VYe, Dubkova GI, Flyunt VR, Hubyts'kyi VYo, Zukow W, Barylyak LG, Popovych IL. Modulating effects of bioactive water Naftussya from layers Truskavets' and Pomyarky on some metabolic and biophysic parameters at humans with dysfunction of neuro-endocrine-immune complex. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(12): 826-842.
174. Gozhenko AI, Zukow W, Polovynko IS, Zajats LM, Yanchij RI, Portnichenko VI, Popovych IL. Individual Immune Responses to Chronic Stress and their Neuro-Endocrine Accompaniment. *RSW. UMK. Radom. Torun*; 2019: 200 p.
175. Grebe A., Hoss F., Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. *Circ. Res*. 2018; 122:1722–1740.
176. Greenberg K., McAdams-DeMarco M.A., Köttgen A., Appel L.J., Coresh J., Grams M.E. Plasma urate and risk of a hospital stay with AKI: the atherosclerosis risk in communities study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(5):776–783.
177. Gutman A. B. Significance of uric acid as a nitrogenous waste in vertebrate evolution. *Arthritis & Rheumatism*. 1965;8(4):614–626.
178. Gwang H.B., Yang J.H., Park T.K., Song Y.B., Hahn J.Y., Choi J.H., Lee J.H., Lee S.H., Gwon H.C., Choi S.H. Uric acid level has a U-shaped association with clinical outcomes in patients with vasospastic angina. *J Korean Med Sci*. 2017; 32(8): 1275-1280/
179. Haig A. J, Churchill A. Uric acid as a factor in the causation of disease. London. 1897.
180. Hall A.P., Barry P.E., Dawber T.R., McNamara P.M. Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. *Am J Med*. 1967; 42:27.
181. Hammad H., Lambrecht B.N. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity*. 2015;43(1):29–40.
182. Hara K., Iijima K., Elias M.K., Seno S., Tojima I., Kobayashi T. Airway uric acid is a sensor of inhaled protease allergens and initiates type 2 immune responses in respiratory mucosa. *J Immunol*. 2014;192(9):4032–4042.
183. Harada K., Ohira S., Isse K., Ozaki S., Zen Y., Sato Y., Nakanuma Y. Lipopolysaccharide activates nuclear factor-kappaB through toll-like receptors and related molecules in cultured biliary epithelial cells. *Lab. Investig*. 2003; 83:1657–1667.
184. Harambat J., Dubourg L., Ranchin B., Hadj-Aïssa A., Fargue S., Rivet C. Hyperuricemia after liver transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2008;12(8):847–853.
185. Haryono A., Nugrahaningsih D.A.A., Sari D.C.R., Romi M.M., Arfian N. Reduction of Serum Uric Acid Associated with Attenuation of Renal Injury, Inflammation and Macrophages M1/M2 Ratio in Hyperuricemic Mice Model. *Kobe. J. Med. Sci*. 2018;64: E107–E114.
186. He Y., Franchi L., Nunez G. TLR agonists stimulate Nlrp3-dependent IL-1beta production independently of the purinergic P2X7 receptor in dendritic cells and in vivo. *J. Immunol*. 2013;190: 334–339.
187. Hediger M.A., Johnson R.J., Miyazaki H., Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology*. 2005;20: 125–133.
188. Heesen M., Renckens R., de Vos A.F., Kunz D., van der Poll T. Human endotoxemia induces down-regulation of monocyte CC chemokine receptor 2. *Clin. Vaccine. Immunol*. 2006;13: 156–159.
189. Henaut L, Candellier A, Boudot S, Grissi M, Mentaverri R, Choukroun G, Brazier M, Kamel S, Massy ZA. New insights into the roles of monocytes/macrophages in



- cardiovascular calcification associated with chronic kidney disease. *Toxins (Basel)*. 2019; 11(9): 529.
190. Hjortnaes J., Algra A., Olijhoek J., Huisman M., Jacobs J., van der Graaf Y. Serum uric acid levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome. *J Rheumatol*. 2007;34(9):1882–1887.
  191. Hoffman HM, Scott P, Mueller JL, et al. Role of the leucine-rich repeat domain of cryopyrin/NALP3 in monosodium urate crystal-induced inflammation in mice. *Arthritis Rheum*. 2010;62(7):2170-2179.
  192. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N., Jungner I., Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS) *J Intern Med*. 2009;266(6):558–570.
  193. Hooper D.C., Spitsin S., Kean R.B., Champion J.M., Dickson G.M., Chaudhry I. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(2):675–680.
  194. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol*. 2008;9(8):847-856.
  195. Hoskin D.W., Mader J.S., Furlong S.J., Conrad D.M., Blay J. Inhibition of T cell and NK cell function by adenosine and its contribution to immune evasion by tumor cells (Review). *Int J Oncol*. 2008; 32(3): 527-535.
  196. Hosomi A., Nakanishi T., Fujita T., Tamai I. Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2. *PLoS One*. 2012;7(2): e30456.
  197. Hovind P., Rossing P., Tarnow L., Johnson R.J., Parving H.H. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes*. 2009;58(7):1668–1671.
  198. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of ESC and NASPE. *Circulation*. 1996; 93(5): 1043-1065.
  199. Huang H., Huang B., Li Y., Huang Y., Li J., Yao H. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):15–24.
  200. Huang S, Apasov S, Koshiba M, Sitkovski M. Role of A<sub>2A</sub> extracellular adenosine receptor mediated signaling in adenosine mediated inhibition of T-cell activation and expansion. *Blood*. 1997; 90(4): 1600-1610.
  201. Huang W.M., Hsu P.F., Cheng H.M., Lu D.Y., Cheng Y.L., Guo C.Y. Determinants and prognostic impact of hyperuricemia in hospitalization for acute heart failure. *Circ J*. 2016;80(2):404–410.
  202. Huls M., Brown C.D., Windass A.S., Sayer R., van den Heuvel J.J., Heemskerk S. The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane. *Kidney Int*. 2008;73(2):220–225.
  203. Hyndman D., Liu S., Miner J. N. Urate handling in the human body. *Current Rheumatology Reports*. 2016;18(6):34.
  204. Iso T., Kurabayashi M. Extremely low levels of serum uric acid are associated with endothelial dysfunction in humans. *Circ J*. 2015;79(5):978–980.
  205. Iwata H, Nishio S, Yokoyama M, Matsumoto A, Takeuchi M. Solubility of uric acid and supersaturation of monosodium urate: why is uric acid so highly soluble in urine? *J Urol*. 1989 Oct;142(4):1095-8.
  206. Jalal D.I. Hyperuricemia, the kidneys, and the spectrum of associated diseases: a narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2016;26: 1–7.
  207. Jalal D.I., Rivard C.J., Johnson R.J., Maahs D.M., McFann K., Rewers M. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):1865–1869.

208. Jayashankar C.A., Andrews H.P., Vijayasarithi Pinnelli V.B., Shashidharan B., Nithin Kumar H.N., Vemulapalli S. Serum uric acid and low-density lipoprotein cholesterol levels are independent predictors of coronary artery disease in Asian Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *J Nat Sci Biol Med.* 2016;7(2):161–165.
209. Jeong J.H., Jung J.H., Lee J.S., Oh J.S., Kim Y.G., Lee C.K., Yoo B., Hong S. Prominent Inflammatory Features of Monocytes/Macrophages in Acute Calcium Pyrophosphate Crystal Arthritis: A Comparison with Acute Gouty Arthritis. *Immune Netw.* 2019;19: e21.
210. Jia L., Xing J., Ding Y., Shen Y., Shi X., Ren W., Wan M., Guo J., Zheng S., Liu Y., et al. Hyperuricemia causes pancreatic beta-cell death and dysfunction through NF-kappaB signaling pathway. *PLoS ONE.* 2013;8: e78284.
211. Johnson R. J., Tittle S., Cade J. R., Rideout B. A., Oliver W. J. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Seminars in Nephrology.* 2005;25(1):3–8.
212. Johnson R.J., Merriman T., Lanasa M.A. Causal or noncausal relationship of uric acid with diabetes. *Diabetes.* 2015;64(8):2720–2722.
213. Johnson R.J., Nakagawa T., Jalal D., Sánchez-Lozada L.G., Kang D.H., Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(9):2221–2228.
214. Johnson R.J., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L.G., Shafiu M., Sundaram S., Le M. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62(10):3307–3315.
215. Johnson R.J., Segal M.S., Srinivas T., Ejaz A., Mu W., Roncal C. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):1909–1919.
216. Johnson R.J., Stenvinkel P., Martin S.L., Jani A., Sánchez-Lozada L.G., Hill J.O. Redefining metabolic syndrome as a fat storage condition based on studies of comparative physiology. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(4):659–664.
217. Jondal M, Holm G, Wigzell H. Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells. *J Exp Med.* 1972; 136(2): 207-215.
218. Joosten L.A., Ea H.K., Netea M.G., Busso N. Interleukin-1 $\beta$  activation during acute joint inflammation: a limited role for the NLRP3 inflammasome in vivo. *Joint Bone Spine.* 2011;78(2):107–110.
219. Joosten L.A., Netea M.G., Mylona E., Koenders M.I., Malireddi R.K., Oosting M. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 $\beta$  production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3237–3248.
220. Joung K.W., Choi S.S., Kong Y.G., Yu J., Lim J., Hwang J.H. Incidence and risk factors of acute kidney injury after radical cystectomy: importance of preoperative serum uric acid level. *Int J Med Sci.* 2015;12(7):599–604.
221. Kam M, Perl-Treves D, Caspi D, Addadi L. Antibodies against crystals. *FASEB J.* 1992;6(8):2608-2613.
222. Kam M, Perl-Treves D, Sfez R, Addadi L. Specificity in the recognition of crystals by antibodies. *J Mol Recognit.* 1994;7(4):257-264.
223. Kanbay M., Jensen T., Solak Y., Le M., Roncal-Jimenez C., Rivard C. Uric acid in metabolic syndrome: from an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med.* 2016;29: 3–8.
224. Kanbay M., Segal M., Afsar B., Kang D.H., Rodriguez-Iturbe B., Johnson R.J. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart.* 2013;99(11):759–766.
225. Kanbay M., Solak Y., Afsar B., Nistor I., Aslan G., Çağlayan O.H. Serum uric acid and risk for acute kidney injury following contrast: an evaluation of epidemiology, clinical trials, and potential mechanisms. *Angiology.* 2017;68(2):132–144.

226. Kanbay M., Yilmaz M.I., Sonmez A., Turgut F., Saglam M., Cakir E. Serum uric acid level and endothelial dysfunction in patients with nondiabetic chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2011;33: 298–304.
227. Kanellis J., Watanabe S., Li J.H., Kang D.H., Li P., Nakagawa T. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension.* 2003;41(6):1287–1293.
228. Kanevets U, Sharma K, Dresser K, Shi Y. A role of IgM antibodies in monosodium urate crystal formation and associated adjuvanticity. *J Immunol.* 2009;182(4):1912-1918.
229. Kang D.H., Chen W. Uric acid and chronic kidney disease: new understanding of an old problem. *Semin Nephrol.* 2011;31(5):447–452.
230. Kang D.H., Park S.K., Lee I.K., Johnson R.J. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3553–3562.
231. Kaplanov I, Carmi Y., Kornetsky R., Shemesh A., Shurin G.V., Shurin M.R., Dinarello C.A., Voronov E., Apte R.N. Blocking IL-1beta reverses the immunosuppression in mouse breast cancer and synergizes with anti-PD-1 for tumor abrogation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019;116: 1361–1369.
232. Kato M., Hisatome I., Tomikura Y., Kotani K., Kinugawa T., Ogino K. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. *Am J Cardiol.* 2005;96(11):1576–1578.
233. Kawabe M., Sato A., Hoshi T., Sakai S., Hiraya D., Watabe H. Gender differences in the association between serum uric acid and prognosis in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol.* 2016;67(2):170–176.
234. Keebaugh A. C., Thomas J. W. The evolutionary fate of the genes encoding the purine catabolic enzymes in hominoids, birds, and reptiles. *Molecular Biology and Evolution.* 2010;27(6):1359–1369.
235. Keenan T., Zhao W., Rasheed A., Ho W.K., Malik R., Felix J.F. Causal assessment of serum urate levels in cardiometabolic diseases through a mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(4):407–416.
236. Kelkar A., Kuo A., Frishman W.H. Allopurinol as a cardiovascular drug. *Cardiol Rev.* 2011;19(6):265–271.
237. Kim S.M., Lee S.H., Kim Y.G., Kim S.Y., Seo J.W., Choi Y.W. Hyperuricemia-induced NLRP3 activation of macrophages contributes to the progression of diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(9): F993–F1003.
238. Kim Y.G., Huang X.R., Suga S., Mazzali M., Tang D., Metz C. Involvement of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in experimental uric acid nephropathy. *Mol Med.* 2000;6(10):837–848.
239. Kippen I, Klinenberg JR, Weinberger A, Wilcox WR. Factors affecting urate solubility in vitro. *Ann Rheum Dis.* 1974;33(4):313-317.
240. Kırça M., Oğuz N., Çetin A., Uzuner F., Yeşilkaya A. Uric acid stimulates proliferative pathways in vascular smooth muscle cells through the activation of p38 MAPK, p44/42 MAPK and PDGFR $\beta$  J Recept Signal Transduct Res. 2016;12:1–7.
241. Kleber M.E., Delgado G., Grammer T.B., Silbernagel G., Huang J., Krämer B.K. Uric acid and cardiovascular events: a mendelian randomization study. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(11):2831–2838.
242. Klecka W.R. Discriminant Analysis [trans. from English in Russian] (Seventh Printing, 1986). In: Factor, Discriminant and Cluster Analysis. Moskwa. Finansy i Statistika; 1989: 78-138.
243. Kohagura K., Tana T., Higa A., Yamazato M., Ishida A., Nagahama K. Effects of xanthine oxidase inhibitors on renal function and blood pressure in hypertensive patients with hyperuricemia. *Hypertens Res.* 2016 Aug;39(8):593–597.

244. Kono H., Chen C.J., Ontiveros F., Rock K.L. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice. *J Clin Invest.* 2010;120(6):1939–1949.
245. Kool M, Pétrilli V, De Smedt T, et al. Cutting edge: alum adjuvant stimulates inflammatory dendritic cells through activation of the NALP3 inflammasome. *J Immunol.* 2008;181(6):3755-3759.
246. Kool M, Soullié T, van Nimwegen M, et al. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *J Exp Med.* 2008;205(4):869-882.
247. Kool M., Willart M.A., van Nimwegen M., Bergen I., Pouliot P., Virchow J.C. An unexpected role for uric acid as an inducer of T helper 2 cell immunity to inhaled antigens and inflammatory mediator of allergic asthma. *Immunity.* 2011;34(4):527–540.
248. Koratala A. Tumor lysis syndrome with massive hyperphosphatemia and hyperuricemia. *Clinical Case Reports.* 2017;5(12):2158–2159.
249. Köttgen A., Albrecht E., Teumer A., Vitart V., Krumsiek J., Hundertmark C. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet.* 2013;45: 145–154.
250. Kozin F, McCarty DJ. Molecular orientation of immunoglobulin G adsorbed to microcrystalline monosodium urate monohydrate. *J Lab Clin Med.* 1980;95(1):49-58.
251. Kratzer J.T., Lanaspá M.A., Murphy M.N., Cicerchi C., Graves C.L., Tipton P.A. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(10):3763–3768.
252. Krishnan E., Pandya B.J., Chung L., Hariri A., Dabbous O. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2012;176(2):108–116.
253. Kul'chyns'kyi AB, Gozhenko AI, Zukow W, Popovych IL. Neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephrite and cholecystite. Communication 3. Correlations between parameters EEG, HRV and Immunogram. *Journal of Education, Health and Sport.* 2017; 7(3): 53-71.
254. Kul'chyns'kyi AB, Kovbasnyuk MM, Kyjenko VM., Zukow W, Popovych IL. Neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephrite and cholecystite. Communication 2. Correlations between parameters EEG, HRV and Phagocytosis. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016; 6(10): 377-401.
255. Kul'chyns'kyi AB, Kyjenko VM, Zukow W, Popovych IL. Causal neuro-immune relationships at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. Correlations between parameters EEG, HRV and white blood cell count. *Open Medicine.* 2017; 12(1): 201-213.
256. Kul'chyns'kyi AB, Zukow W, Korolyshyn TA, Popovych IL. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and humoral immunity at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport.* 2017; 7(9): 439-459.
257. Kumagai T., Ota T., Tamura Y., Chang W.X., Shibata S., Uchida S. Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(2):182–192.
258. Kunikullaya K.U., Purushottam N., Prakash V., Mohan S., Chinnaswamy R. Correlation of serum uric acid with heart rate variability in hypertension. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2015;32(4):133–141.
259. Kushiyaama A., Okubo H., Sakoda H., Kikuchi T., Fujishiro M., Sato H., Kushiyaama S., Iwashita M., Nishimura F., Fukushima T., et al. Xanthine oxidoreductase is involved in macrophage foam cell formation and atherosclerosis development. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32: 291–298.
260. Lam R.S., O'Brien-Simpson N.M., Holden J.A., Lenzo J.C., Fong S.B., Reynolds E.C. Unprimed, M1 and M2 Macrophages Differentially Interact with *Porphyromonas gingivalis*. *PLoS ONE.* 2016;11: e0158629.
261. Lambrecht B.N., Hammad H. Allergens and the airway epithelium response: gateway to allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):499–507.

262. Lanaspá M.A., Cicerchi C., García G., Li N., Roncal-Jimenez C.A., Rivard C.J. Counteracting roles of AMP deaminase and AMP kinase in the development of fatty liver. *PLoS ONE*. 2012;7(11): e48801.
263. Lanaspá M.A., Epperson L.E., Li N., Cicerchi C., García G.E., Roncal-Jimenez C.A. Opposing activity changes in AMP deaminase and AMP-activated protein kinase in the hibernating ground squirrel. *PLoS ONE*. 2015;10(4): e0123509.
264. Lanaspá M.A., Sanchez-Lozada L.G., Choi Y.J., Cicerchi C., Kanbay M., Roncal-Jimenez C.A. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem*. 2012;287(48):40732–40744.
265. Lanaspá M.A., Sanchez-Lozada L.G., Cicerchi C., Li N., Roncal-Jimenez C.A., Ishimoto T. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PLoS ONE*. 2012;7(10): e47948.
266. Landis RC, Haskard DO. Pathogenesis of crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2001;3(1):36-41.
267. Langford H.G., Blaufox M.D., Borhani N.O., Curb J.D., Molteni A., Schneider K.A. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the hypertension detection and follow-up program. *Arch Intern Med*. 1987; 147: 645.
268. Lazzeri C., Valente S., Chiostrì M., Gensini G.F. Long-term prognostic role of uric acid in patients with ST-elevation myocardial infarction and renal dysfunction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16(11):790–794.
269. Lee E.H., Choi J.H., Joung K.W., Kim J.Y., Baek S.H., Ji S.M. Relationship between serum uric acid concentration and acute kidney injury after coronary artery bypass surgery. *J Korean Med Sci*. 2015;30(10):1509–1516.
270. Lee J.J., Ahn J., Hwang J., Han S.W., Lee K.N., Kim J.B. Relationship between uric acid and blood pressure in different age groups. *Clin Hypertens*. 2015 Jul;15(21):14.
271. Lee M., Lee Y., Song J., Lee J., Chang S.Y. Tissue-specific Role of CX3CR1 Expressing Immune Cells and Their Relationships with Human Disease. *Immune Netw*. 2018;18: e5.
272. Leiba A., Vinker S., Dinour D., Holtzman E.J., Shani M. Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(8):600–609.
273. Li G., Qiao W., Zhang W., Li F., Shi J., Dong N. The shift of macrophages toward M1 phenotype promotes aortic valvular calcification. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2017;153: 1318–1327.
274. Li L., Yang C., Zhao Y., Zeng X., Liu F., Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014;27(15):122.
275. Li P., Zhang L., Zhang M., Zhou C., Lin N. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: a mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *Int J Mol Med*. 2016;37(4):989–997.
276. Liang C.C., Lin P.C., Lee M.Y., Chen S.C., Shin S.J., Hsiao P.J. Association of serum uric acid concentration with diabetic retinopathy and albuminuria in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8)
277. Liang J., Pei Y., Gong Y., Liu X.K., Dou L.J., Zou C.Y. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-hypertensive Chinese adults: Cardiometabolic Risk in Chinese (CRC) study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(2):305–311.
278. Liang J., Zhang P., Hu X., Zhi L. Elevated serum uric acid after injury correlates with the early acute kidney in severe burns. *Burns*. 2015 Dec;41(8):1724–1731.
279. Liang M.H., Fries J.F. Asymptomatic hyperuricemia: the case for conservative management. *Ann Intern Med*. 1978; 88:666.

