

*О.В. Пішак  
О.П. Пірожок  
Г.І. Арич*

## НОВІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ ПОДАГРИ

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** подагра, патогенез.

**Резюме.** В огляді літератури наведені нові дані про патогенез подагри, в яких висвітлено залежність процесу кристалоутворення в суглобах від активності клітинного апарату періартикулярних тканин, цитокінової, ферментної та імунної ланок тканинного захисту й пошкодження.

Подагра – гетерогенне за походженням захворювання з переважним ураженням суглобів та нирок, основою якого є порушення пуринового обміну з розвитком гіперурикемії, відкладанням сечової кислоти (СК) та кристалів її солей (уратів) у тканинах різних органів [3].

У розвитку гострого подагричного артрити основним є кристаліндуковане запалення у відповідь на появу солей СК у синовіальному середовищі. Самого факту появи кристалів у порожнині суглоба, очевидно, недостатньо для виникнення артрити, оскільки вони (а також клітини, які містять фагоцитовані кристали мононатрію урату (КМНУ), особливо мононуклеари) нерідко виявляються у синовіальній рідині й в міжнападний період (за різними даними, приблизно в 58% - у колінному і в 52% - у першому плеснофаланговому суглобі). Наявність кристалів у порожнині суглобів за подагри є незаперечним явищем, але патогенез визначають й інші фактори розвитку гострого артрити [2].

На даний час існує гіпотеза, згідно якої гострий подагричний артрит тісно пов'язаний з

фагоцитозом солей уратів поліморфно-ядерними лейкоцитами синовіальної рідини [4]. Це підтверджується тим, що концентрація СК у плазмі крові при гострому нападі подагри знижується істотноше, ніж у періоді ремісії, та досягає норми в 49% осіб. Більше того, встановлено кореляційні зв'язки між швидкістю зменшення концентрації СК і рівнем кортизолу в плазмі крові, які свідчать, що виникнення гострого артрити пов'язане з підвищеною елімінацією СК і провідна роль у цьому належить запальним механізмам (доказом цього вважають активацію ліпокортинового-1 метаболічного каскаду в лейкоцитах за подагри) [33].

Електронна мікроскопія виявила, що активація нейтрофілів зумовлена, насамперед, адгезією до ендотеліальних клітин, а також безпосередньо кристалами уратів. Фагоцитоз кристалів ендотеліоцитами спричиняє подальшу взаємодію їх з нейтрофілами. Незахищеність ендотеліальних клітин від КМНУ підвищує нейтрофільну адгезію, яка здійснюється CD-18-незалежним і, за окремими даними, селективним-залежним механізмом [28].

Згідно з результатами експериментальних досліджень, запальна відповідь на присутність в організмі КМНУ (основна форма відкладення СК) включає декілька фаз. Перша – експресія ендотелієм Е-селектину (CD62E), що підвищувалася через 2-6 год з часу введення кристалів і супроводжувалася акумуляцією у вогнищі нейтрофілів і мононуклеарів та виділенням у тканини альбуміну. Стверджують, що в перші години джерелом зростання активності бета-глюкуронідази та інших ензимів, відповідальних за збільшення судинної проникності та ексудацію альбумінів плазми, є тканинні тучні клітини. Саме вони, згідно результатів окремих досліджень, виділяють гістамін, фактор активації тромбоцитів PAF, плуріпотентні цитокіни, активують ендотелій, є “приманкою” для циркулюючих лейкоцитів, викликають їх зв’язування та спрямовують до місця розвитку патологічної реакції вже через 30 хв. після введення в організм КМНУ. Друга фаза - акумуляція нейтрофілів швидко знижується, незважаючи на персистенцію Е-селектину. Третя - виділення Е-селектинів досягає піку через 8 год після введення уратів, співпадаючи із другим піком акумуляції нейтрофілів у вогнищі, і потім різко зменшується, вже за наявності еритеми та набряку суглоба. І, нарешті, в останній фазі зникають клінічні ознаки (близько 24 год), хоча КМНУ зберігаються у синовіальній рідині [7].

На даний час гостре нейтрофілопосередковане запалення вважають центральним у гострому нападі подагри, за якого в синовіальній мембрані та рідині спостерігалася інфільтрація лейкоцитів, переважно нейтрофілів. Проте, і КМНУ плазми відіграють не меншу роль у генезі артриту, оскільки в низьких та помірних концентраціях зменшують апоптоз циркулюючого пулу нейтрофілів, сприяють подовженню їх життєвого періоду та пролонгують присутність у вогнищах запалення [5].

Хоча в нейтрофільних гранулоцитах процеси фагоцитозу з елімінацією КМНУ проходять більш інтенсивно, існує припущення про не менш важливу роль мононуклеарів та макрофагів у розвитку подагричного артриту. Стверджують, що активація мононуклеарних фагоцитів є первинною й забезпечує ранній запуск подагричної атаки. Продукція синовіального фактора хемоатракції моноцитів MCP-1, хоча й істотно менше виражена, ніж за інших кристал-індукованих патологій, може відігравати важливу роль у міграції моноцитів до патологічного вогнища [23, 32].