280. Lieske J.C., de la Vega L.S., Gettman M.T., Slezak J.M., Bergstralh E.J., Melton L.J., 3rd Diabetes mellitus and the risk of urinary tract stones: a population-based case-control study. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(6):897–904.
281. Limatibul S, Shore A, Dosch H.M., Gelfand E.W. Theophylline modulation of E-rosette formation: an indicator of T-cell maturation. *Clin Exp Immunol.* 1978; 33(3): 503-513.
282. Lin X., Kong J., Wu Q., Yang Y., Ji P. Effect of TLR4/MyD88 signaling pathway on expression of IL-1beta and TNF-alpha in synovial fibroblasts from temporomandibular joint exposed to lipopolysaccharide. *Mediat. Inflamm.* 2015;329405.
283. Lin Y., Zhu J., Wang Y., Li Q., Lin S. Identification of differentially expressed genes through RNA sequencing in goats (*Capra hircus*) at different postnatal stages. *PLoS One.* 2017;12(8): e0182602.
284. Linnane J.W., Burry A.F., Emmerson B.T. Urate deposits in the renal medulla. Prevalence and associations. *Nephron.* 1981;29(5–6):216–222.
285. List J.F., Whaley J.M. Glucose dynamics and mechanistic implications of SGLT2 inhibitors in animals and humans. *Kidney Int Suppl.* 2011;120: S20-S27.
286. Liu D, Yun Y, Yang D, et al. What Is the Biological Function of Uric Acid? An Antioxidant for Neural Protection or a Biomarker for Cell Death. *Dis Markers.* 2019;4081962.
287. Liu P., Wang H., Zhang F., Chen Y., Wang D., Wang Y. The effects of allopurinol on the carotid intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: a three-year randomized parallel-controlled study. *Intern Med.* 2015;54(17):2129–2137.
288. Liu Z., Que S., Zhou L., Zheng S. Dose-response Relationship of Serum Uric Acid with Metabolic Syndrome and Non-alcoholic Fatty Liver Disease Incidence: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Sci. Rep.* 2015;5: 14325.
289. Liu-Bryan R, Pritzker K, Firestein GS, Terkeltaub R. TLR2 signaling in chondrocytes drives calcium pyrophosphate dihydrate and monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation. *J Immunol.* 2005;174(8):5016-5023.
290. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, Rose DM, Terkeltaub R. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2936-2946.
291. Liu-Bryan R., Lioté F. Monosodium urate and calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystals, inflammation, and cellular signaling. *Jt. Bone Spine.* 2005;72: 295–302.
292. Lu N., Dubreuil M., Zhang Y., Neogi T., Rai S.K., Ascherio A. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):547–551.
293. Lu W., Xu Y., Shao X., Gao F., Li Y., Hu J., Zuo Z., Shao X., Zhou L., Zhao Y., et al. Uric Acid Produces an Inflammatory Response through Activation of NF-kappaB in the Hypothalamus: Implications for the Pathogenesis of Metabolic Disorders. *Sci. Rep.* 2015;5: 12144.
294. Lv Q., Meng X.F., He F.F., Chen S., Su H., Xiong J. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(2): e56864.
295. Lyngdoh T., Marques-Vidal P., Paccaud F., Preisig M., Waeber G., Bochud M., Vollenweider P. Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based Colaus study. *PLoS ONE.* 2011;6: e19901.
296. Ma D.W., Arendt B.M., Hillyer L.M., Fung S.K., McGilvray I., Guindi M. Plasma phospholipids and fatty acid composition differ between liver biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease and healthy subjects. *Nutr Diabetes.* 2016;6(7): e220.

297. Madero M., Rodríguez Castellanos F.E., Jalal D., Villalobos-Martín M., Salazar J., Vazquez-Rangel A. A pilot study on the impact of a low fructose diet and allopurinol on clinic blood pressure among overweight and prehypertensive subjects: a randomized placebo controlled trial. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(11):837–844.
298. Maesaka J.K., Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis.* 1998;32: 917–933.
299. Maesaka J.K., Wolf-Klein G., Piccione J.M., Ma C.M. Hypouricemia, abnormal renal tubular urate transport, and plasma natriuretic factor(s) in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(5):501–506.
300. Mahomed F.A. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet.* 1879;1: 399–401.
301. Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S., Muscoli C., Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016;213: 8–14.
302. Mallamaci F., Testa A., Leonardis D., Tripepi R., Pisano A., Spoto B. A polymorphism in the major gene regulating serum uric acid associates with clinic SBP and the white-coat effect in a family-based study. *J Hypertens.* 2014;32(8):1621–1628.
303. Mandel NS. The structural basis of crystal-induced membranolysis. *Arthritis Rheum.* 1976;19 Suppl 3:439-445.
304. Mantovani A., Rigolon R., Pichiri I., Pernigo M., Bergamini C., Zoppini G. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(2):159–167.
305. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G., Cerrelli F., Lenzi M., Manini R. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2003;37(4):917–923.
306. Marotta T., Liccardo M., Schettini F., Verde F., Ferrara A.L. Association of hyperuricemia with conventional cardiovascular risk factors in elderly patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015;17(1):27–32.
307. Martinez F.O., Gordon S., Locati M., Mantovani A. Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: New molecules and patterns of gene expression. *J. Immunol.* 2006;177: 7303–7311.
308. Martínez-Reyes CP, Manjarrez-Reyna AN, Méndez-García LA, et al. Uric Acid Has Direct Proinflammatory Effects on Human Macrophages by Increasing Proinflammatory Mediators and Bacterial Phagocytosis Probably via URAT1. *Biomolecules.* 2020;10(4):576.
309. Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev.* 2010;33(1):218–232.
310. Martinon F. Update on biology: uric acid and the activation of immune and inflammatory cells. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(2):135–141.
311. Martinon F., Pétrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440(7081):237–241.
312. Masuo K., Kawaguchi H., Mikami H., Ogihara T., Tuck M.L. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension.* 2003;42: 474–480.
313. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G., Jefferson J.A., Kang D.H., Gordon K.L. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001;38 :1101–1106.
314. Mazzali M., Kanbay M., Segal M.S., Shafiu M., Jalal D., Feig D.I. Uric acid and hypertension: cause or effect? *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(2):108–117.
315. McCarty D.J., Hollander J.L. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med.* 1961;54: 452–460.
316. McGeough M.D., Wree A., Inzaugarat M.E., Haimovich A., Johnson C.D., Pena C.A., Goldbach-Mansky R., Broderick L., Feldstein A.E., Hoffman H.M. TNF regulates

- transcription of NLRP3 inflammasome components and inflammatory molecules in cryopyrinopathies. *J. Clin. Investig.* 2017;127: 4488–4497.
317. Mehta T., Nuccio E., McFann K., Madero M., Sarnak M.J., Jalal D. Association of uric acid with vascular stiffness in the Framingham heart study. *Am J Hypertens.* 2015;28(7):877–883.
  318. Mendi M.A., Afsar B., Oksuz F., Turak O., Yayla C., Ozcan F. Uric acid is a useful tool to predict contrast-induced nephropathy. *Angiology.* 2017;68(7): 627–632.
  319. Mitroulis I., Kambas K., Chrysanthopoulou A., Skendros P., Apostolidou E., Kourtzelis I. Neutrophil extracellular trap formation is associated with IL-1 $\beta$  and autophagy-related signaling in gout. *PLoS One.* 2011;6(12): e29318.
  320. Mitroulis I., Kambas K., Ritis K. Neutrophils, IL-1 $\beta$ , and gout: is there a link? *Semin Immunopathol.* 2013;35(4):501–512.
  321. Mohamedali K. A., Guicherit O. M., Kellems R. E., Rudolph F. B. The highest levels of purine catabolic enzymes in mice are present in the proximal small intestine. *Journal of Biological Chemistry.* 1993;268(31):23728–23733.
  322. Monahan TS, Sawmiller DR, Fenton RA, Dobson JG Jr. Adenosine A(2a)-receptor activation increases contractility in isolated perfused hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279(4):H1472-H1481.
  323. Morelli M., Carta A.R., Kachroo A., Schwarzschild A. Pathophysiological roles for purines: adenosine, caffeine and urate. *Prog Brain Res.* 2010; 183: 183-208.
  324. Mortada I. Hyperuricemia, type 2 diabetes mellitus, and hypertension: an emerging association. *Current Hypertension Reports.* 2017;19(9):69.
  325. Murray P.J. Macrophage Polarization. *Annu. Rev. Physiol.* 2017;79: 541–566.
  326. Naff GB, Byers PH. Complement as a mediator of inflammation in acute gouty arthritis. I. Studies on the reaction between human serum complement and sodium urate crystals. *J Lab Clin Med.* 1973;81(5):747-760.
  327. Nagase M, Baker DG, Schumacher HR Jr. Immunoglobulin G coating on crystals and ceramics enhances polymorphonuclear cell superoxide production: correlation with immunoglobulin G adsorbed. *J Rheumatol.* 1989;16(7):971-976.
  328. Nagayama D., Yamaguchi T., Saiki A., Imamura H., Sato Y., Ban N. High serum uric acid is associated with increased cardio-ankle vascular index (CAVI) in healthy Japanese subjects: a cross-sectional study. *Atherosclerosis.* 2015;239(1):163–168.
  329. Nakagawa T., Hu H., Zharikov S., Tuttle K.R., Short R.A., Glushakova O. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(3): F625-631.
  330. Nakagawa T., Kang D.H., Feig D., Sanchez-Lozada L.G., Srinivas T.R., Sautin Y. Unearthing uric acid: an ancient factor with recently found significance in renal and cardiovascular disease. *Kidney Int.* 2006;69(10):1722–1725.
  331. Nakagawa T., Mazzali M., Kang D.H., Kanellis J., Watanabe S., Sanchez-Lozada L.G. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol.* 2003;23: 2–7.
  332. Nakagawa T., Mazzali M., Kang D.H., Sánchez-Lozada L.G., Herrera-Acosta J., Johnson R.J. Uric acid – a uremic toxin? *Blood Purif.* 2006;24(1):67–70.
  333. Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun.* 2007; 21(6): 736-745.
  334. Navalta J.W., Fedor E.A., Schafer M.A., Lyons T.S., Tibana R.A., Pereira G.B., Prestes J. Caffeine affects CD8<sup>+</sup> lymphocyte differently in naïve and familiar individuals following moderate intensity exercise. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016; 29(2): 288-294.
  335. Nawaz A., Aminuddin A., Kado T., Takikawa A., Yamamoto S., Tsuneyama K., Igarashi Y., Ikutani M., Nishida Y., Nagai Y., et al. CD206(+) M2-like macrophages regulate systemic glucose metabolism by inhibiting proliferation of adipocyte progenitors. *Nat. Commun.* 2017;8: 286.



336. Nery R.A., Kahlow B.S., Skare T.L., Tabushi F.I., do Amaral e Castro A. Uric acid and tissue repair. *Arq Bras Cir Dig.* 2015;28(4):290–292.
337. Ng G, Sharma K, Ward SM, et al. Receptor-independent, direct membrane binding leads to cell-surface lipid sorting and Syk kinase activation in dendritic cells. *Immunity.* 2008;29(5):807–818.
338. Nogi S., Fujita S., Okamoto Y., Kizawa S., Morita H., Ito T. Serum uric acid is associated with cardiac diastolic dysfunction among women with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(5) H986–994.
339. Oberbach A., Neuhaus J., Jehmlich N., Schlichting N., Heinrich M., Kullnick Y. A global proteome approach in uric acid stimulated human aortic endothelial cells revealed regulation of multiple major cellular pathways. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):746–752.
340. Obermayr R.P., Temml C., Gutjahr G., Knechtelsdorfer M., Oberbauer R., Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(12):2407–2413.
341. Ogino K., Kato M., Furuse Y., Kinugasa Y., Ishida K., Osaki S. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail.* 2010;3: 73–81.
342. Okazaki H., Shirakabe A., Kobayashi N., Hata N., Shinada T., Matsushita M. The prognostic impact of uric acid in patients with severely decompensated acute heart failure. *J Cardiol.* 2016;68(5):384–391.
343. Ortiz-Bravo E, Sieck MS, Schumacher HR Jr. Changes in the proteins coating monosodium urate crystals during active and subsiding inflammation. Immunogold studies of synovial fluid from patients with gout and of fluid obtained using the rat subcutaneous air pouch model. *Arthritis Rheum.* 1993;36(9):1274–1285.
344. Otomo K., Horino T., Miki T., Kataoka H., Hatakeyama Y., Matsumoto T. Serum uric acid level as a risk factor for acute kidney injury in hospitalized patients: a retrospective database analysis using the integrated medical information system at Kochi Medical School hospital. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(2): 235–243.
345. Pachot A., Cazalis M.A., Venet F., Turrel F., Faudot C., Voirin N., Diasparra J., Bourgoin N., Poitevin F., Mouglin B., et al. Decreased expression of the fractalkine receptor CX3CR1 on circulating monocytes as new feature of sepsis-induced immunosuppression. *J. Immunol.* 2008;180: 6421–6429.
346. Palazzuoli A., Ruocco G., Pellegrini M., Beltrami M., Giordano N., Nuti R. Prognostic significance of hyperuricemia in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2016;117(10):1616–1621.
347. Pan M., Gao H., Long L., Xu Y., Liu M., Zou J. Serum uric acid in patients with Parkinson's disease and vascular parkinsonism: a cross-sectional study. *Neuroimmunomodulation.* 2013;20(1):19–28.
348. Park B.S., Lee J.O. Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes. *Exp. Mol. Med.* 2013;45: e66.
349. Park J.H., Jin Y.M., Hwang S., Cho D.H., Kang D.H., Jo I. Uric acid attenuates nitric oxide production by decreasing the interaction between endothelial nitric oxide synthase and calmodulin in human umbilical vein endothelial cells: a mechanism for uric acid-induced cardiovascular disease development. *Nitric oxide.* 2013;32: 36–42.
350. Parsa A., Brown E., Weir M.R., Fink J.C., Shuldiner A.R., Mitchell B.D. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure. *Kidney Int.* 2012;81(5):502–507.
351. Patel H.J., Patel B.M. TNF-alpha and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sci.* 2017;170: 56–63.
352. Peden D.B., Hohman R., Brown M.E., Mason R.T., Berkebile C., Fales H.M. Uric acid is a major antioxidant in human nasal airway secretions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87(19):7638–7642.

353. Peden D.B., Swiersz M., Ohkubo K., Hahn B., Emery B., Kaliner M.A. Nasal secretion of the ozone scavenger uric acid. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(2):455–461.
354. Peracoli M.T., Bannwart C.F., Cristofalo R., Borges V.T., Costa R.A., Witkin S.S., Peracoli J.C. Increased reactive oxygen species and tumor necrosis factor-alpha production by monocytes are associated with elevated levels of uric acid in pre-eclamptic women. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011;66: 460–467.
355. Perheentupa J., Raivio K. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet.* 1967; 2(7515): 528–531.
356. Petsyukh S.V., Petsyukh M.S., Kovbasnyuk M.M., Barylyak L.G., Zukow W. Relationships between Popovych's Adaptation Index and parameters of ongoing HRV and EEG in patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis in remission. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016; 6(2): 99-110.
357. Pfister R., Barnes D., Luben R., Forouhi N.G., Bochud M., Khaw K.T. No evidence for a causal link between uric acid and type 2 diabetes: Mendelian randomisation approach. *Diabetologia.* 2011;54(10):2561–2569.
358. Popadynets' OO, Gozhenko AI, Zukow W, Popovych IL. Relationships between the entropies of EEG, HRV, immunocytogram and leukocytogram. *Journal of Education, Health and Sport.* 2019; 9(5): 651-666.
359. Popa-Nita O., Naccache P.H. Crystal-induced neutrophil activation. *Immunol Cell Biol.* 2010;88(1):32–40.
360. Popovych AI. Features of the immunotropic effects of partial components of the balneotherapeutic complex of spa Truskavets'. *Journal of Education, Health and Sport.* 2018; 8(12): 919-935.
361. Popovych AI. Features of the neurotropic effects of partial components of the balneotherapeutic complex of spa Truskavets'. *Journal of Education, Health and Sport.* 2019; 9(1): 396-409.
362. Popovych IL, Kozyavkina OV, Kozyavkina NV, Korolyshyn TA, Lukovych YuS, Barylyak LG. Correlation between Indices of the Heart Rate Variability and Parameters of Ongoing EEG in Patients Suffering from Chronic Renal Pathology. *Neurophysiology.* 2014; 46(2): 139-148.
363. Popovych IL, Kul'chyns'kyi AB, Gozhenko AI, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and phagocytosis at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport.* 2018; 8(2): 135-156.
364. Popovych IL, Kul'chyns'kyi AB, Korolyshyn TA, Zukow W. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and cellular immunity at patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport.* 2017; 7(10): 11-23.
365. Popovych IL, Lukovych YuS, Korolyshyn TA, Barylyak LG, Kovalska LB, Zukow W. Relationship between the parameters heart rate variability and background EEG activity in healthy men. *Journal of Health Sciences.* 2013; 3(4): 217-240.
366. Pousti A, Deemyad T, Malihi G. Mechanism of inhibitory effect of citalopram on isolated guinea-pig atria in relation to adenosine receptor. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19(5):347-350.
367. Price KL, Sautin YY, Long DA, et al. Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):1791-1795.
368. Raijmakers M.T., Dechend R., Poston L. Oxidative stress and pre-eclampsia: rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension.* 2004;44(4):374–380.
369. Rasheed H., McKinney C., Stamp L.K., Dalbeth N., Topless R.K., Day R., Kannangara D., Williams K., Smith M., Janssen M., et al. The Toll-Like Receptor 4 (TLR4) Variant rs2149356 and Risk of Gout in European and Polynesian Sample Sets. *PLoS ONE.* 2016;11: e0147939.

370. Rentzos M., Nikolaou C., Anagnostouli M., Rombos A., Tsakanikas K., Economou M. Serum uric acid and multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(6):527–531.
371. Reschke L.D., Miller E.R., 3rd, Fadrowski J.J., Loeffler L.F., Holmes K.W., Appel L.J. Elevated uric acid and obesity-related cardiovascular disease risk factors among hypertensive youth. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(12):2169–2176.
372. Rocha D.M., Caldas A.P., Oliveira L.L., Bressan J., Hermsdorff H.H. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. *Atherosclerosis.* 2016;244: 211–215.
373. Roch-Ramel F., Werner D., Guisan B. Urate transport in brushborder membrane of human kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 1994;266: F797–F805.
374. Roncal-Jimenez C.A., Ishimoto T., Lanasma M.A., Milagres T., Andres-Hernando A., Jensen T. Aging-associated renal disease in mice is fructokinase dependent. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311(4): F722–F730.
375. Roncal-Jimenez C.A., Lanasma M.A., Rivard C.J., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L.G., Jalal D. Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake. *Metabolism.* 2011;60: 1259–1270.
376. Roy D., Perreault M., Marette A. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent. *Am J Physiol.* 1998; 274(4 Pt 1): E692-699.
377. Ryu E.-S., Kim M.J., Shin H.-S., Jang Y.H., Choi H.S., Jo I. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304 F471-80.
378. Salahudeen M.S., Nishtala P.S. An overview of pharmacodynamic modelling, ligand-binding approach and its application in clinical practice. *Saudi. Pharm. J.* 2017;25: 165–175.
379. Sánchez-Lozada L.G., Lanasma M.A., Cristóbal-García M., García-Arroyo F., Soto V., Cruz-Robles D. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol.* 2012; 121(3–4): e71-78.
380. Sánchez-Lozada L.G., Nakagawa T., Kang D.H., Feig D.I., Franco M., Johnson R.J. Hormonal and cytokine effects of uric acid. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006; 15(1): 30–33.
381. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Santamaria J., Avila-Casado C., Soto V., Nepomuceno T. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.* 2005;67: 237–247.
382. Sautin Y.Y., Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucl Acids.* 2008;27(6):608–619.
383. Sautin Y.Y., Nakagawa T., Zharikov S., Johnson R.J. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007;293:C584–C596.
384. Schett G., Dayer J.M., Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):14–24.
385. Schlesinger I., Schlesinger N. Uric acid in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23(12): 1653–1657.
386. Schlesinger N, Norquist JM, Watson DJ. Serum urate during acute gout. *J Rheumatol.* 2009; 36(6): 287-1289.
387. Schorn C., Frey B., Lauber K., Janko C., Stryio M., Keppeler H. Sodium overload and water influx activate the NALP3 inflammasome. *J Biol Chem.* 2011;286(1):35–41.
388. Schroder K., Zhou R., Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science.* 2010;327(5963):296–300.
389. Schwarzmeier J.D., Marktl W., Moser K., Lujf A. Fructose induced hyperuricemia. Effects of fructose on the de novo synthesis of adenine nucleotides in the liver and skeletal muscles of rats. *Res Exp Med (Berl)* 1974;162(4):341–346.

390. Scott P, Ma H, Viriyakosol S, Terkeltaub R, Liu-Bryan R. Engagement of CD14 mediates the inflammatory potential of monosodium urate crystals. *J Immunol.* 2006; 177(9): 6370-6378.
391. Seet RC, Kasiman K, Gruber J, et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study. *Atherosclerosis.* 2010;209(1):215-219.
392. Selim S., El Sagheer O., El Amir A., Barakat R., Hadley K., Bruins M.J. Efficacy and safety of arachidonic acid for treatment of *Schistosoma mansoni*-infected children in Menoufiya, Egypt. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;91(5):973–981.
393. Shafiu M., Johnson R.J., Turner S.T., Langae T., Gong Y., Chapman A.B. Urate transporter gene SLC22A12 polymorphisms associated with obesity and metabolic syndrome in Caucasians with hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(6):477–482.
394. Shani M., Vinker S., Dinour D., Leiba M., Twig G., Holtzman E.J. High normal uric acid levels are associated with an increased risk of diabetes in lean, normoglycemic healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(10):3772–3778.
395. Shannon C.E. Works on the theory of informatics and cybernetics [transl. from English to Russian]. Moskwa: Inostrannaya literatura; 1963: 329 p.
396. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res.* 2017;8(5):537-548.
397. Shi Y., Chen W., Jalal D., Li Z., Chen W., Mao H. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(3):153–160.
398. Shi Y., Evans J.E., Rock K.L. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature.* 2003;425(6957):516–521.
399. Shih M.H., Lazo M., Liu S.H., Bonekamp S., Hernaez R., Clark J.M. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population. *J Formos Med Assoc.* 2015;114(4):314–320.
400. Shimizu T., Yoshihisa A., Kanno Y., Takiguchi M., Sato A., Miura S. Relationship of hyperuricemia with mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309: H1123–H1129.
401. Sluijs I., Holmes M.V., van der Schouw Y.T., Beulens J.W., Asselbergs F.W., Huerta J.M. A Mendelian randomization study of circulating uric acid and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2015;64(8):3028–3036.
402. Smáráson A.K., Allman K.G., Young D., Redman C.W. Elevated levels of serum nitrate, a stable end product of nitric oxide, in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(5):538–543.
403. Smyth CJ, Holers VM. Gout, Hyperuricemia, and Other Crystal-Associated Arthropathies. New York: Marcel Dekker; 1998.
404. Snigdha S., Smith E. D., Prieto G. A., Cotman C. W. Caspase-3 activation as a bifurcation point between plasticity and cell death. *Neuroscience Bulletin.* 2012;28(1):14–24.
405. Sofaer JA, Emery AE. Genes for super-intelligence? *J Med Genet.* 1981;18(6):410-413.
406. Soletsky B., Feig D.I. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension.* 2012; 60(5): 1148–1156.
407. Sotgiu S., Pugliatti M., Sanna A., Sotgiu A., Fois M.L., Arru G. Serum uric acid and multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2002; 23(4):183–188.
408. Spahis S., Alvarez F., Dubois J., Ahmed N., Peretti N., Levy E. Plasma fatty acid composition in French-Canadian children with non-alcoholic fatty liver disease: effect of n-3 PUFA supplementation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2015;99: 25–34.
409. Spilberg I. Current concepts of the mechanism of acute inflammation in gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* 1975;18(2):129–134.

410. Stack A.G., Hanley A., Casserly L.F., Cronin C.J., Abdalla A.A., Kiernan T.J. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013;106(7):647–658.
411. Steele TH. Hyperuricemic nephropathies. *Nephron*. 1999;81 Suppl 1:45-49.
412. Struk ZD, Mel'nyk OI, Zukow W, Popovych IL. The diversity of immune reactions to balneotherapy and their accompaniments. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(11): 349-373.
413. Sugihara S., Hisatome I., Kuwabara M., Niwa K., Maharani N., Kato M. Depletion of uric acid due to SLC22A12 (URAT1) loss-of-function mutation causes endothelial dysfunction in hypouricemia. *Circ J*. 2015;79(5):1125–1132.
414. Sun H.L., Pei D., Lue K.H., Chen Y.L. Uric acid levels can predict metabolic syndrome and hypertension in adolescents: a 10-year longitudinal study. *PLoS ONE*. 2015;10(11): e0143786.
415. Sydoruk NO, Zukow W. Differences between the effects of water Naftussya from fields of Truskavets' and Pomyarky on the parameters of the EEG, HRV, immunity and metabolism. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(1): 287-293.
416. Szabo G., Csak T. Inflammasomes in liver diseases. *J Hepatol*. 2012;57(3):642–654.
417. Tak HK, Cooper SM, Wilcox WR. Studies on the nucleation of monosodium urate at 37 degrees c. *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):574-580.
418. Takae K., Nagata M., Hata J., Mukai N., Hirakawa Y., Yoshida D. Serum uric acid as a risk factor for chronic kidney disease in a Japanese community – the Hisayama study. *Circ J*. 2016;80(8):1857–1862.
419. Takir M., Kostek O., Ozkok A., Elcioglu O.C., Bakan A., Erek A. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. *J Investig Med*. 2015;63(8):924–929.
420. Talbott J.H., Terplan K.L. The kidney in gout. *Medicine*. 1960;39: 405–467.
421. Tallima H, Dvořák J, Kareem S, et al. Protective immune responses against *Schistosoma mansoni* infection by immunization with functionally active gut-derived cysteine peptidases alone and in combination with glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(3): e0005443.
422. Tallima H., Dalton J.P., El Ridi R. Induction of protective immune responses against *Schistosomiasis haematobium* in hamsters and mice using cysteine peptidase-based vaccine. *Front Immunol*. 2015; 6:130.
423. Tan P.K., Ostertag T.M., Miner J.N. Mechanism of high affinity inhibition of the human urate transporter URAT1. *Sci. Rep*. 2016;6: 34995.
424. Tang L., Xu Y., Wei Y., He X. Uric acid induces the expression of TNFalpha via the ROSMAPK $\kappa$ B signaling pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Mol. Med. Rep*. 2017;16: 6928–6933.
425. Tani S., Nagao K., Hirayama A. Effect of febuxostat, a xanthine oxidase inhibitor, on cardiovascular risk in hyperuricemic patients with hypertension: a prospective, open-label, Pilot Study. *Clin Drug Investig*. 2015;35(12):823–831.
426. Taniguchi K., Tamura Y., Kumagai T., Shibata S., Uchida S. Stimulation of V1a receptor increases renal uric acid clearance via urate transporters: insight into pathogenesis of hypouricemia in SIADH. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(6):845–852.
427. Terkeltaub R, Tenner AJ, Kozin F, Ginsberg MH. Plasma protein binding by monosodium urate crystals. Analysis by two-dimensional gel electrophoresis. *Arthritis Rheum*. 1983;26(6):775-783.
428. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6(1): 30-38.
429. Testa A., Mallamaci F., Spoto B., Pisano A., Sanguedolce M.C., Tripepi G. Association of a polymorphism in a gene encoding a urate transporter with CKD progression. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9(6):1059–1065.

430. Thayer JF, Sternberg EM. Neural aspects of immunomodulation: Focus on the vagus nerve. *Brain Behav Immun.* 2010; 24(8): 1223-1228.
431. Tian H., Ye X., Hou X., Yang X., Yang J., Wu C. SVCT2, a potential therapeutic target, protects against oxidative stress during ethanol-induced neurotoxicity via JNK/p38 MAPKs, NF- $\kappa$ B and miRNA125a-5p. *Free Radical Biology and Medicine.* 2016; 96: 362–373.
432. Torres-Castro I., Arroyo-Camarena U.D., Martinez-Reyes C.P., Gomez-Arauz A.Y., Duenas-Andrade Y., Hernandez-Ruiz J., Bejar Y.L., Zaga-Clavellina V., Morales-Montor J., Terrazas L.I., et al. Human monocytes and macrophages undergo M1-type inflammatory polarization in response to high levels of glucose. *Immunol. Lett.* 2016;176: 81–89.
433. Tracey K.J. Understanding immunity requires more than immunology. *Nature Immunology.* 2010; 11(7): 561-564.
434. Tramontini N, Huber C, Liu-Bryan R, Terkeltaub RA, Kilgore KS. Central role of complement membrane attack complex in monosodium urate crystal-induced neutrophilic rabbit knee synovitis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2633-2639.
435. Trapnell C., Williams B. A., Pertea G., et al. Transcript assembly and quantification by RNA-Seq reveals unannotated transcripts and isoform switching during cell differentiation. *Nature Biotechnology.* 2010;28(5):511–515.
436. Tschopp J., Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol.* 2010;10(3):210–215.
437. Uchida S., Chang W.X., Ota T., Tamura Y., Shiraishi T., Kumagai T. Targeting uric acid and the inhibition of progression to end-stage renal disease – a propensity score analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(12): e0145506.
438. Viazzi F., Rebora P., Giussani M., Orlando A., Stella A., Antolini L. Increased serum uric acid levels blunt the antihypertensive efficacy of lifestyle modifications in children at cardiovascular risk. *Hypertension.* 2016;67(5):934–940.
439. Vigano S, Alatzoglou D, Irving M, Menetrier-Caux Ch, Caux Ch, Romero P, Coukos G. Targeting adenosine in cancer immunotherapy to enhance T-cell function. *Front Immunol.* 2019; 10: 925.
440. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet.* 2008;40(4):437-442.
441. Von Lueder T.G., Girerd N., Atar D., Agewall S., Lamiral Z., Kanbay M. Serum uric acid is associated with mortality and heart failure hospitalizations in patients with complicated myocardial infarction: findings from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(11):1144–1151.
442. Wang J., Qin T., Chen J., Li Y., Wang L., Huang H. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE.* 2014;9(12): e114259.
443. Wang L., Hu W., Wang J., Qian W., Xiao H. Low serum uric acid levels in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica: an updated meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;9: 17–22.
444. Wang W., Wang C., Ding X.Q., Pan Y., Gu T.T., Wang M.X. 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.
445. Wang Y, Ma X, Su Ch, Peng B, Du J, Jia H, Luo M, Fang Ch, Wei Y. Uric acid enhanced the antitumor immunity of dendritic cell-based vaccine. *Sci Rep.* 2015; 5: 16427.
446. Wang Z., Lin Y., Liu Y., Chen Y., Wang B., Li C. Serum uric acid levels and outcomes after acute ischemic stroke. *Mol Neurobiol.* 2016;53(3):1753–1759.
447. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension.* 2002;40(3):355-360.

448. Wei F., Sun N., Cai C., Feng S., Tian J., Shi W. Associations between serum uric acid and the incidence of hypertension: a Chinese senior dynamic cohort study. *J Transl Med.* 2016;14(1):110.
449. Willart M.A., Poulliot P., Lambrecht B.N., Kool M. PAMPs and DAMPs in allergy exacerbation models. *Meth Mol Biol.* 2013;1032: 185–204.
450. Wu A.H., Gladden J.D., Ahmed M., Ahmed A., Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2016;15(213):4–7.
451. Wu C.Y., Hu H.Y., Chou Y.J., Huang N., Chou Y.C., Lee M.S. High serum uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular, but not cancer, mortality in elderly adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(9):1829–1836.
452. Wu H., Jia Q., Liu G., Liu L., Pu Y., Zhao X. Decreased uric acid levels correlate with poor outcomes in acute ischemic stroke patients, but not in cerebral hemorrhage patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(3):469–475.
453. Wu J., Qiu L., Cheng X.Q., Xu T., Wu W., Zeng X.J., Ye Y.C., Guo X.Z., Cheng Q., Liu Q., et al. Hyperuricemia and clustering of cardiovascular risk factors in the Chinese adult population. *Sci. Rep.* 2017;7: 5456.
454. Wynn T.A., Chawla A., Pollard J.W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature.* 2013; 496: 445–455.
455. Xia X., Luo Q., Li B., Lin Z., Yu X., Huang F. Serum uric acid and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2016;65(9):1326–1341.
456. Xiao J., Fu C., Zhang X., Zhu D., Chen W., Lu Y. Soluble monosodium urate, but not its crystal, induces toll like receptor 4-dependent immune activation in renal mesangial cells. *Mol Immunol.* 2015;66(2):310–318.
457. Xiao J., Zhang X.L., Fu C., Han R., Chen W., Lu Y. Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1 $\beta$  expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway. *Int J Mol Med.* 2015; 35(5):1347–1354.
458. Xu W., Huang Y., Li L., Sun Z., Shen Y., Xing J. Hyperuricemia induces hypertension through activation of renal epithelial sodium channel (ENaC). *Metabolism.* 2016;65(3):73–83.
459. Xu X., Hu J., Song N., Chen R., Zhang T., Ding X. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):27.
460. Yakoob M.Y. Vitamin D deficiency during pregnancy and the risk of preeclampsia. *J Pak Med Assoc.* 2011;61(8):827–828.
461. Yan D., Tu Y., Jiang F., Wang J., Zhang R., Sun X. Uric acid is independently associated with diabetic kidney disease: a cross-sectional study in a Chinese population. *PLoS ONE.* 2015;10(6): e0129797.
462. Yano H., Tamura Y., Kobayashi K., Tanemoto M., Uchida S. Uric acid transporter ABCG2 is increased in the intestine of the 5/6 nephrectomy rat model of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(1):50–55.
463. Yin H., Hou X., Tao T., Lv X., Zhang L., Duan W. Neurite outgrowth resistance to rho kinase inhibitors in PC12 Adh cell. *Cell Biology International.* 2015;39(5):563–576.
464. Yokoi Y., Kondo T., Okumura N., Shimokata K., Osugi S., Maeda K. Serum uric acid as a predictor of future hypertension: stratified analysis based on body mass index and age. *Prev Med.* 2016;9(90):201–206.
465. Yokokawa H., Fukuda H., Suzuki A., Fujibayashi K., Naito T., Uehara Y. Association between serum uric acid levels/hyperuricemia and hypertension among 85,286 japanese workers. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016; 18(1): 53–59.
466. Yoshitomi R., Fukui A., Nakayama M., Ura Y., Ikeda H., Oniki H. Sex differences in the association between serum uric acid levels and cardiac hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Hypertens Res.* 2014;37(3):246–252.

467. Yousefi M., Rahimi H., Barikbin B., Toossi P., Lotfi S., Hedayati M. Uric acid: a new antioxidant in patients with pemphigus vulgaris. *Indian J Dermatol.* 2011;56(3):278–281.
468. Yu K. H., Chen D. Y., Chen J. H., et al. Management of gout and hyperuricemia: multidisciplinary consensus in Taiwan. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2018; 21(4): 772–787.
469. Yu M., Ling K., Teng Y., Li Q., Mei F., Li Y. Serum uric acid is associated with increased risk of idiopathic venous thromboembolism in high HDL-C population: a case-control study. *Exp Ther Med.* 2016; 11(6): 2314–2320.
470. Yu M.A., Sánchez-Lozada L.G., Johnson R.J., Kang D.H. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens.* 2010;28(6):1234–1242.
471. Yu S., Yang H., Guo X., Zheng L., Sun Y. Hyperuricemia is independently associated with left ventricular hypertrophy in post-menopausal women but not in pre-menopausal women in rural Northeast China. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(9):736–741.
472. Yu T.Y., Jee J.H., Bae J.C., Jin S.M., Baek J.H., Lee M.K., Kim J.H. Serum uric acid: A strong and independent predictor of metabolic syndrome after adjusting for body composition. *Metabolism.* 2016;65: 432–440.
473. Yu X., Shi J., Jiang C., Xu J., You S., Cao Y. Association study of serum uric acid levels with clinical outcome and hemorrhagic transformation in stroke patients with rt-PA intravenous thrombolysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2015;95(29):2351–2354.
474. Yuan H., Yu C., Li X., Sun L., Zhu X., Zhao C. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4198–4207.
475. Yun Y., Yin H., Gao Z., et al. Intestinal tract is an important organ for lowering serum uric acid in rats. *PLoS One.* 2017;12(12): e0190194.
476. Zakharova I., Sokolova T., Vlasova Y., Bayunova L., Rychkova M., Avrova N.  $\alpha$ -Tocopherol at nanomolar concentration protects cortical neurons against oxidative stress. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017;18(1):216.
477. Zhang B., Duan M., Long B., Zhang B., Wang D., Zhang Y., Chen J., Huang X., Jiao Y., Zhu L., et al. Urate transport capacity of glucose transporter 9 and urate transporter 1 in cartilage chondrocytes. *Mol. Med. Rep.* 2019; 20: 1645–1654.
478. Zhang J., Diao B., Lin X., Xu J., Tang F. TLR2 and TLR4 mediate an activation of adipose tissue renin-angiotensin system induced by uric acid. *Biochimie.* 2019;162: 125–133.
479. Zhang M., Hutter G., Kahn S.A., Azad T.D., Gholamin S., Xu C.Y., Liu J., Achrol A.S., Richard C., Sommerkamp P., et al. Anti-CD47 Treatment Stimulates Phagocytosis of Glioblastoma by M1 and M2 Polarized Macrophages and Promotes M1 Polarized Macrophages in vivo. *PLoS ONE.* 2016;11: e0153550.
480. Zhang W., Iso H., Murakami Y., Miura K., Nagai M., Sugiyama D. Serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: EPOCH-JAPAN study. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(6):692–703.
481. Zhang X., Zhang J.H., Chen X.Y., Hu Q.H., Wang M.X., Jin R. Reactive oxygen species-induced TXNIP drives fructose-mediated hepatic inflammation and lipid accumulation through NLRP3 inflammasome activation. *Antioxid Redox Signal.* 2015;22(10):848–870.
482. Zhao J., Zheng D.Y., Yang J.M., Wang M., Zhang X.T., Sun L. Maternal serum uric acid concentration is associated with the expression of tumour necrosis factor- $\alpha$  and intercellular adhesion molecule-1 in patients with preeclampsia. *J Hum Hypertens.* 2016; 30(7): 456–462.