КМНУ ініціюють секрецію фактора некрозу пухлин альфа (ФНПальфа), інтерлейкіну 1бета (ІЛ-1бета), ІЛ-6 недиференційованими моноцитами, які стимулюють подальшу експресію ендотеліальних молекул адгезії - Е-селектинів, ICAM-1, VCAM-1 і вторинний пік збільшення кількості нейтрофілів [14]. Диференціація моноцитів понад 3-5 днів призводить до так званого незапального фенотипу, який характеризується недостатньою секрецією прозапальних цитокінів, низькою активацією ендотеліальних клітин, сповільненим вторинним наповненням вогнища запалення нейтрофілами. Зміна фенотипу на незапальний супроводжується виділенням специфічних для макрофага антигенів, але без маркерів дендритних клітин чи активації. Диференційовані макрофаги є більш ефективними щодо елімінації урату і забезпечують перехід гострого нападу подагри в асимптоматичну гіперурикемію [16].

У відповіді лейкоцитів на персистенцію КМНУ в середовищах організму можна виділити декілька основних напрямків: фагоцитоз, вихід великої кількості вазоактивних та прозапальних медіаторів – активація фосфоліпаз A<sub>2</sub> та D [21] й виділення метаболітів арахідонової кислоти, мобілізацію внутрішньоклітинного кальцію, утворення інозитол-1,4,5-трифосфату, фосфорилування ензимів і транскрипцію генів цитокінів, вільнорадикальну модифікацію та протеолітичну деградацію структур суглоба [22].

Утворення більшості медіаторів, задіяних у патологічний процес, є результатом селективної взаємодії КМНУ із конститутивним Fc-рецептором (CD16; VIFcRIII з низьким афінітетом) та співзалежної активації CD11b/CD18 (VIM12) нейтрофілів; адгезія IgG на поверхні кристалів значно полегшує цей процес [6]. Тирозин-кіназа Syk [9] ідентифікована як одна з основних тирозин-фосфорилаз нейтрофілів, що є вторинним месенджером Fc-рецептора, і блокування її розглядають як можливу терапевтичну мішень за подагри. Вона забезпечує сайт-специфічне фосфорилування білка SAM68 – регулятора стабільності матричної РНК різних цитокінів та цитокінових рецепторів, так, що останній змінює цитокіновий профіль клітин на прозапальний з виділенням ІЛ-1 та ІЛ-8 [11].

Доведеною вважають роль прозапальних цитокінів у розвитку подагричних артритів [26]. Так, за станів, що характеризуються моноцит-асоційованою імуносупресією та низьким

рівнем продукції зазначених медіаторів спостерігають невелику частоту розвитку подагри, а за її наявності – зменшення частоти розвитку подагричних атак.

Активовані КМНУ моноцити, макрофаги і фібробластоподібні синовіоцити II типу продукують високі рівні прозапальних цитокінів – ФНПальфа та ІЛ-1бета. Пік рівня ФНПальфа та ІЛ-1бета спостерігали у синовіальній рідині через 2 год після досуглобового введення КМНУ; другий пік – через 9 год і 12 год. Пік ІЛ-1Ra (антагоніста рецептора ІЛ-1бета) виявляли лише через 9 год, що призводить до дисбалансу їх взаємодії у початковий період розвитку запалення [23]. За іншими даними, виділення ІЛ-1бета і, меншою мірою, макрофагального запального білка 2 (MIP 2), підвищувалася під час ранньої стадії запалення, і передувало утворенню ФНПальфа [24]. Окрім того, що ІЛ-1бета запускає цитокіновий каскад при гострому подагричному артриті, він також відповідає за розвиток пірогенної реакції, активує генерацію вільних радикалів, стимулює утворення циклоксигенази-2 (ЦОГ-2), синтез простагландину  $E_2$  ( $PGE_2$ ) та експресію на клітинах-мішенях рецепторів до нього, матриксних протеаз, зокрема, колагенази, збільшує вироблення фібробластами остеобласт-активувального фактора [8, 10].

Хоча ІЛ-8 не є специфічним маркером ураження суглобів, його високий вміст був виявлений у синовіальній рідині пацієнтів з гострим подагричним артритом, на противагу іншій ревматологічній патології (реактивний артрит, остеоартроз). Експериментально встановлено, що КМНУ за подагри активують SRC тирозин-кіназу та серин-треонін-кіназу p70s6k, транскрипційний каскад ERK-1/ERK-2 моноцитів, що призводить до стимуляції ядерного фактора  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) [16], і підвищення транскрипції з відповідних генів, зростання рівня ІЛ-8 в синовіальній рідині без зміни вмісту в плазмі [19]. Це зумовлює нейтрофільну інфільтрацію, передуючи їй. Імуно-реактивний ІЛ-8, продукований нейтрофілами, у більшій кількості був виявлений у синовіальній рідині через 12-24 год після ін'єкції, а часові періоди експресії його співпадали із такими для ІЛ-1бета та ФНПальфа (двофазна секреція, що відповідає початковій та максимальній виразності запалення) [25]. Існує прямий кореляційний зв'язок між рівнем урикемії та вмістом прозапальних цитокінів у крові, які зумовлюють синтез ксантиноксидази клітинами [4].