483. Zhou Y., Hu W., Chen P., et al. Ki67 is a biological marker of malignant risk of gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017; 96(34): e7911.
484. Zhou Y., Yang Y., Warr G., Bravo R. LPS down-regulates the expression of chemokine receptor CCR2 in mice and abolishes macrophage infiltration in acute inflammation. *J Leukoc Biol*. 1999; 65: 265–269.
485. Zhu L., Wang J., Wang Y., Jia L., Sun K., Wang H. Plasma uric acid as a prognostic marker in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2015; 31(10):1252–1258.
486. Zoccali C., Maio R., Mallamaci F., Sesti G., Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17: 466–1471.
487. Zurlo A., Veronese N., Giantin V., Maselli M., Zambon S., Maggi S. High serum uric acid levels increase the risk of metabolic syndrome in elderly women: the PROVA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016; 26(1): 27–35.

## LITERATURE

1. Avtandylov H.G. Medical morphometry. Moscow. Medicine; 1990: 384 p.
2. Baevsky R.M., Kirillov O.I., Kletskin S.Z. Mathematical analysis of heart rate changes during stress. Moscow. Science; 1984: 221 p.
3. Baevsky R.M., Ivanov H.G. Variability of the heart rhythm: theoretical aspects and opportunities for clinical application. Ultrasound and functional diagnostics. 2001; 3: 106-127.
4. Bazarnova M.A. Cytological examination of punctate spleen. Guide to practical classes in clinical laboratory diagnostics. K.: Higher school; 1988: 263-264.
5. Balanovsky V.P., Popovych I.L., Karpynets S.V. About the ambivalent-equilibrator nature of the influence of Naftusya medicinal water on the human body. ANU reports. Mat., prop., tech. science 1993; 3: 154-158.
6. Belousova O.I., Fedotova M.Y. Comparative data on changes in the number of lymphocytes of the spleen, goiter and bone marrow in the early stages after irradiation in a wide range of doses. Radiobiology-radiotherapy. 1968; 9(3): 309-313.
7. Bilas V.R., Popovych I.L. The role of microflora and organic substances of Naftusya water in its modulating effect on the neuroendocrine-immune complex and metabolism. Medical hydrology and rehabilitation. 2009; 7(1): 68-102.
8. Biloshitsky P.V. Temperature, information, water, anabiosis, immortality. Health and longevity. Kyiv; 2007: 46-47.
9. Harkavy L.H., Kvakina E.B., Kuzmenko T.S. Antistress reactions and activating therapy. Moscow. Imedis; 1998: 654 p.
10. Harkavy L.H., Kvakina E.B., Ukolova M.A. Adaptation reactions and resistance of the body. Rostov-on-Don. Rostov University Publishing House, 3rd ed.; 1990: 224 p.
11. Harkavy L.H., Romasyuk S.I., Barantsev F.G., Kuzmenko T.S., Otkydach S.A., Tattsov O.V., Barantseva L.P. Activation therapy in the sanatorium-resort stage of rehabilitation of patients with internal organ diseases. Sochi; 2000: 94 p.
12. Gozhenko A.I. Theory of disease. Odesa. Phoenix; 2018: 236 p.
13. Gozhenko A.I. Dysregulation as the basis of the pathophysiology of homeostasis. Clinical and experimental pathology. 2004; 3 (2): 191-193.
14. Gozhenko A.I. Functional-metabolic continuum. The National Academy of Sciences of Ukraine. 2016; 22(1): 3-8.
15. Gozhenko A.I., Korda M.M., Popadynets O.O., Popovych I.L. Entropy, harmony, synchronization and their neuro-endocrine-immune correlates. Odesa. Phoenix; 2021: 232 p.
16. Horyachkovsky A.M. Clinical biochemistry. Odesa: Astroprint; 1998: 608 p.
17. Datsko O.R., Bubnyak A.B., Ivasivka S.V. The organic component of Naftusya mineral water. Development of an idea about its composition and origin. Medical hydrology and rehabilitation. 2008; 6(1): 168-174.
18. Ivasivka S.V., Popovych I.L., Aksentyuchuk B.I., Flunt I.S. Physiological activity of uric acid and its role in the mechanism of action of Naftusya water. K. Computer Press; 2004: 163 p.
19. Lapovets L.Y., Lutsik B.D. Laboratory immunology. Kyiv. 2004. 173 p.
20. Perederiy V.G., Zemskov A.M., Bychkova N.G., Zemskov V.M. Immune status, principles of its evaluation and correction of immune disorders. K. Health; 1995: 211 p.
21. Popovych I.L. Informational effects of Naftusya bioactive water in rats: modulation of entropy, reversal of desynchronizing and limitation of disharmonizing effect of water-immersion stress on informational components of the neuro-endocrine-immune system and metabolism, which correlates with a gastroprotective effect. Medical hydrology and rehabilitation. 2007; 5(3): 50-70.
22. I.L. Popovych Concept of neuro-endocrine-immune complex. Medical hydrology and rehabilitation. 2009; 7(2): 9-18.
23. I.L. Popovych Stress-limiting adaptogenic mechanism of biological and therapeutic activity of Naftusya water. Kyiv. Computer press; 2011: 300 c.

24. Popovich I.L., Flunt I.S., Alekseev O.I. etc. Sanogenetic principles of rehabilitation at the Truskavets resort of urological patients of the Chernobyl contingent. Kyiv. Computer press; 2003: 192 p.
25. Popovich I.L., Flunt I.S., Nischeta I.V., Loboda M.V., Aksentiychuk B.I., Pryima B.G., Tserkovnyuk R.G. General adaptation reactions and resistance of the organism of liquidators of the Chernobyl accident. Kyiv. Computer press; 2000: 117 p.
26. Portnychenko A.G. Ukrainian balneology: scientific trends of the last decade (scientometric analysis). *Medical hydrology and rehabilitation*. 2015; 13(4): 41-52.
27. Smaglyi V.S., Gozhenko A.I., Badyuk N.S., Popovych I.L. Variants of uric acid metabolism and their immune and microbial accompaniments in patients with complex neuro-endocrine-immune dysfunction. In: VIII National Congress of Pathophysiologists of Ukraine "Pathological Physiology - Health Care of Ukraine" (Odesa, May 13-15, 2020). Odesa; 2020: 314-315.
28. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Istamov K.I. Ecological immunology. Moscow. INWARD; 1995: 219 p.
29. Khmelevsky Yu.V., Usatenko O.K. Basic biochemical constants of a person in normal and pathological conditions. Kyiv. Health; 1987: 160 p.
30. Efromimson V.P. Some biological factors of mental activity. *VIET*. 1987; 4: 74-84.
31. Yushkovska O.H. The use of information theory to study the adaptive reactions of athletes' bodies. *Medical rehabilitation Spa therapy Physiotherapy*. 2001; 1 (25): 40-43.
32. Abdel Aziz N., Tallima H., Hafez E.A., El Ridi R. Papain-based vaccination modulates *Schistosoma mansoni* infection-induced cytokine signals. *Scand J Immunol*. 2016;83(2):128–138.
33. Ahbap E., Sakaci T., Kara E., Sahutoglu T., Koc Y., Basturk T. Serum uric acid levels and inflammatory markers with respect to dipping status: a retrospective analysis of hypertensive patients with or without chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(6):555–563.
34. Akbar S.R., Long D.M., Hussain K., Alhajhusain A., Ahmed U.S., Iqbal H.I. Hyperuricemia: an early marker for severity of illness in sepsis. *Int J Nephrol*. 2015; 301021.
35. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; american heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–1645.
36. Aldenderfer M.S., Blashfield R.K. Cluster analysis (Second printing, 1985) [transl. from English in Russian]. In: Factor, Discriminant and Cluster Analysis. Moscow. Finance and Statistics; 1989: 139-214.
37. Alvarez-Lario B., Macarrón-Vicente J. Is there anything good in uric acid? *QJM*. 2011;104(12):1015–1024.]
38. Alvarez-Lario B., Macarron-Vicente J. Uric acid and evolution. *Rheumatology*. 2010;49(11):2010–2015.
39. Amaral F.A., Costa V.V., Tavares L.D., Sachs D., Coelho F.M., Fagundes C.T. NLRP3 inflammasome-mediated neutrophil recruitment and hypernociception depend on leukotriene B(4) in a murine model of gout. *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):474–484.
40. Amaral K.B., Silva T.P., Malta K.K., Carmo L.A.S., Dias F.F., Almeida M.R. Natural *Schistosoma mansoni* infection in the wild reservoir *Nectomys squamipes* leads to excessive lipid droplet accumulation in hepatocytes in the absence of liver functional impairment. *Plos One*. 2016;11(11):e0166979.
41. Amaral L.M., Cunningham M.W., Jr, Cornelius D.C., LaMarca B. Preeclampsia: long-term consequences for vascular health. *Vasc Health Risk Manage*. 2015; 11: 403–415.
42. Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E., Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(11):6858–6862.
43. Amsellem V., Abid S., Poupel L., Parpaleix A., Rodero M., Gary-Bobo G., Latiri M., Dubois-Rande J.L., Lipskaia L., Combadiere C., et al. Roles for the CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2

- Chemokine Systems in Hypoxic Pulmonary Hypertension. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2017; 56:597–608.
44. Ando K., Takahashi H., Watanabe T., Daidoji H., Otaki Y., Nishiyama S. Impact of serum uric acid levels on coronary plaque stability evaluated using integrated backscatter intravascular ultrasound in patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(8):932–939.
  45. Andreadou E., Nikolaou C., Gournaras F., Rentzos M., Boufidou F., Tsoutsou A. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: their relationship to treatment and disease duration. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(9):724–728.
  46. Annanmaki T., Muuronen A., Murros K. Low plasma uric acid level in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(8):1133–1137.
  47. Anthony R.M., Rutitzky L.I., Urban J.F., Jr., Stadecker M.J., Gause W.C. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(12):975–987. Review.
  48. Anzai N., Ichida K., Jutabha P., Kimura T., Babu E., Jin C.J. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem.* 2008;283(40):26834–26838.
  49. Apasov S, Chen JF, Smith P, Sitkovsky M. A2A receptor dependent and A2A receptor independent effects of extracellular adenosine on murine thymocytes in the condition of adenosine deaminase deficiency. *Blood.* 2000; 95(12): 3859-3867.
  50. Araya J., Rodrigo R., Videla L.A., Thielemann L., Orellana M., Pettinelli P. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n - 6/n - 3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2004;106(6):635–643.
  51. Aribas A., Kayrak M., Ulucan S., Keser A., Demir K., Alibasic H. The relationship between uric acid and erectile dysfunction in hypertensive subjects. *Blood Press.* 2014;23: 370–376.
  52. Arvola L, Bertelsen G, Hassaf D, Ytrehus K. Positive inotropic and sustained anti-beta-adrenergic effect of diadenosine pentaphosphate in human and guinea pig hearts. Role of dinucleotide receptors and adenosine receptors. *Acta Physiol Scand.* 2004;182(3):277-285.
  53. Arnold I.C., Mathisen S., Schulthess J., Danne C., Hegazy A.N., Powrie F. CD11c(+) monocyte/macrophages promote chronic *Helicobacter hepaticus*-induced intestinal inflammation through the production of IL-23. *Mucosal Immunol.* 2016; 9:352–363.
  54. Auerbach A. Dose-Response Analysis When There Is a Correlation between Affinity and Efficacy. *Mol. Pharmacol.* 2016; 89:297–302.
  55. Babio N., Martínez-González M.A., Estruch R., Wärnberg J., Recondo J., Ortega-Calvo M. Associations between serum uric acid concentrations and metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(2):173–180.
  56. Bakhtiari S., Toosi P., Samadi S., Bakhshi M. Assessment of uric acid level in the saliva of patients with oral lichen planus. *Med Princ Pract.* 2017;26(1):57–60.
  57. Barabé F, Gilbert C, Liao N, Bourgoin SG, Naccache PH. Crystal-induced neutrophil activation VI. Involvement of FcγRIIIB (CD16) and CD11b in response to inflammatory microcrystals. *FASEB J.* 1998;12(2):209-220. doi:10.1096/fasebj.12.2.209
  58. Barakat R., Abou El-Ela N.E., Sharaf S., El Sagheer O., Selim S., Tallima H. Efficacy and safety of arachidonic acid for treatment of school-age children in *Schistosoma mansoni* high-endemic regions. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92(4):797–804.
  59. Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014;26: 186–191.
  60. Barikbin B., Yousefi M., Rahimi H., Hedayati M., Razavi S.M., Lotfi S. Antioxidant status in patients with lichen planus. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(8):851–854.
  61. Bartáková V., Kuricová K., Pácal L., Nová Z., Dvořáková V., Švrčková M. Hyperuricemia contributes to the faster progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2016;30(7):1300–1307.
  62. Barylyak L.G., Malyuchkova R.V., Tolstanov O.B., Tymochko O.B., Hryvna R.F., Uhryn M.R. Comparative estimation of informativeness of leukocytary index of adaptation by Garkavi and by Popovych. *Medical Hydrology and Rehabilitation.* 2013; 11(1): 5-20.

63. Basseville A., Bates S. Gout, genetics and ABC transporters. *F1000 Biology Reports*. 2011;3:23.
64. Beck L.H. Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int*. 1986;30(2):280–287.
65. Becker B.F. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radical Biol Med*. 1993;14(6):615–631.
66. Bellomo G., Venanzi S., Verdura C., Saronio P., Esposito A., Timio M. Association of uric acid with changes in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(2):264–272.
67. Berntson GG, Bigger JT jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufman PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, Van der Molen MW. Heart Rate Variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997; 34: 623-648.
68. Bianco C. Population of lymphocytes bearing a membrane receptor for antigen-antibody complex. *J Exp Med*. 1970; 134(4): 702-720.
69. Bjorkander S., Heidari-Hamedani G., Bremme K., Gunnarsson I., Holmlund U. Peripheral monocyte expression of the chemokine receptors CCR2, CCR5 and CXCR3 is altered at parturition in healthy women and in women with systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Immunol*. 2013;77: 200–212.
70. Birch RE, Rosenthal AK, Polmer SH. Pharmacological modification of immunoregulatory T lymphocytes. II. Modulation of T lymphocyte cell surface characteristics. *Clin Exp Immunol*. 1982; 48(1): 231-238.
71. Bjornstad P., Lanaspá M.A., Ishimoto T., Kosugi T., Kume S., Jalal D. Fructose and uric acid in diabetic nephropathy. *Diabetology*. 2015;58(9):1993–2002.
72. Bjornstad P., Maahs D.M., Johnson R.J., Rewers M., Snell-Bergeon J.K. Estimated insulin sensitivity predicts regression of albuminuria in Type 1 diabetes. *Diabetes Med*. 2015;32(2):257–261.
73. Bjornstad P., Roncal C., Milagres T., Pyle L., Lanaspá M.A., Bishop F.K. Hyperfiltration and uricosuria in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Nephrol*. 2016;(5):787–793.
74. Bjornstad P., Snell-Bergeon J.K., McFann K., Wadwa R.P., Rewers M., Rivard C.J. Serum uric acid and insulin sensitivity in adolescents and adults with and without type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28(3):298–304.
75. Bobulescu I.A., Moe O.W. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19(6):358–371.
76. Bocarsly M.E., Powell E.S., Avena N.M., Hoebel B.G. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;97: 101–106.
77. Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signaling. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(7):407–420.
78. Bruno C.M., Pricoco G., Cantone D., Elisa Marino E., Bruno F. Tubular handling of uric acid and factors influencing its renal excretion: a short review. *EMJ Nephrol*. 2016;4(1):92–97.
79. Busso N., Ea H.K. The mechanisms of inflammation in gout and pseudogout (CPP-induced arthritis) *Rheumatismo*. 2012;63(4):230–237.
80. Busso N., So A. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):206.
81. Busso N., So A. Microcrystals as DAMPs and their role in joint inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(7):1154–1160.
82. Cammalleri L., Malaguarnera M. Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumor lysis syndrome and in gout. *International Journal of Medical Sciences*. 2007;4(2):83–93. doi: 10.7150/ijms.4.83.
83. Champion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med*. 1987; 82:421.
84. Carito V., Ceccanti M., Tarani L., Ferraguti G., Chaldakov G. N., Fiore M. Neurotrophins' modulation by olive polyphenols. *Current Medicinal Chemistry*. 2016;23(28):3189–3197.

85. Carvalho LAC, Lopes JPPB, Kaihami GH, Silva RP, Bruni-Cordoso A, Baldini RL, Meotti FC. Uric acid disrupts hypochlorous acid production and bactericidal activity of HL-60 cells. *Redox Biology*. 2018; 16: 179-188.
86. Chakraborti G., Biswas R., Chakraborti S., Sen P.K. Altered serum uric acid level in lichen planus patients. *Indian J Dermatol*. 2014;59(6):558–561.
87. Chang B.S. Ancient insights into uric acid metabolism in primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(10):3657–3658.
88. Chaudhary K., Malhotra K., Sowers J., Aroor A. Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med*. 2013;3(3):208–220.
89. Chen CJ, Shi Y, Hearn A, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2262-2271.
90. Chen H., Cao G., Chen D. Q., et al. Metabolomics insights into activated redox signaling and lipid metabolism dysfunction in chronic kidney disease progression. *Redox Biology*. 2016; 10:168–178.
91. Chen Y., Xu B., Sun W., Sun J., Wang T., Xu Y. Impact of the serum uric acid level on subclinical atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(8):823–832.
92. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., Pillinger M.H., Choi H.K. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71:991–999.
93. Cheung K.J., Tzamei I., Pissios P., Rovira I., Gavrilova O., Ohtsubo T. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPAR $\gamma$  activity. *Cell Metab*. 2007; 5:115–128.
94. Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Harrison A.M., Erickson S.B. Admission hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin Kidney J*. 2016;9(1):51–56.
95. Chiquete E., Ruiz-Sandoval J.L., Murillo-Bonilla L.M., Arauz A., Orozco-Valera D.R., Ochoa-Guzmán A. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):168–174.
96. Cho J., Kim C., Kang D.R., Park J. Hyperuricemia and uncontrolled hypertension in treated hypertensive patients: K-MetS study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(28): e4177.
97. Choi H.K., Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 2007;116(8):894–900.
98. Choi H.K., Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007;120(5):442–447.
99. Choi Y.J., Shin H.S., Choi H.S., Park J.W., Jo I., Oh E.S. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. *Lab Invest*. 2014;94(10):1114–1125.
100. Chou Y.C., Kuan J.C., Yang T., Chou W.Y., Hsieh P.C., Bai C.H. Elevated uric acid level as a significant predictor of chronic kidney disease: a cohort study with repeated measurements. *J Nephrol*. 2015;28(4):457–462.
101. Cicerchi C., Li N., Kratzer J., Garcia G., Roncal-Jimenez C.A., Tanabe K. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids *FASEB J*. 2014;(8):3339–3350.
102. Cicero A., Rosticci M., Tartagni E., Parini A., Grandi E., D'Addato S. Serum uric acid level, but not renal function or arterial stiffness, is associated to worse blood pressure control in general practice : data from the brisighella heart study. *J Hypertens*. 2015;33(Suppl 1):e22.
103. Cicero A.F., Rosticci M., Fogacci F., Grandi E., D'Addato S., Borghi C. High serum uric acid is associated with poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *Eur J Intern Med*. 2017;37: 38–42.
104. Cinel I, Gür S. Direct inotropic effects of propofol and adenosine on rat atrial muscle: possible mechanisms. *Pharmacol Res*. 2000;42(2):123-128.

105. Clarson L.E., Chandratre P., Hider S.L., Belcher J., Heneghan C., Roddy E. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(3):335–343.
106. Cléménçon B., Lüscher B.P., Fine M., Baumann M.U., Surbek D.V., Bonny O. Expression, purification, and structural insights for the human uric acid transporter, GLUT9, using the *Xenopus laevis* oocytes system. *PLoS ONE.* 2014;9(10):e108852.
107. Cleophas M. C., Joosten L. A., Stamp L. K., Dalbeth N., Woodward O. M., Merriman T. R. ABCG2 polymorphisms in gout: insights into disease susceptibility and treatment approaches. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* 2017; 10:129–142.
108. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F, et al. Prevalence of hyperuricemia and relationship of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC public health.* 2004; 4:9.
109. Convento M.S., Pessoa E., Dalboni M.A., Borges F.T., Schor N. Pro-inflammatory and oxidative effects of noncrystalline uric acid in human mesangial cells: contribution to hyperuricemic glomerular damage. *Urol Res.* 2011;39(1):21–27.
110. Cristóbal-García M., García-Arroyo F.E., Tapia E., Osorio H., Arellano-Buendía A.S., Madero M. Renal oxidative stress induced by long-term hyperuricemia alters mitochondrial function and maintains systemic hypertension. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 535686.
111. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999;131(1):7–13.
112. Dalbeth N., Merriman T. Crystal ball gazing: new therapeutic targets for hyperuricemia and gout. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(3):222–226.
113. De Cosmo S., Viazzi F., Pacilli A., Giorda C., Ceriello A., Gentile S. Serum uric acid and risk of CKD in Type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(11):1921–1929.
114. De Duve C, Wattiaux R. Functions of lysosomes. *Annu Rev Physiol.* 1966; 28:435–492.
115. De Vera M., Rahman M.M., Rankin J., Kopec J., Gao X., Choi H. Gout and the risk of Parkinson's disease: a cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov 15;59(11):1549–1554.
116. Deci M.B., Ferguson S.W., Scatigno S.L., Nguyen J. Modulating Macrophage Polarization through CCR2 Inhibition and Multivalent Engagement. *Mol. Pharm.* 2018; 15:2721–2731.
117. Dehghan A., van Hoek M., Sijbrands E.J., Hofman A., Witteman J.C. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(2):361–362.]
118. Denoble A.E., Huffman K.M., Stabler T.V., Kelly S.J., Hershfield M.S., McDaniel G.E. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(5):2088–2093.
119. Desaulniers P, Fernandes M, Gilbert C, Bourgoin SG, Naccache PH. Crystal-induced neutrophil activation. VII. Involvement of Syk in the responses to monosodium urate crystals. *J Leukoc Biol.* 2001;70(4):659-668.
120. Desaulniers P., Marois S., Paré G., Popa-Nita O., Gilbert C., Naccache P.H. Characterization of an activation factor released from human neutrophils after stimulation by triclinic monosodium urate crystals. *J Rheumatol.* 2006;33(5):928–938.
121. DiBianco J.M., Jarrett T.W., Mufarrij P. Metabolic syndrome and nephrolithiasis risk: should the medical management of nephrolithiasis include the treatment of metabolic syndrome? *Rev. Urol.* 2015;17(3):117–128.
122. Doehner W., Jankowska E.A., Springer J., Lainscak M., Anker S.D. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure – emerging data and therapeutic implications. *Int J Cardiol.* 2016;15(213):15–19.
123. Dogan M., Uz O., Aparci M., Atalay M. Confounders of uric acid level for assessing cardiovascular outcomes. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(2):197–198.
124. Döring A., Gieger C., Mehta D., Gohlke H., Prokisch H., Coassin S. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet.* 2008;40(4):430–436.
125. Douglas SD, Quie PG. Investigation of Phagocytes in Disease. Churchill; 1981: 110 p.

126. Drulović J., Dujmović I., Stojsavljević N., Mesaros S., Andjelković S., Miljković D. Uric acid levels in sera from patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2001;248(2):121–126.
127. Eisen A., Benderly M., Goldbourt U., Haim M. Is serum uric acid level an independent predictor of heart failure among patients with coronary artery disease? *Clin Cardiol.* 2013;36(2):110–116.
128. Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminum adjuvants. *Nature.* 2008;453(7198): 1122-1126.
129. Ejaz A.A., Alquadan K.F., Dass B., Shimada M., Kanbay M., Johnson R.J. Effects of serum uric acid on estimated GFR in cardiac surgery patients: a pilot study. *Am J Nephrol.* 2015;42(6):402–409.
130. Ejaz A.A., Mu W., Kang D.H., Roncal C., Sautin Y.Y., Henderson G. Could uric acid have a role in acute renal failure? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(1):16–21.
131. Ekici B., Kütük U., Alhan A., Töre H.F. The relationship between serum uric acid levels and angiographic severity of coronary heart disease. *Kardiol Pol.* 2015;73(7):533–538.
132. El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res.* 2017;8(5):487-493.
133. El Ridi R., Aboueldahab M., Tallima H., Salah M., Mahana N., Fawzi S. In vitro and in vivo activities of arachidonic acid against *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma haematobium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(8):3383–3389.
134. El Ridi R., Tallima H. Vaccine-induced protection against murine schistosomiasis mansoni with larval excretory-secretory antigens and papain or type-2 cytokines. *J Parasitol.* 2013;99(2):194–202.
135. El Ridi R., Tallima H., Dalton J.P., Donnelly S. Induction of protective immune responses against schistosomiasis using functionally active cysteine peptidases. *Front Genet.* 2014; 5:19 a.m.
136. El Ridi R., Tallima H., Migliardo F. Biochemical and biophysical methodologies open the road for effective schistosomiasis therapy and vaccination. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1861(1 Pt B):3613–3620.
137. El Ridi R., Tallima H., Salah M., Aboueldahab M., Fahmy O.M., Al-Halbosiy M.F. Efficacy and mechanism of action of arachidonic acid in the treatment of hamsters infected with *Schistosoma mansoni* or *Schistosoma haematobium*. *Int J Antimicrobial Agents.* 2012;39(3):232–239.
138. El Ridi R., Tallima H., Selim S., Donnelly S., Cotton S., Gonzales Santana B. Cysteine peptidases as schistosomiasis vaccines with inbuilt adjuvant activity. *PLoS One.* 2014;9(1): e85401.
139. Elmas O., Elmas O., Aliciguzel Y., Simsek T. The relationship between hypertension and plasma allantoin, uric acid, xanthine oxidase activity and nitrite, and their predictive capacity in severe preeclampsia. *J Obstet Gynecol.* 2016;36(1):34–38.
140. Enomoto A., Kimura H., Chairoungdua A., Shigeta Y., Jutabha P., Cha S.H. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* 2002;417(6887):447–452.
141. Erdogan D., Gullu H., Caliskan M., Yildirim E., Bilgi M., Ulus T. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract.* 2005;59(11):1276–1282.
142. Erdogan D., Tayyar S., Ali Uysal B.A., Icli A., Karabacak M., Ozaydin M. Effects of allopurinol on coronary microvascular and left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2012; 28: 721–727.
143. Erkmén Uyar M., Sezer S., Bal Z., Guliyev O., Tural E., Kulah E. Post-transplant Hyperuricemia as a Cardiovascular Risk Factor. *Transplant Proc.* 2015;47(4):1146–1151.
144. Facchini F.1., Chen Y.D., Hollenbeck C.B., Reaven G.M. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA.* 1992;266(21):3008–3011.
145. Fajda OI, Hrinchenko BV, Snihur OV, Barylyak LG, Zukow W. What Kerdoe's Vegetative Index really reflects? *Journal of Education, Health and Sport.* 2015; 5(12): 279-288.



146. Fajda OI, Drach OV, Barylyak LG, Zukow W. Relationships between Ca/K plasma ratio and parameters of Heart Rate Variability in patients with diathesis urica. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(1): 295-301.
147. Fang P., Li X., Luo J.J., Wang H., Yang X.F. A double-edged sword: uric acid and neurological disorders. *Brain Disord Ther*. 2013;2(2):109.
148. Feig D.I., Johnson R.J. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003; 42:247–252.
149. Fessel W.J. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med*. 1979; 67:74.
150. Ficociello L.H., Rosolowsky E.T., Niewczas M.A., Maselli N.J., Weinberg J.M., Aschengrau A. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1337–1343.
151. Fiddis RW, Vlachos N, Calvert PD. Studies of urate crystallization in relation to gout. *Ann Rheum Dis*. 1983;42 Suppl 1(Suppl 1):12-15.
152. Fields TR, Abramson SB, Weissmann G, Kaplan AP, Ghebrehiwet B. Activation of the alternative pathway of complement by monosodium urate crystals. *Clin Immunol Immunopathol*. 1983;26(2):249-257.
153. Franchi L., Eigenbrod T., Muñoz-Planillo R., Nuñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol*. 2009;10(3):241–247.
154. Freitas H.S., Anê G.F., Melo K.F., Okamoto M.M., Oliveira-Souza M., Bordin S. Na(+)-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity. *Endocrinology*. 2008;149(2):717–724.
155. Gaipov A., Solak Y., Turkmen K., Toker A., Baysal A.N., Cicekler H. Serum uric acid may predict development of progressive acute kidney injury after open heart surgery. *Ren Fail*. 2015;37(1):96–102.
156. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S. A., et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*. 2018;25(3):486–541.
157. Gao L, Jiang Y, Wang Y, Qu X, Li L, Lou X, Wang Y, Guo W, Liu Y. Male asymptomatic hyperuricemia patients display a lower number of NKG2D+ NK cells before and after a low-purine diet. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(50): e13668.
158. Geraci G., Mulè G., Mogavero M., Geraci C., Nardi E., Cottone S. Association between uric acid and renal hemodynamics: pathophysiological implications for renal damage in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18(10):1007–1014.
159. Gerryng Z., Pearson J.F., Morrin H.R., Robinson B.A., Harris G.C., Walker L.C. Phosphohistone H3 outperforms Ki67 as a marker of outcome for breast cancer patients. *Histopathology*. 2015;67(4):538–547.
160. Gertler M.M., Garn S.M., Levine S.A. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 1951;34(6):1421–1431.
161. Ghaemi-Oskouie F, Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(2):160-166.
162. Giallauria F., Predotti P., Casciello A., Grieco A., Russo A., Viggiano A. Serum uric acid is associated with non-dipping circadian pattern in young patients (30–40 years old) with newly diagnosed essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(2):233–237.
163. Gille C., Spring B., Tewes L., Poets C.F., Orlikowsky T. A new method to quantify phagocytosis and intracellular degradation using green fluorescent protein-labeled *Escherichia coli*: Comparison of cord blood macrophages and peripheral blood macrophages of healthy adults. *Cytom. A*. 2006; 69:152–154.
164. Givertz M.M., Anstrom K.J., Redfield M.M., Deswal A., Haddad H., Butler J. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study. *Circulation*. 2015;131(20):1763–1771.

165. Glantzounis G.K., Tsimoyiannis E.C., Kappas A.M., Galaris D.A. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2005;11(32):4145–4151.
166. Gold M.J., Hiebert P.R., Park H.Y., Stefanowicz D., Le A., Starkey M.R. Mucosal production of uric acid by airway epithelial cells contributes to particulate matter-induced allergic sensitization. *Mucosal Immunol.* 2016;9(3):809–820.
167. Góth L. The rasburicase therapy may cause hydrogen peroxide shock. *Orvosi Hetilap.* 2008;149(34):1587–1590.
168. Gozhenko AI, Smaglyi SS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Popovych IL. Functional relationships between parameters of uric acid exchange and immunity in female rats. *Actual problems of transport medicine.* 2019; 4 (54): 123–131.
169. Gozhenko AI, Smaglyi SS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Popovych IL. Features of immune status in different states of uric acid metabolism in female rats. *Journal of Education, Health and Sport.* 2019; 9(12): 167-180.
170. Gozhenko AI, Smaglyi SS, Korda IV, Zukow W, Popovych IL. Cluster analysis of uric acid exchange parameters in female rats. *Journal of Education, Health and Sport.* 2019; 9(11): 277-286.
171. Gozhenko AI, Smaglyi VS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Popovych IL. relationships between parameters of uric acid exchange and immunity as well as microbiota in patients with neuroendocrine-immune complex dysfunction. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020; 10(1): 165-175.
172. Gozhenko AI, Smaglyi VS, Korda IV, Badiuk NS, Zukow W, Popovych IL. Functional relationships between parameters of uric acid exchange and immunity in female rats. In: *Rehabilitation Medicine and Health-Resort Institutions Development. Proceedings of the 19th International Applied Research Conference (Kyiv, December 11-12, 2019).* Edited by O. Gozhenko, W. Zukow. Toruń, Kyiv. 2019: 23-24.
173. Gozhenko AI, Sydoruk NO, Babelyuk VYe, Dubkova GI, Flyunt VR, Hubyts'kyi VYo, Zukow W, Barylyak LG, Popovych IL. Modulating effects of bioactive water Naftussya from layers Truskavets' and Pomyarky on some metabolic and biophysical parameters in humans with dysfunction of neuro-endocrine-immune complex. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016; 6(12): 826-842.
174. Gozhenko AI, Zukow W, Polovynko IS, Zajats LM, Yanchij RI, Portnichenko VI, Popovych IL. Individual Immune Responses to Chronic Stress and their Neuro-Endocrine Accompaniment. *RSW. UMK. Radom. Torun;* 2019: 200 p.
175. Grebe A., Hoss F., Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2018; 122:1722–1740.
176. Greenberg K., McAdams-DeMarco MA, Köttgen A., Appel L.J., Coresh J., Grams ME. Plasma urate and risk of a hospital stay with AKI: the atherosclerosis risk in communityitis study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(5):776–783.
177. Gutman A. B. Significance of uric acid as a nitrogenous waste in vertebrate evolution. *Arthritis & Rheumatism.* 1965;8(4):614–626.
178. Gwang H.B., Yang J.H., Park T.K., Song Y.B., Hahn J.Y., Choi J.H., Lee J.H., Lee S.H., Gwon H.C., Choi S.H. Uric acid level has a U-shaped association with clinical outcomes in patients with vasospastic angina. *J Korean Med Sci.* 2017; 32(8): 1275-1280/
179. Haig A. J, Churchill A. Uric acid as a factor in the causation of disease. London. 1897.
180. Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM. Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. *Am J Med.* 1967; 42:27.
181. Hammad H., Lambrecht B.N. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity.* 2015;43(1):29–40.
182. Hara K., Iijima K., Elias M.K., Seno S., Tojima I., Kobayashi T. Airway uric acid is a sensor of inhaled proteaseallergens and initiates type 2 immune responses in respiratory mucosa. *J Immunol.* 2014;192(9):4032–4042.

183. Harada K., Ohira S., Isse K., Ozaki S., Zen Y., Sato Y., Nakanuma Y. Lipopolysaccharide activates nuclear factor-kappaB through toll-like receptors and related molecules in cultured biliary epithelial cells. *Lab. Investig.* 2003; 83:1657–1667.
184. Harambat J., Dubourg L., Ranchin B., Hadj-Aïssa A., Fargue S., Rivet C. Hyperuricemia after liver transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2008;12(8):847–853.
185. Haryono A., Nugrahaningsih D.A.A., Sari D.C.R., Romi M.M., Arfian N. Reduction of Serum Uric Acid Associated with Attenuation of Renal Injury, Inflammation and Macrophages M1/M2 Ratio in Hyperuricemic Mice Model. *Kobe. J. Med. Sci.* 2018;64: E107–E114.
186. He Y., Franchi L., Nunez G. TLR agonists stimulate Nlrp3-dependent IL-1beta production independently of the purinergic P2X7 receptor in dendritic cells and in vivo. *J. Immunol.* 2013;190: 334–339.
187. Hediger M.A., Johnson R.J., Miyazaki H., Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology.* 2005;20: 125–133.
188. Heesen M., Renckens R., de Vos A.F., Kunz D., van der Poll T. Human endotoxemia induces down-regulation of monocyte CC chemokine receptor 2. *Clin. Vaccine. Immunol.* 2006;13: 156–159.
189. Henaut L, Candellier A, Boudot S, Grissi M, Mentaverri R, Choukroun G, Brazier M, Kamel S, Massy ZA. New insights into the roles of monocytes/macrophages in cardiovascular calcification associated with chronic kidney disease. *Toxins (Basel).* 2019; 11(9): 529.
190. Hjortnaes J., Algra A., Olijhoek J., Huisman M., Jacobs J., van der Graaf Y. Serum uric acid levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome. *J Rheumatol.* 2007;34(9):1882–1887.
191. Hoffman HM, Scott P, Mueller JL, et al. Role of the leucine-rich repeat domain of cryopyrin/NALP3 in monosodium urate crystal-induced inflammation in mice. *Arthritis Rheum.* 2010;62(7):2170-2179.
192. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N., Jungner I., Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein Mortality RISK study (AMORIS) *J Intern Med.* 2009;266(6):558–570.
193. Hooper D.C., Spitsin S., Kean R.B., Champion J.M., Dickson G.M., Chaudhry I. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(2):675–680.
194. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol.* 2008;9(8):847-856.
195. Hoskin D.W., Mader J.S., Furlong S.J., Conrad D.M., Blay J. Inhibition of T cell and NK cell function by adenosine and its contribution to immune evasion by tumor cells (Review). *Int J Oncol.* 2008; 32(3): 527-535.
196. Hosomi A., Nakanishi T., Fujita T., Tamai I. Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2. *PLoS One.* 2012;7(2): e30456.
197. Hovind P., Rossing P., Tarnow L., Johnson R.J., Parving H.H. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes.* 2009;58(7):1668–1671.
198. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of ESC and NASPE. *Circulation.* 1996; 93(5): 1043-1065.
199. Huang H., Huang B., Li Y., Huang Y., Li J., Yao H. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):15–24.
200. Huang S, Apasov S, Koshiba M, Sitkovski M. Role of A2A extracellular adenosine receptor mediated signaling in adenosine mediated inhibition of T-cell activation and expansion. *Blood.* 1997; 90(4): 1600-1610.
201. Huang W.M., Hsu P.F., Cheng H.M., Lu D.Y., Cheng Y.L., Guo C.Y. Determinants and prognostic impact of hyperuricemia in hospitalization for acute heart failure. *Circ J.* 2016;80(2):404–410.

202. Huls M., Brown C.D., Windass A.S., Sayer R., van den Heuvel J.J., Heemskerk S. The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane. *Kidney Int.* 2008;73(2):220–225.
203. Hyndman D., Liu S., Miner J.N. Urate handling in the human body. *Current Rheumatology Reports.* 2016;18(6):34.
204. Iso T., Kurabayashi M. Extremely low levels of serum uric acid are associated with endothelial dysfunction in humans. *Circ J.* 2015;79(5):978–980.
205. Iwata H, Nishio S, Yokoyama M, Matsumoto A, Takeuchi M. Solubility of uric acid and supersaturation of monosodium urate: why is uric acid so highly soluble in urine? *J Urol.* 1989 Oct;142(4):1095-8.
206. Jalal D.I. Hyperuricemia, the kidneys, and the spectrum of associated diseases: a narrative review. *Curr Med Res Opin.* 2016;26: 1–7.
207. Jalal D.I., Rivard C.J., Johnson R.J., Maahs D.M., McFann K., Rewers M. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):1865–1869.
208. Jayashankar C.A., Andrews H.P., Vijayasarathi Pinnelli V.B., Shashidharan B., Nithin Kumar H.N., Vemulapalli S. Serum uric acid and low-density lipoprotein cholesterol levels are independent predictors of coronary artery disease in Asian Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *J Nat Sci Biol Med.* 2016;7(2):161–165.
209. Jeong J.H., Jung J.H., Lee J.S., Oh J.S., Kim Y.G., Lee C.K., Yoo B., Hong S. Prominent Inflammatory Features of Monocytes/Macrophages in Acute Calcium Pyrophosphate Crystal Arthritis: A Comparison with Acute Gouty Arthritis. *Immune Netw.* 2019;19: e21.
210. Jia L., Xing J., Ding Y., Shen Y., Shi X., Ren W., Wan M., Guo J., Zheng S., Liu Y., et al. Hyperuricemia causes pancreatic beta-cell death and dysfunction through NF-kappaB signaling pathway. *PLoS ONE.* 2013;8: e78284.
211. Johnson R. J., Tittle S., Cade J. R., Rideout B. A., Oliver W. J. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Seminars in Nephrology.* 2005;25(1):3–8.
212. Johnson R.J., Merriman T., Lanasa M.A. Causal or noncausal relationship of uric acid with diabetes. *Diabetes.* 2015;64(8):2720–2722.
213. Johnson R.J., Nakagawa T., Jalal D., Sánchez-Lozada L.G., Kang D.H., Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(9):2221–2228.
214. Johnson R.J., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L.G., Shafiu M., Sundaram S., Le M. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62(10):3307–3315.
215. Johnson R.J., Segal M.S., Srinivas T., Ejaz A., Mu W., Roncal C. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):1909–1919.
216. Johnson RJ, Stenvinkel P, Martin SL, Jani A, Sánchez-Lozada LG, Hill JO. Redefining metabolic syndrome as a fat storage condition based on studies of comparative physiology. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(4):659–664.
217. Jondal M, Holm G, Wigzell H. Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells. *J Exp Med.* 1972; 136(2): 207-215.
218. Joosten L.A., Ea H.K., Netea M.G., Busso N. Interleukin-1 $\beta$  activation during acute joint inflammation: a limited role for the NLRP3 inflammasome in vivo. *Joint Bone Spine.* 2011;78(2):107–110.
219. Joosten L.A., Netea M.G., Mylona E., Koenders M.I., Malireddi R.K., Oosting M. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 $\beta$  production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3237–3248.

220. Joung K.W., Choi S.S., Kong Y.G., Yu J., Lim J., Hwang J.H. Incidence and risk factors of acute kidney injury after radical cystectomy: importance of preoperative serum uric acid level. *Int J Med Sci.* 2015;12(7):599–604.
221. Kam M, Perl-Treves D, Caspi D, Addadi L. Antibodies against crystals. *FASEB J.* 1992;6(8):2608-2613.
222. Kam M, Perl-Treves D, Sfez R, Addadi L. Specificity in the recognition of crystals by antibodies. *J Mol Recognit.* 1994;7(4):257-264.
223. Kanbay M., Jensen T., Solak Y., Le M., Roncal-Jimenez C., Rivard C. Uric acid in metabolic syndrome: from an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med.* 2016;29: 3–8.
224. Kanbay M., Segal M., Afsar B., Kang D.H., Rodriguez-Iturbe B., Johnson R.J. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart.* 2013;99(11):759–766.
225. Kanbay M., Solak Y., Afsar B., Nistor I., Aslan G., Çağlayan O.H. Serum uric acid and risk for acute kidney injury following contrast: an evaluation of epidemiology, clinical trials, and potential mechanisms. *Angiology.* 2017;68(2):132–144.
226. Kanbay M., Yilmaz M.I., Sonmez A., Turgut F., Saglam M., Cakir E. Serum uric acid level and endothelial dysfunction in patients with nondiabetic chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2011;33: 298–304.
227. Kanellis J., Watanabe S., Li J.H., Kang D.H., Li P., Nakagawa T. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension.* 2003;41(6):1287–1293.
228. Kanevets U, Sharma K, Dresser K, Shi Y. A role of IgM antibodies in monosodium urate crystal formation and associated adjuvanticity. *J Immunol.* 2009;182(4):1912-1918.
229. Kang D.H., Chen W. Uric acid and chronic kidney disease: new understanding of an old problem. *Semin Nephrol.* 2011;31(5):447–452.
230. Kang D.H., Park S.K., Lee I.K., Johnson R.J. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3553–3562.
231. Kaplanov I, Carmi Y., Kornetsky R., Shemesh A., Shurin G.V., Shurin M.R., Dinarello C.A., Voronov E., Apte R.N. Blocking IL-1beta reverses the immunosuppression in mouse breast cancer and synergizes with anti-PD-1 for tumor abrogation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019;116: 1361–1369.
232. Kato M., Hisatome I., Tomikura Y., Kotani K., Kinugawa T., Ogino K. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. *Am J Cardiol.* 2005;96(11):1576–1578.
233. Kawabe M., Sato A., Hoshi T., Sakai S., Hiraya D., Watabe H. Gender differences in the association between serum uric acid and prognosis in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol.* 2016;67(2):170–176.
234. Keebaugh A. C., Thomas J. W. The evolutionary fate of the genes encoding the purine catabolic enzymes in hominoids, birds, and reptiles. *Molecular Biology and Evolution.* 2010;27(6):1359–1369.
235. Keenan T., Zhao W., Rasheed A., Ho W.K., Malik R., Felix J.F. Causal assessment of serum urate levels in cardiometabolic diseases through a Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(4):407–416.
236. Kelkar A., Kuo A., Frishman W.H. Allopurinol as a cardiovascular drug. *Cardiol Rev.* 2011;19(6):265–271.
237. Kim S.M., Lee S.H., Kim Y.G., Kim S.Y., Seo J.W., Choi Y.W. Hyperuricemia-induced NLRP3 activation of macrophages contributes to the progression of diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(9): F993–F1003.
238. Kim Y.G., Huang X.R., Suga S., Mazzali M., Tang D., Metz C. Involvement of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in experimental uric acid nephropathy. *Mol Med.* 2000;6(10):837–848.
239. Kippen I, Klinenberg JR, Weinberger A, Wilcox WR. Factors affecting urate solubility in vitro. *Ann Rheum Dis.* 1974;33(4):313-317.

240. Kırça M., Oğuz N., Çetin A., Uzuner F., Yeşilkaya A. Uric acid stimulates proliferative pathways in vascular smooth muscle cells through the activation of p38 MAPK, p44/42 MAPK and PDGFR $\beta$  J Recept Signal Transduct Res. 2016;12:1–7.
241. Kleber M.E., Delgado G., Grammer T.B., Silbernagel G., Huang J., Krämer B.K. Uric acid and cardiovascular events: a mendelian randomization study. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(11):2831–2838.
242. Klecka W.R. Discriminant Analysis [trans. from English in Russian] (Seventh Printing, 1986). In: Factor, Discriminant and Cluster Analysis. Moskva. Finance and Statistics; 1989: 78-138.
243. Kohagura K., Tana T., Higa A., Yamazato M., Ishida A., Nagahama K. Effects of xanthine oxidase inhibitors on renal function and blood pressure in hypertensive patients with hyperuricemia. *Hypertension Res.* 2016 Aug;39(8):593–597.
244. Kono H., Chen C.J., Ontiveros F., Rock K.L. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice. *J Clin Invest.* 2010;120(6):1939–1949.
245. Kool M, Pétrilli V, De Smedt T, et al. Cutting edge: alum adjuvant stimulates inflammatory dendritic cells through activation of the NALP3 inflammasome. *J Immunol.* 2008;181(6):3755-3759.
246. Kool M, Soullié T, van Nimwegen M, et al. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *J Exp Med.* 2008;205(4):869-882.
247. Kool M., Willart M.A., van Nimwegen M., Bergen I., Pouliot P., Virchow J.C. An unexpected role for uric acid as an inducer of T helper 2 cell immunity to inhaled antigens and inflammatory mediator of allergic asthma. *Immunity.* 2011;34(4):527–540.
248. Koratala A. Tumor lysis syndrome with massive hyperphosphatemia and hyperuricemia. *Clinical Case Reports.* 2017;5(12):2158–2159.
249. Köttgen A., Albrecht E., Teumer A., Vitart V., Kruimsiek J., Hundertmark C. Genome-wide association analyzes identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet.* 2013;45: 145–154.
250. Kozin F, McCarty DJ. Molecular orientation of immunoglobulin G adsorbed to microcrystalline monosodium urate monohydrate. *J Lab Clin Med.* 1980;95(1):49-58.
251. Kratzer JT, Lanaspá MA, Murphy MN, Cicerchi C, Graves CL, Tipton PA. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(10):3763–3768.
252. Krishnan E., Pandya B.J., Chung L., Hariri A., Dabbous O. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2012;176(2):108–116.
253. Kul'chyns'kyi AB, Gozhenko AI, Zukow W, Popovych IL. Neuro-immune relationships in patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. Communication 3. Correlations between parameters EEG, HRV and Immunogram. *Journal of Education, Health and Sport.* 2017; 7(3): 53-71.
254. Kul'chyns'kyi AB, Kovbasnyuk MM, Kyjenko VM., Zukow W, Popovych IL. Neuro-immune relationships in patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. Communication 2. Correlations between parameters EEG, HRV and Phagocytosis. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016; 6(10): 377-401.
255. Kul'chyns'kyi AB, Kyjenko VM, Zukow W, Popovych IL. Causal neuro-immune relationships in patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. Correlations between parameters EEG, HRV and white blood cell count. *Open Medicine.* 2017; 12(1): 201-213.
256. Kul'chyns'kyi AB, Zukow W, Korolyshyn TA, Popovych IL. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and humoral immunity in patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport.* 2017; 7(9): 439-459.
257. Kumagai T., Ota T., Tamura Y., Chang W.X., Shibata S., Uchida S. Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(2):182–192.

258. Kunikullaya K.U., Purushottam N., Prakash V., Mohan S., Chinnaswamy R. Correlation of serum uric acid with heart rate variability in hypertension. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2015;32(4):133–141.
259. Kushiyama A., Okubo H., Sakoda H., Kikuchi T., Fujishiro M., Sato H., Kushiyama S., Iwashita M., Nishimura F., Fukushima T., et al. Xanthine oxidoreductase is involved in macrophage foam cell formation and atherosclerosis development. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32:291–298.
260. Lam RS, O'Brien-Simpson NM, Holden JA, Lenzo JC, Fong SB, Reynolds EC. Unprimed, M1 and M2 Macrophages Differentially Interact with *Porphyromonas gingivalis*. *PLoS ONE.* 2016;11:e0158629.
261. Lambrecht B.N., Hammad H. Allergens and the airway epithelium response: gateway to allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):499–507.
262. Lanaspá M.A., Cicerchi C., Garcia G., Li N., Roncal-Jimenez C.A., Rivard C.J. Counteracting roles of AMP deaminase and AMP kinase in the development of fatty liver. *PLoS ONE.* 2012;7(11):e48801.
263. Lanaspá M.A., Epperson L.E., Li N., Cicerchi C., Garcia G.E., Roncal-Jimenez C.A. Opposing activity changes in AMP deaminase and AMP-activated protein kinase in the hibernating ground squirrel. *PLoS ONE.* 2015;10(4): e0123509.
264. Lanaspá M.A., Sanchez-Lozada L.G., Choi Y.J., Cicerchi C., Kanbay M., Roncal-Jimenez C.A. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem.* 2012;287(48):40732–40744.
265. Lanaspá M.A., Sanchez-Lozada L.G., Cicerchi C., Li N., Roncal-Jimenez C.A., Ishimoto T. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PLoS ONE.* 2012;7(10): e47948.
266. Landis RC, Haskard DO. Pathogenesis of crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep.* 2001;3(1):36–41.
267. Langford H.G., Blaufox M.D., Borhani N.O., Curb J.D., Molteni A., Schneider K.A. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the hypertension detection and follow-up program. *Arch Intern Med.* 1987; 147: 645.
268. Lazzeri C., Valente S., Chiostrì M., Gensini G.F. Long-term prognostic role of uric acid in patients with ST-elevation myocardial infarction and renal dysfunction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16(11):790–794.
269. Lee E.H., Choi J.H., Joung K.W., Kim J.Y., Baek S.H., Ji S.M. Relationship between serum uric acid concentration and acute kidney injury after coronary artery bypass surgery. *J Korean Med Sci.* 2015;30(10):1509–1516.
270. Lee J.J., Ahn J., Hwang J., Han S.W., Lee K.N., Kim J.B. Relationship between uric acid and blood pressure in different age groups. *Clin Hypertens.* 2015 Jul;15(21):14.
271. Lee M., Lee Y., Song J., Lee J., Chang S.Y. Tissue-specific Role of CX3CR1 Expressing Immune Cells and Their Relationships with Human Disease. *Immune Netw.* 2018;18: e5.
272. Leiba A., Vinker S., Dinour D., Holtzman E.J., Shani M. Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(8):600–609.
273. Li G., Qiao W., Zhang W., Li F., Shi J., Dong N. The shift of macrophages toward M1 phenotype promotes aortic valvular calcification. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017;153: 1318–1327.
274. Li L., Yang C., Zhao Y., Zeng X., Liu F., Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol.* 2014;27(15):122.
275. Li P., Zhang L., Zhang M., Zhou C., Lin N. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: a mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *Int J Mol Med.* 2016;37(4):989–997.

276. Liang C.C., Lin P.C., Lee M.Y., Chen S.C., Shin S.J., Hsiao P.J. Association of serum uric acid concentration with diabetic retinopathy and albuminuria in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8)
277. Liang J., Pei Y., Gong Y., Liu X.K., Dou L.J., Zou C.Y. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-hypertensive Chinese adults: Cardiometabolic Risk in Chinese (CRC) study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(2):305–311.
278. Liang J., Zhang P., Hu X., Zhi L. Elevated serum uric acid after injury correlates with the early acute kidney in severe burns. *Burns.* 2015 Dec;41(8):1724–1731.
279. Liang M.H., Fries J.F. Asymptomatic hyperuricemia: the case for conservative management. *Ann Intern Med.* 1978; 88:666.
280. Lieske J.C., de la Vega L.S., Gettman M.T., Slezak J.M., Bergstralh E.J., Melton L.J., 3rd Diabetes mellitus and the risk of urinary tract stones: a population-based case-control study. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(6):897–904.
281. Limatibul S, Shore A, Dosch H.M., Gelfand E.W. Theophylline modulation of E-rosette formation: an indicator of T-cell maturation. *Clin Exp Immunol.* 1978; 33(3): 503-513.
282. Lin X., Kong J., Wu Q., Yang Y., Ji P. Effect of TLR4/MyD88 signaling pathway on expression of IL-1beta and TNF-alpha in synovial fibroblasts from temporomandibular joint exposed to lipopolysaccharide. *Mediat. Inflamm.* 2015; 329405.
283. Lin Y., Zhu J., Wang Y., Li Q., Lin S. Identification of differentially expressed genes through RNA sequencing in goats (*Capra hircus*) at different postnatal stages. *PLoS One.* 2017;12(8): e0182602.
284. Linnane J.W., Burry A.F., Emmerson B.T. Urate deposits in the renal medulla. Prevalence and associations. *Nephron.* 1981;29(5–6):216–222.
285. List J.F., Whaley J.M. Glucose dynamics and mechanistic implications of SGLT2 inhibitors in animals and humans. *Kidney Int Suppl.* 2011;120: S20-S27.
286. Liu D, Yun Y, Yang D, et al. What Is the Biological Function of Uric Acid? An Antioxidant for Neural Protection or a Biomarker for Cell Death. *Dis Markers.* 2019; 4081962.
287. Liu P., Wang H., Zhang F., Chen Y., Wang D., Wang Y. The effects of allopurinol on the carotid intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: a three-year randomized parallel-controlled study. *Intern Med.* 2015;54(17):2129–2137.
288. Liu Z., Que S., Zhou L., Zheng S. Dose-response Relationship of Serum Uric Acid with Metabolic Syndrome and Non-alcoholic Fatty Liver Disease Incidence: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Sci. Rep.* 2015;5: 14325.
289. Liu-Bryan R, Pritzker K, Firestein GS, Terkeltaub R. TLR2 signaling in chondrocytes drives calcium pyrophosphate dihydrate and monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation. *J Immunol.* 2005;174(8):5016-5023.
290. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, Rose DM, Terkeltaub R. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2936-2946.
291. Liu-Bryan R., Lioté F. Monosodium urate and calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystals, inflammation, and cellular signaling. *Jt. Bone Spine.* 2005;72: 295–302.
292. Lu N., Dubreuil M., Zhang Y., Neogi T., Rai S.K., Ascherio A. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):547–551.
293. Lu W., Xu Y., Shao X., Gao F., Li Y., Hu J., Zuo Z., Shao X., Zhou L., Zhao Y., et al. Uric Acid Produces an Inflammatory Response through Activation of NF-kappaB in the Hypothalamus: Implications for the Pathogenesis of Metabolic Disorders. *Sci. Rep.* 2015;5: 12144.
294. Lv Q., Meng X.F., He F.F., Chen S., Su H., Xiong J. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(2): e56864.



295. Lyngdoh T., Marques-Vidal P., Paccaud F., Preisig M., Waeber G., Bochud M., Vollenweider P. Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based Colaus study. *PLoS ONE*. 2011;6:e19901.
296. Ma D.W., Arendt B.M., Hillyer L.M., Fung S.K., McGilvray I., Guindi M. Plasma phospholipids and fatty acid composition differ between liver biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease and healthy subjects. *Nutr Diabetes*. 2016;6(7): e220.
297. Madero M., Rodríguez Castellanos F.E., Jalal D., Villalobos-Martín M., Salazar J., Vazquez-Rangel A. A pilot study on the impact of a low fructose diet and allopurinol on clinical blood pressure among overweight and prehypertensive subjects: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(11):837–844.
298. Maesaka J.K., Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis*. 1998;32: 917–933.
299. Maesaka J.K., Wolf-Klein G., Piccione J.M., Ma C.M. Hypouricemia, abnormal renal tubular urate transport, and plasma natriuretic factor(s) in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatric Soc*. 1993;41(5):501–506.
300. Mahomed F.A. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet*. 1879;1: 399–401.
301. Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S., Muscoli C., Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016;213: 8–14.
302. Mallamaci F., Testa A., Leonardis D., Tripepi R., Pisano A., Spoto B. A polymorphism in the major gene regulating serum uric acid associates with clinical SBP and the white-coat effect in a family-based study. *J Hypertens*. 2014;32(8):1621–1628.
303. Mandel NS. The structural basis of crystal-induced membranolysis. *Arthritis Rheum*. 1976;19 Suppl 3:439-445.
304. Mantovani A., Rigolon R., Pichiri I., Pernigo M., Bergamini C., Zoppini G. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(2):159–167.
305. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G., Cerrelli F., Lenzi M., Manini R. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37(4):917–923.
306. Marotta T., Liccardo M., Schettini F., Verde F., Ferrara A.L. Association of hyperuricemia with conventional cardiovascular risk factors in elderly patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(1):27–32.
307. Martinez F.O., Gordon S., Locati M., Mantovani A. Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: New molecules and patterns of gene expression. *J Immunol*. 2006;177: 7303–7311.
308. Martínez-Reyes CP, Manjarrez-Reyna AN, Méndez-García LA, et al. Uric Acid Has Direct Proinflammatory Effects on Human Macrophages by Increasing Proinflammatory Mediators and Bacterial Phagocytosis Probably via URAT1. *Biomolecules*. 2020;10(4):576.
309. Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev*. 2010;33(1):218–232.
310. Martinon F. Update on biology: uric acid and the activation of immune and inflammatory cells. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(2):135–141.
311. Martinon F., Pétrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237–241.
312. Masuo K., Kawaguchi H., Mikami H., Ogihara T., Tuck M.L. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension*. 2003;42: 474–480.
313. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G., Jefferson J.A., Kang D.H., Gordon K.L. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38:1101–1106.
314. Mazzali M., Kanbay M., Segal M.S., Shafiu M., Jalal D., Feig D.I. Uric acid and hypertension: cause or effect? *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(2):108–117.

315. McCarty D.J., Hollander J.L. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med.* 1961;54: 452–460.
316. McGeough M.D., Wree A., Inzaugarat M.E., Haimovich A., Johnson C.D., Pena C.A., Goldbach-Mansky R., Broderick L., Feldstein A.E., Hoffman H.M. TNF regulates transcription of NLRP3 inflammasome components and inflammatory molecules in cryopyrinopathies. *J. Clin. Investig.* 2017;127: 4488–4497.
317. Mehta T., Nuccio E., McFann K., Madero M., Sarnak M.J., Jalal D. Association of uric acid with vascular stiffness in the Framingham heart study. *Am J Hypertens.* 2015;28(7):877–883.
318. Mendi M.A., Afsar B., Oksuz F., Turak O., Yayla C., Ozcan F. Uric acid is a useful tool to predict contrast-induced nephropathy. *Angiology.* 2017;68(7): 627–632.
319. Mitroulis I., Kambas K., Chrysanthopoulou A., Skendros P., Apostolidou E., Kourtzelis I. Neutrophil extracellular trap formation is associated with IL-1 $\beta$  and autophagy-related signaling in gout. *PLoS One.* 2011;6(12): e29318.
320. Mitroulis I., Kambas K., Ritis K. Neutrophils, IL-1 $\beta$ , and gout: is there a link? *Semin Immunopathol.* 2013;35(4):501–512.
321. Mohamedali K. A., Guicherit O. M., Kellems R. E., Rudolph F. B. The highest levels of purine catabolic enzymes in mice are present in the proximal small intestine. *Journal of Biological Chemistry.* 1993;268(31):23728–23733.
322. Monahan TS, Sawmiller DR, Fenton RA, Dobson JG Jr. Adenosine A(2a)-receptor activation increases contractility in isolated perfused hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279(4):H1472-H1481.
323. Morelli M., Carta A.R., Kachroo A., Schwarzschild A. Pathophysiological roles for purines: adenosine, caffeine and urate. *Prog Brain Res.* 2010; 183: 183-208.
324. Mortada I. Hyperuricemia, type 2 diabetes mellitus, and hypertension: an emerging association. *Current Hypertension Reports.* 2017;19(9):69.
325. Murray P.J. Macrophage Polarization. *Annu. Rev. Physiol.* 2017;79: 541–566.
326. Naff GB, Byers PH. Complement as a mediator of inflammation in acute gouty arthritis. I. Studies on the reaction between human serum complement and sodium urate crystals. *J Lab Clin Med.* 1973;81(5):747-760.
327. Nagase M, Baker DG, Schumacher HR Jr. Immunoglobulin G coating on crystals and ceramics enhances polymorphonuclear cell superoxide production: correlation with immunoglobulin G adsorbed. *J Rheumatol.* 1989;16(7):971-976.
328. Nagayama D., Yamaguchi T., Saiki A., Imamura H., Sato Y., Ban N. High serum uric acid is associated with increased cardio-ankle vascular index (CAVI) in healthy Japanese subjects: a cross-sectional study. *Atherosclerosis.* 2015;239(1):163–168.
329. Nakagawa T., Hu H., Zharikov S., Tuttle K.R., Short R.A., Glushakova O. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(3): F625-631.
330. Nakagawa T., Kang D.H., Feig D., Sanchez-Lozada L.G., Srinivas T.R., Sautin Y. Unearthing uric acid: an ancient factor with recently found significance in renal and cardiovascular disease. *Kidney Int.* 2006;69(10):1722–1725.
331. Nakagawa T., Mazzali M., Kang D.H., Kanellis J., Watanabe S., Sanchez-Lozada L.G. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol.* 2003;23: 2–7.
332. Nakagawa T., Mazzali M., Kang D.H., Sánchez-Lozada L.G., Herrera-Acosta J., Johnson R.J. Uric acid – a uremic toxin? *Blood Purif.* 2006;24(1):67–70.
333. Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun.* 2007; 21(6): 736-745.
334. Navalta J.W., Fedor E.A., Schafer M.A., Lyons T.S., Tibana R.A., Pereira G.B., Prestes J. Caffeine affects CD8+ lymphocyte differently in naive and familiar individuals following moderate intensity exercise. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016; 29(2): 288-294.

335. Nawaz A., Aminuddin A., Kado T., Takikawa A., Yamamoto S., Tsuneyama K., Igarashi Y., Ikutani M., Nishida Y., Nagai Y., et al. CD206(+) M2-like macrophages regulate systemic glucose metabolism by inhibiting proliferation of adipocyte progenitors. *Nat. Commun.* 2017;8: 286.
336. Nery R.A., Kahlow B.S., Skare T.L., Tabushi F.I., do Amaral e Castro A. Uric acid and tissue repair. *Arq Bras Cir Dig.* 2015;28(4):290–292.
337. Ng G, Sharma K, Ward SM, et al. Receptor-independent, direct membrane binding leads to cell-surface lipid sorting and Syk kinase activation in dendritic cells. *Immunity.* 2008;29(5):807–818.
338. Nogi S., Fujita S., Okamoto Y., Kizawa S., Morita H., Ito T. Serum uric acid is associated with cardiac diastolic dysfunction among women with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(5) H986-994.
339. Oberbach A., Neuhaus J., Jehmlich N., Schlichting N., Heinrich M., Kullnick Y. A global proteome approach in uric acid stimulated human aortic endothelial cells revealed regulation of multiple major cellular pathways. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):746–752.
340. Obermayr R.P., Temml C., Gutjahr G., Knechtelsdorfer M., Oberbauer R., Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(12):2407–2413.
341. Ogino K., Kato M., Furuse Y., Kinugasa Y., Ishida K., Osaki S. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail.* 2010;3: 73–81.
342. Okazaki H., Shirakabe A., Kobayashi N., Hata N., Shinada T., Matsushita M. The prognostic impact of uric acid in patients with severely decompensated acute heart failure. *J Cardiol.* 2016;68(5):384–391.
343. Ortiz-Bravo E, Sieck MS, Schumacher HR Jr. Changes in the proteins coating monosodium urate crystals during active and subsiding inflammation. Immunogold studies of synovial fluid from patients with gout and of fluid obtained using the rat subcutaneous air pouch model. *Arthritis Rheum.* 1993;36(9):1274-1285.
344. Otomo K., Horino T., Miki T., Kataoka H., Hatakeyama Y., Matsumoto T. Serum uric acid level as a risk factor for acute kidney injury in hospitalized patients: a retrospective database analysis using the integrated medical information system at Kochi Medical School hospital. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(2): 235–243.
345. Pachot A., Cazalis M.A., Venet F., Turrel F., Faudot C., Voirin N., Diasparra J., Bourgoin N., Poitevin F., Mouglin B., et al. Decreased expression of the fractalkine receptor CX3CR1 on circulating monocytes as a new feature of sepsis-induced immunosuppression. *J. Immunol.* 2008;180: 6421–6429.
346. Palazzuoli A., Ruocco G., Pellegrini M., Beltrami M., Giordano N., Nuti R. Prognostic significance of hyperuricemia in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2016;117(10):1616–1621.
347. Pan M., Gao H., Long L., Xu Y., Liu M., Zou J. Serum uric acid in patients with Parkinson's disease and vascular parkinsonism: a cross-sectional study. *Neuroimmuno-modulation.* 2013;20(1):19–28.
348. Park B.S., Lee J.O. Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes. *Exp. Mol. Med.* 2013;45:e66.
349. Park J.H., Jin Y.M., Hwang S., Cho D.H., Kang D.H., Jo I. Uric acid attenuates nitric oxide production by decreasing the interaction between endothelial nitric oxide synthase and calmodulin in human umbilical vein endothelial cells: a mechanism for uric acid -induced cardiovascular disease development. *Nitric oxide.* 2013;32: 36–42.
350. Parsa A., Brown E., Weir M.R., Fink J.C., Shuldiner A.R., Mitchell B.D. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure. *Kidney Int.* 2012;81(5):502–507.
351. Patel H.J., Patel B.M. TNF-alpha and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sci.* 2017;170: 56–63.
352. Peden DB, Hohman R, Brown ME, Mason RT, Berkebile C, Fales HM. Uric acid is a major antioxidant in human nasal airway secretions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87(19):7638–7642.

353. Peden D.B., Swiersz M., Ohkubo K., Hahn B., Emery B., Kaliner M.A. Nasal secretion of the ozone scavenger uric acid. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(2):455–461.
354. Peracoli M.T., Bannwart C.F., Cristofalo R., Borges V.T., Costa R.A., Witkin S.S., Peracoli J.C. Increased reactive oxygen species and tumor necrosis factor-alpha production by monocytes are associated with elevated levels of uric acid in pre-eclamptic women. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011;66: 460–467.
355. Perheentupa J., Raivio K. Fructose-induced hyperuricemia. *Lancet.* 1967; 2(7515): 528–531.
356. Petsyukh S.V., Petsyukh M.S., Kovbasnyuk M.M., Barylyak L.G., Zukow W. Relationships between Popovych's Adaptation Index and parameters of ongoing HRV and EEG in patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis in remission. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016; 6(2): 99-110.
357. Pfister R., Barnes D., Luben R., Forouhi N.G., Bochud M., Khaw K.T. No evidence for a causal link between uric acid and type 2 diabetes: a Mendelian randomization approach. *Diabetology.* 2011;54(10):2561–2569.
358. Popadynets' OO, Gozhenko AI, Zukow W, Popovych IL. Relationships between the entropies of EEG, HRV, immunocytogram and leukocytosis. *Journal of Education, Health and Sport.* 2019; 9(5): 651-666.
359. Popa-Nita O., Naccache P.H. Crystal-induced neutrophil activation. *Immunol Cell Biol.* 2010;88(1):32–40.
360. Popovych AI. Features of the immunotropic effects of partial components of the balneotherapeutic complex of spa Truskavets'. *Journal of Education, Health and Sport.* 2018; 8(12): 919-935.
361. Popovych AI. Features of the neurotropic effects of partial components of the balneotherapeutic complex of spa Truskavets'. *Journal of Education, Health and Sport.* 2019; 9(1): 396-409.
362. Popovych IL, Kozyavkina OV, Kozyavkina NV, Korolyshyn TA, Lukovych YuS, Barylyak LG. Correlation between Indices of the Heart Rate Variability and Parameters of Ongoing EEG in Patients Suffering from Chronic Renal Pathology. *Neurophysiology.* 2014; 46(2): 139-148.
363. Popovych IL, Kul'chyns'kyi AB, Gozhenko AI, Zukow W, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and phagocytosis in patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport.* 2018; 8(2): 135-156.
364. Popovych IL, Kul'chyns'kyi AB, Korolyshyn TA, Zukow W. Interrelations between changes in parameters of HRV, EEG and cellular immunity in patients with chronic pyelonephritis and cholecystitis. *Journal of Education, Health and Sport.* 2017; 7(10): 11-23.
365. Popovych IL, Lukovych YuS, Korolyshyn TA, Barylyak LG, Kovalska LB, Zukow W. Relationship between the parameters heart rate variability and background EEG activity in healthy men. *Journal of Health Sciences.* 2013; 3(4): 217-240.
366. Pousti A, Deemyad T, Malihi G. Mechanism of inhibitory effect of citalopram on isolated guinea-pig atria in relation to adenosine receptor. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19(5):347-350.
367. Price KL, Sautin YY, Long DA, et al. Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):1791-1795.
368. Rajmakers M.T., Dechend R., Poston L. Oxidative stress and pre-eclampsia: rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension.* 2004;44(4):374–380.
369. Rasheed H., McKinney C., Stamp L.K., Dalbeth N., Topless R.K., Day R., Kannangara D., Williams K., Smith M., Janssen M., et al. The Toll-Like Receptor 4 (TLR4) Variant rs2149356 and Risk of Gout in European and Polynesian Sample Sets. *PLoS ONE.* 2016;11: e0147939.
370. Rentzos M., Nikolaou C., Anagnostouli M., Rombos A., Tsakanikas K., Economou M. Serum uric acid and multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(6):527–531.
371. Reschke L.D., Miller E.R., 3rd, Fadrowski J.J., Loeffler L.F., Holmes K.W., Appel L.J. Elevated uric acid and obesity-related cardiovascular disease risk factors among hypertensive youth. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(12):2169–2176.

372. Rocha D.M., Caldas A.P., Oliveira L.L., Bressan J., Hermsdorff H.H. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. *Atherosclerosis*. 2016;244: 211–215.
373. Roch-Ramel F., Werner D., Guisan B. Urate transport in brush border membrane of human kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 1994;266:F797–F805.
374. Roncal-Jimenez C.A., Ishimoto T., Lanaspá M.A., Milagres T., Andres-Hernando A., Jensen T. Aging-associated renal disease in mice is fructokinase dependent. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(4): F722–F730.
375. Roncal-Jimenez C.A., Lanaspá M.A., Rivard C.J., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L.G., Jalal D. Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake. *Metabolism*. 2011;60: 1259–1270.
376. Roy D., Perreault M., Marette A. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent. *Am J Physiol*. 1998; 274(4 Pt 1): E692-699.
377. Ryu E.-S., Kim M.J., Shin H.-S., Jang Y.H., Choi H.S., Jo I. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304 F471-80.
378. Salahudeen M.S., Nishtala P.S. An overview of pharmacodynamic modeling, ligand-binding approach and its application in clinical practice. *Saudi. Pharm. J.* 2017;25: 165–175.
379. Sánchez-Lozada L.G., Lanaspá M.A., Cristóbal-García M., García-Arroyo F., Soto V., Cruz-Robles D. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol*. 2012; 121(3–4): e71-78.
380. Sánchez-Lozada L.G., Nakagawa T., Kang D.H., Feig D.I., Franco M., Johnson R.J. Hormonal and cytokine effects of uric acid. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006; 15(1): 30–33.
381. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Santamaria J., Avila-Casado C., Soto V., Nepomuceno T. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int*. 2005;67: 237–247.
382. Sautin Y.Y., Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucl Acids*. 2008;27(6):608–619.
383. Sautin Y.Y., Nakagawa T., Zharikov S., Johnson R.J. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2007;293:C584–C596.
384. Schett G., Dayer J.M., Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):14–24.
385. Schlesinger I., Schlesinger N. Uric acid in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008; 23(12): 1653–1657.
386. Schlesinger N, Norquist JM, Watson DJ. Serum urate during acute gout. *J Rheumatol*. 2009; 36(6): 287-1289.
387. Schorn C., Frey B., Lauber K., Janko C., Stryio M., Keppeler H. Sodium overload and water influx activate the NALP3 inflammasome. *J Biol Chem*. 2011;286(1):35–41.
388. Schroder K., Zhou R., Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science*. 2010;327(5963):296–300.
389. Schwarzmeier J.D., Marktl W., Moser K., Lujf A. Fructose-induced hyperuricemia. Effects of fructose on the de novo synthesis of adenine nucleotides in the liver and skeletal muscles of rats. *Res Exp Med (Berl)* 1974;162(4):341–346.
390. Scott P, Ma H, Viriyakosol S, Terkeltaub R, Liu-Bryan R. Engagement of CD14 mediates the inflammatory potential of monosodium urate crystals. *J Immunol*. 2006; 177(9): 6370-6378.
391. Seet RC, Kasiman K, Gruber J, et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):215-219.
392. Selim S., El Sagheer O., El Amir A., Barakat R., Hadley K., Bruins M.J. Efficacy and safety of arachidonic acid for treatment of *Schistosoma mansoni*-infected children in Menoufiya, Egypt. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;91(5):973–981.

393. Shafiu M., Johnson R.J., Turner S.T., Langae T., Gong Y., Chapman A.B. Urate transporter gene SLC22A12 polymorphisms associated with obesity and metabolic syndrome in Caucasians with hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(6):477–482.
394. Shani M., Vinker S., Dinour D., Leiba M., Twig G., Holtzman E.J. High normal uric acid levels are associated with an increased risk of diabetes in lean, normoglycemic healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(10):3772–3778.
395. Shannon C.E. Works on the theory of informatics and cybernetics [transl. from English to Russian]. Moskva: Inostrannaya literatura; 1963: 329 p.
396. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res.* 2017;8(5):537-548.
397. Shi Y., Chen W., Jalal D., Li Z., Chen W., Mao H. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(3):153–160.
398. Shi Y., Evans J.E., Rock K.L. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature.* 2003;425(6957):516–521.
399. Shih M.H., Lazo M., Liu S.H., Bonekamp S., Hernaez R., Clark J.M. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population. *J Formos Med Assoc.* 2015;114(4):314–320.
400. Shimizu T., Yoshihisa A., Kanno Y., Takiguchi M., Sato A., Miura S. Relationship of hyperuricemia with mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309: H1123–H1129.
401. Sluijs I., Holmes M.V., van der Schouw Y.T., Beulens J.W., Asselbergs F.W., Huerta J.M. A Mendelian randomization study of circulating uric acid and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2015;64(8):3028–3036.
402. Smáráson A.K., Allman K.G., Young D., Redman C.W. Elevated levels of serum nitrate, a stable end product of nitric oxide, in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(5):538–543.
403. Smyth CJ, Holers VM. Gout, Hyperuricemia, and Other Crystal-Associated Arthropathies. New York: Marcel Dekker; 1998.
404. Snigdha S., Smith E. D., Prieto G. A., Cotman C. W. Caspase-3 activation as a bifurcation point between plasticity and cell death. *Neuroscience Bulletin.* 2012;28(1):14–24.
405. Sofaer JA, Emery AE. Genes for super-intelligence? *J Med Genet.* 1981;18(6):410-413.
406. Soletsky B., Feig D.I. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension.* 2012; 60(5): 1148–1156.
407. Sotgiu S., Pugliatti M., Sanna A., Sotgiu A., Fois M.L., Arru G. Serum uric acid and multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2002; 23(4):183–188.
408. Spahis S., Alvarez F., Dubois J., Ahmed N., Peretti N., Levy E. Plasma fatty acid composition in French-Canadian children with non-alcoholic fatty liver disease: effect of n-3 PUFA supplementation. *Prostaglandins Leukot Essential Fatty Acids.* 2015;99: 25–34.
409. Spilberg I. Current concepts of the mechanism of acute inflammation in gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* 1975;18(2):129–134.
410. Stack A.G., Hanley A., Casserly L.F., Cronin C.J., Abdalla A.A., Kiernan T.J. Independent and joint associations of gout and hyperuricemia with total and cardiovascular mortality. *QJM.* 2013;106(7):647–658.
411. Steele TH. Hyperuricemic nephropathies. *Nephron.* 1999;81 Suppl 1:45-49.
412. Struk ZD, Mel'nyk OI, Zukow W, Popovych IL. The diversity of immune reactions to balneotherapy and their accompaniments. *Journal of Education, Health and Sport.* 2019; 9(11): 349-373.
413. Sugihara S., Hisatome I., Kuwabara M., Niwa K., Maharani N., Kato M. Depletion of uric acid due to SLC22A12 (URAT1) loss-of-function mutation causes endothelial dysfunction in hypouricemia. *Circ J.* 2015;79(5):1125–1132.

414. Sun H.L., Pei D., Lue K.H., Chen Y.L. Uric acid levels can predict metabolic syndrome and hypertension in adolescents: a 10-year longitudinal study. *PLoS ONE*. 2015;10(11): e0143786.
415. Sydoruk NO, Zukow W. Differences between the effects of water Naftussya from fields of Truskavets' and Pomyarky on the parameters of the EEG, HRV, immunity and metabolism. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(1): 287-293.
416. Szabo G., Csak T. Inflammasomes in liver diseases. *J Hepatol*. 2012;57(3):642–654.
417. Tak HK, Cooper SM, Wilcox WR. Studies on the nucleation of monosodium urate at 37 degrees c. *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):574-580.
418. Takae K., Nagata M., Hata J., Mukai N., Hirakawa Y., Yoshida D. Serum uric acid as a risk factor for chronic kidney disease in a Japanese community – the Hisayama study. *Circ J*. 2016;80(8):1857–1862.
419. Takir M., Kostek O., Ozkok A., Elcioglu O.C., Bakan A., Ereğ A. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. *J Investig Med*. 2015;63(8):924–929.
420. Talbott J.H., Terplan K.L. The kidney in gout. *Medicine*. 1960;39: 405–467.
421. Tallima H, Dvořák J, Kareem S, et al. Protective immune responses against *Schistosoma mansoni* infection by immunization with functionally active gut-derived cysteine peptidases alone and in combination with glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(3): e0005443.
422. Tallima H., Dalton J.P., El Ridi R. Induction of protective immune responses against *Schistosomiasis haematobium* in hamsters and mice using cysteine peptidase-based vaccine. *Front Immunol*. 2015; 6:130.
423. Tan P.K., Ostertag T.M., Miner J.N. Mechanism of high affinity inhibition of the human urate transporter URAT1. *Sci. Rep*. 2016;6: 34995.
424. Tang L., Xu Y., Wei Y., He X. Uric acid induces the expression of TNF $\alpha$  via the ROSMAPK $\kappa$ B signaling pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Mol. Med. Rep*. 2017;16: 6928–6933.
425. Tani S., Nagao K., Hirayama A. Effect of febuxostat, a xanthine oxidase inhibitor, on cardiovascular risk in hyperuricemic patients with hypertension: a prospective, open-label, pilot study. *Clin Drug Investig*. 2015;35(12):823–831.
426. Taniguchi K., Tamura Y., Kumagai T., Shibata S., Uchida S. Stimulation of V1a receptor increases renal uric acid clearance via urate transporters: insight into pathogenesis of hypouricemia in SIADH. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(6):845–852.
427. Terkeltaub R, Tenner AJ, Kozin F, Ginsberg MH. Plasma protein binding by monosodium urate crystals. Analysis by two-dimensional gel electrophoresis. *Arthritis Rheum*. 1983;26(6):775-783.
428. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6(1): 30-38.
429. Testa A., Mallamaci F., Spoto B., Pisano A., Sanguedolce M.C., Tripepi G. Association of a polymorphism in a gene encoding a urate transporter with CKD progression. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9(6):1059–1065.
430. Thayer JF, Sternberg EM. Neural aspects of immunomodulation: Focus on the vagus nerve. *Brain Behav Immun*. 2010; 24(8): 1223-1228.
431. Tian H., Ye X., Hou X., Yang X., Yang J., Wu C. SVCT2, a potential therapeutic target, protects against oxidative stress during ethanol-induced neurotoxicity via JNK/p38 MAPKs, NF- $\kappa$ B and miRNA125a-5p. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016; 96: 362–373.
432. Torres-Castro I., Arroyo-Camarena U.D., Martinez-Reyes C.P., Gomez-Arauz A.Y., Duenas-Andrade Y., Hernandez-Ruiz J., Bejar Y.L., Zaga-Clavellina V., Morales-Montor J., Terrazas L.I., et al. Human monocytes and macrophages undergo M1-type inflammatory polarization in response to high levels of glucose. *Immunol. Lett*. 2016;176:81–89.
433. Tracey K.J. Understanding immunity requires more than immunology. *Nature Immunology*. 2010; 11(7): 561-564.

434. Tramontini N, Huber C, Liu-Bryan R, Terkeltaub RA, Kilgore KS. Central role of complement membrane attack complex in monosodium urate crystal-induced neutrophilic rabbit knee synovitis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2633-2639.
435. Trapnell C., Williams B. A., Pertea G., et al. Transcript assembly and quantification by RNA-Seq reveals unannotated transcripts and isoform switching during cell differentiation. *Nature Biotechnology.* 2010;28(5):511–515.
436. Tschopp J., Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signaling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol.* 2010;10(3):210–215.
437. Uchida S., Chang W.X., Ota T., Tamura Y., Shiraishi T., Kumagai T. Targeting uric acid and the inhibition of progression to end-stage renal disease – a propensity score analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(12): e0145506.
438. Viazzi F., Rebora P., Giussani M., Orlando A., Stella A., Antolini L. Increased serum uric acid levels blunt the antihypertensive efficacy of lifestyle modifications in children at cardiovascular risk. *Hypertension.* 2016;67(5):934–940.
439. Viganò S, Alatzoglou D, Irving M, Menetrier-Caux Ch, Caux Ch, Romero P, Coukos G. Targeting adenosine in cancer immunotherapy to enhance T-cell function. *Front Immunol.* 2019; 10: 925.
440. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet.* 2008;40(4):437-442.
441. Von Lueder T.G., Girerd N., Atar D., Agewall S., Lamiral Z., Kanbay M. Serum uric acid is associated with mortality and heart failure hospitalizations in patients with complicated myocardial infarction: findings from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(11):1144–1151.
442. Wang J., Qin T., Chen J., Li Y., Wang L., Huang H. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE.* 2014;9(12): e114259.
443. Wang L., Hu W., Wang J., Qian W., Xiao H. Low serum uric acid levels in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica: an updated meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;9: 17–22.
444. Wang W., Wang C., Ding X.Q., Pan Y., Gu T.T., Wang M.X. 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.
445. Wang Y, Ma X, Su Ch, Peng B, Du J, Jia H, Luo M, Fang Ch, Wei Y. Uric acid enhanced the antitumor immunity of dendritic cell-based vaccine. *Sci Rep.* 2015; 5: 16427.
446. Wang Z., Lin Y., Liu Y., Chen Y., Wang B., Li C. Serum uric acid levels and outcomes after acute ischemic stroke. *Mol Neurobiol.* 2016;53(3):1753–1759.
447. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension.* 2002;40(3):355-360.
448. Wei F., Sun N., Cai C., Feng S., Tian J., Shi W. Associations between serum uric acid and the incidence of hypertension: a Chinese senior dynamic cohort study. *J Transl Med.* 2016;14(1):110.
449. Willart M.A., Poulliot P., Lambrecht B.N., Kool M. PAMPs and DAMPs in allergy exacerbation models. *Meth Mol Biol.* 2013;1032: 185–204.
450. Wu A.H., Gladden J.D., Ahmed M., Ahmed A., Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2016;15(213):4–7.
451. Wu C.Y., Hu H.Y., Chou Y.J., Huang N., Chou Y.C., Lee M.S. High serum uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular, but not cancer, mortality in elderly adults. *J Am Geriatric Soc.* 2015;63(9):1829–1836.
452. Wu H., Jia Q., Liu G., Liu L., Pu Y., Zhao X. Decreased uric acid levels correlate with poor outcomes in acute ischemic stroke patients, but not in cerebral hemorrhage patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(3):469–475.



453. Wu J., Qiu L., Cheng X.Q., Xu T., Wu W., Zeng X.J., Ye Y.C., Guo X.Z., Cheng Q., Liu Q., et al. Hyperuricemia and clustering of cardiovascular risk factors in the Chinese adult population. *Sci. Rep.* 2017;7: 5456.
454. Wynn T.A., Chawla A., Pollard J.W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature.* 2013; 496: 445–455.
455. Xia X., Luo Q., Li B., Lin Z., Yu X., Huang F. Serum uric acid and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2016;65(9):1326–1341.
456. Xiao J., Fu C., Zhang X., Zhu D., Chen W., Lu Y. Soluble monosodium urate, but not its crystal, induces toll-like receptor 4-dependent immune activation in renal mesangial cells. *Mol Immunol.* 2015;66(2):310–318.
457. Xiao J., Zhang X.L., Fu C., Han R., Chen W., Lu Y. Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1 $\beta$  expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway. *Int J Mol Med.* 2015; 35(5):1347–1354.
458. Xu W., Huang Y., Li L., Sun Z., Shen Y., Xing J. Hyperuricemia induces hypertension through activation of renal epithelial sodium channel (ENaC). *Metabolism.* 2016;65(3):73–83.
459. Xu X., Hu J., Song N., Chen R., Zhang T., Ding X. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):27.
460. Yakoob M.Y. Vitamin D deficiency during pregnancy and the risk of preeclampsia. *J Pak Med Assoc.* 2011;61(8):827–828.
461. Yan D., Tu Y., Jiang F., Wang J., Zhang R., Sun X. Uric acid is independently associated with diabetic kidney disease: a cross-sectional study in a Chinese population. *PLoS ONE.* 2015;10(6): e0129797.
462. Yano H., Tamura Y., Kobayashi K., Tanemoto M., Uchida S. Uric acid transporter ABCG2 is increased in the intestine of the 5/6 nephrectomy rat model of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(1):50–55.
463. Yin H., Hou X., Tao T., Lv X., Zhang L., Duan W. Neurite outgrowth resistance to rho kinase inhibitors in PC12 Adh cells. *Cell Biology International.* 2015;39(5):563–576.
464. Yokoi Y., Kondo T., Okumura N., Shimokata K., Osugi S., Maeda K. Serum uric acid as a predictor of future hypertension: stratified analysis based on body mass index and age. *Prev Med.* 2016;9(90):201–206.
465. Yokokawa H., Fukuda H., Suzuki A., Fujibayashi K., Naito T., Uehara Y. Association between serum uric acid levels/hyperuricemia and hypertension among 85,286 Japanese workers. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016; 18(1): 53–59.
466. Yoshitomi R., Fukui A., Nakayama M., Ura Y., Ikeda H., Oniki H. Sex differences in the association between serum uric acid levels and cardiac hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Hypertension Res.* 2014;37(3):246–252.
467. Yousefi M., Rahimi H., Barikbin B., Toossi P., Lotfi S., Hedayati M. Uric acid: a new antioxidant in patients with pemphigus vulgaris. *Indian J Dermatol.* 2011;56(3):278–281.
468. Yu K. H., Chen D. Y., Chen J. H., et al. Management of gout and hyperuricemia: multidisciplinary consensus in Taiwan. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2018; 21(4): 772–787.
469. Yu M., Ling K., Teng Y., Li Q., Mei F., Li Y. Serum uric acid is associated with increased risk of idiopathic venous thromboembolism in high HDL-C population: a case-control study. *Exp Ther Med.* 2016; 11(6): 2314–2320.
470. Yu M.A., Sánchez-Lozada L.G., Johnson R.J., Kang D.H. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens.* 2010;28(6):1234–1242.
471. Yu S., Yang H., Guo X., Zheng L., Sun Y. Hyperuricemia is independently associated with left ventricular hypertrophy in post-menopausal women but not in pre-menopausal women in rural Northeast China. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(9):736–741.

472. Yu T.Y., Jee J.H., Bae J.C., Jin S.M., Baek J.H., Lee M.K., Kim J.H. Serum uric acid: A strong and independent predictor of metabolic syndrome after adjusting for body composition. *Metabolism*. 2016;65: 432–440.
473. Yu X., Shi J., Jiang C., Xu J., You S., Cao Y. Association study of serum uric acid levels with clinical outcome and hemorrhagic transformation in stroke patients with rt-PA intravenous thrombolysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95(29):2351–2354.
474. Yuan H., Yu C., Li X., Sun L., Zhu X., Zhao C. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4198–4207.
475. Yun Y., Yin H., Gao Z., et al. Intestinal tract is an important organ for lowering serum uric acid in rats. *PLoS One*. 2017;12(12): e0190194.
476. Zakharova I., Sokolova T., Vlasova Y., Bayunova L., Rychkova M., Avrova N.  $\alpha$ -Tocopherol at nanomolar concentration protects cortical neurons against oxidative stress. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(1):216.
477. Zhang B., Duan M., Long B., Zhang B., Wang D., Zhang Y., Chen J., Huang X., Jiao Y., Zhu L., et al. Urate transport capacity of glucose transporter 9 and urate transporter 1 in cartilage chondrocytes. *Mol. Med. Rep*. 2019; 20: 1645–1654.
478. Zhang J., Diao B., Lin X., Xu J., Tang F. TLR2 and TLR4 mediate an activation of adipose tissue renin-angiotensin system induced by uric acid. *Biochimie*. 2019;162: 125–133.
479. Zhang M., Hutter G., Kahn S.A., Azad T.D., Gholamin S., Xu C.Y., Liu J., Achrol A.S., Richard C., Sommerkamp P., et al. Anti-CD47 Treatment Stimulates Phagocytosis of Glioblastoma by M1 and M2 Polarized Macrophages and Promotes M1 Polarized Macrophages in vivo. *PLoS ONE*. 2016;11: e0153550.
480. Zhang W., Iso H., Murakami Y., Miura K., Nagai M., Sugiyama D. Serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: EPOCH-JAPAN study. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(6):692–703.
481. Zhang X., Zhang J.H., Chen X.Y., Hu Q.H., Wang M.X., Jin R. Reactive oxygen species-induced TXNIP drives fructose-mediated hepatic inflammation and lipid accumulation through NLRP3 inflammasome activation. *Antioxid Redox Signal*. 2015;22(10):848–870.
482. Zhao J., Zheng D.Y., Yang J.M., Wang M., Zhang X.T., Sun L. Maternal serum uric acid concentration is associated with the expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  and intercellular adhesion molecule-1 in patients with preeclampsia. *J Hum Hypertens*. 2016; 30(7): 456–462.
483. Zhou Y., Hu W., Chen P., et al. Ki67 is a biological marker of malignant risk of gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017; 96(34): e7911.
484. Zhou Y., Yang Y., Warr G., Bravo R. LPS down-regulates the expression of chemokine receptor CCR2 in mice and abolishes macrophage infiltration in acute inflammation. *J Leukoc Biol*. 1999; 65: 265–269.
485. Zhu L., Wang J., Wang Y., Jia L., Sun K., Wang H. Plasma uric acid as a prognostic marker in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2015; 31(10):1252–1258.
486. Zoccali C., Maio R., Mallamaci F., Sesti G., Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17: 466–1471.
487. Zurlo A., Veronese N., Giantin V., Maselli M., Zambon S., Maggi S. High serum uric acid levels increase the risk of metabolic syndrome in elderly women: the PROVA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016; 26(1): 27–35.















**ДУ УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ МЕДИЦИНИ  
ТРАНСПОРТУ МОЗ, ОДЕСА**

**ДНЗ ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ  
і.м. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**

**ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ і.м. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ**

**Анатолій І. ГОЖЕНКО  
Михайло М. КОРДА  
Вадим С. СМАГЛІЙ  
Наталія С. БАДЮК  
Валерій А. ЖУКОВ  
Іван М. КЛІЩ  
Інна В. КОРДА  
Ігор С. БОМБУШКАР  
Ігор Л. ПОПОВИЧ**

**СЕЧОВА КИСЛОТА,  
МЕТАБОЛІЗМ,  
НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННИЙ КОМПЛЕКС**

**Монографія**

**ОДЕСА  
Фенікс  
2023**

Рекомендовано до друку Вченою радою  
ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України  
(протокол № 6 від 22.12.2022 р.)

Рецензенти:

**Янчій Роман Іванович**, доктор біологічних наук, професор, лауреат премії ім. ОО Богомольця, завідувач відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. ОО Богомольця НАН України

**Вастьянов Руслан Сергійович**, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри загальної та клінічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету

## **ПРИСВЯЧУЄТЬСЯ ІВАНУ ЯКОВИЧУ ГОРБАЧЕВСЬКОМУ**

**Гоженко А.І.** [та ін.]. Сечова кислота, метаболізм, нейро-ендокринно-імунний комплекс: монографія / А.І. Гоженко, М.М. Корда, В.С. Смаглий, Н.С. Бадюк, В.А. Жуков, І.М. Кліщ, І.В. Корда, І.С. Бомбушкар, І.Л. Попович. Одеса. Фенікс; 2023: 266 с. ISBN 978-1-4478-7002-9 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/7574247>

Gozhenko Anatoliy I., Korda Mykhaylo M., Smaglyi Vadym S., Badiuk Nataliya S., Zukow Walery, Klishch Ivan M., Korda Inna V., Bombushkar Igor S., Popovych Igor L. Uric acid, metabolism, neuro-endocrine-immune complex. Monograph. Odessa. Feniks. 2023. 266 p. ISBN 978-1-4478-7002-9 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/7574247>



ISBN 978-1-4478-7002-9

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/7574247>

У монографії висвітлені результати пріоритетних експериментальних і клініко-фізіологічних досліджень зв'язків урикемії і урикозурії з параметрами обміну сечовини, креатиніну і електролітів та нейро-ендокринно-імунного комплексу. В руслі авторських концепцій функціонально-метаболічного континууму і нейроендокринно-імунного комплексу з використанням методів дискримінантного і канонічного кореляційного аналізів продемонстровано, що молекула сечової кислоти проявляє відчутну фізіологічну активність і може вважатися четвертою ендогенною сигнальною молекулою поряд з NO, CO і H<sub>2</sub>S.

Для біохіміків, патофізіологів, ендокринологів, імунологів.

The monograph highlights the results of priority experimental and clinical-physiological studies of the relationship between uricemia and uricosuria with the parameters of urea, creatinine and electrolyte metabolism and the neuro-endocrine-immune complex. In line with the author's concepts of the functional-metabolic continuum and the neuroendocrine-immune complex using the methods of discriminant and canonical correlation analyses, it was demonstrated that the uric acid molecule exhibits significant physiological activity and can be considered the fourth endogenous signal molecule along with NO, CO and H<sub>2</sub>S.

For biochemists, pathophysiologicals, endocrinologists, immunologists.

© УкрНДІ медицини транспорту МОЗ, 2023

© Тернопільський НМУ ім. І.Я. Горбачевського МОЗ, 2023

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН, 2023

© Автори

ISBN 978-1-4478-7002-9 DOI <http://dx.doi.org/10.5281/7574247>