Джерелом I фази збільшеного утворення ІЛ-8 та ФНПальфа вважають синовіальні клітини, а II фази (гіперпродукція ІЛ-1бета, ІЛ-1Ra та ІЛ-8) – інфільтруючі лейкоцити. ІЛ-8 та ФНПальфа зумовлюють продукцію ІЛ-1бета, ІЛ-1Ra, а ті, в свою чергу – II фазу утворення ІЛ-8 та ІЛ-1бета [23].

Відомо про роль ІЛ-6 у реалізації відповіді на КМНУ. Він продукується моноцитами та, меншою мірою, синовіоцитами. Концентрація його у тканинах суглоба за нападу в 50 разів перевищує таку за іншої патології (в тому числі, інших кристальних артропатій) [27]. ІЛ-6 вважають відповідальним за синтез гострофазових протеїнів та утворення антитіл плазмоцидами [12].

ФНПальфа і гранулоцит-моноцит-колонієстимулювальний фактор (GM-CSF) теж посилюють продукцію ІЛ-8. Комбінація ФНПальфа і GM-CSF за наявності КМНУ призводить до вироблення ІЛ-8 нейтрофілами та відміни виділення MIP-1альфа, що призводить до збільшення нейтрофілів, але не мононуклеарів [13].

Вважають, що дисбаланс між вмістом у тканинах суглоба факторів росту та прозапальних цитокінів теж може стати чинником, що відображає здатність до прогресування патологічного процесу та можливість формування анатомічних процесів. Є дані, що аналоги трансформувального фактора росту бета (TGF-бета) гальмують запалення, яке викликане КМНУ, дозозалежним способом, і у більш ніж 90% зменшують рівень лейкоцитів крові *in vivo* [17].

Було доведено, що інкубація нейтрофілів із кристалами, особливо за їх покриття імуноглобуліном G, викликає стимуляцію споживання ними кисню та генерації гіпероксиду, а фагоцитоз їх призводить до вивільнення клітинами супероксидних аніонів  $O_2^-$ . Поліморфноядерні лейкоцити виробляють також пероксид водню ( $H_2O_2$ ) у присутності СК. В реакції між  $O_2^-$  і  $H_2O_2$  утворюються гідроксильні радикали та мієлопероксидазні форми гіпохлоридної кислоти з  $H_2O_2$  і хлоридів [1]. Очевидно, що підвищений вміст СК у біологічному середовищі підсилює оксигенацію ліпопротеїдів низької щільності й сприяє ліпідній пероксидації. Генерацію вільних радикалів, спричинену СК, вважають певною мірою відповідальною за запалення при подагрі [31].

Показано, що кристали уратів, взяті з тофусів хворих на подагру, містять великі концентрації іонізованого заліза. Незавершення

комплексації у тканинах тривалентного заліза здатне стимулювати надмірну генерацію вільних радикалів і окиснювальний стрес та зумовлювати нейтрофільну міграцію, активацію комплементу за подагри. Доведено, що, використовуючи адгезивні рецептори, КМНУ активують каскад сигнальних кіназ (Pyc-2, Src, p38-кіназа) і викликають підвищення експресії індукцибельної синтази монооксиду азоту iNOS та збільшення вмісту NO у хондроцитах у p38-кіназозалежний спосіб, який не вимагає стимуляції ІЛ-1 [18]. Проте, дані щодо ролі СК у генезі кисневого вибуху потребують подальшого дослідження, оскільки існують повідомлення, що вона виявляла у серії експериментів антиоксидантні властивості та, навіть, вибірково пригнічувала реакції, зумовлені пероксинітридом [29, 30].

Стимульовані КМНУ фагоцити забезпечують викид у позаклітинний простір значної кількості лізосомальних ферментів. У синовіальному середовищі різко збільшується активність колагенази, еластази, N-ацетилглюкозамінідази і бета-глюкуронідази, нейтральної протеази, меншою мірою - кислотої фосфатази, лактатдегідрогенази та інших ензимів. Зростає активність ензимів, що належать до сімейства матриксних металопротеаз (ММП). За подагричного артриту виявлено активацію ММП-2, -9 (желатинази А та В), із яких активність останньої корелює зі ступенем інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами [15, 20]. Зростає і виділення ММП-3 (колагенази), яка експресується хондроцитами у ІЛ-1бета-незалежний спосіб нарівні з iNOS-синтазою. Активація зазначених ензимів може свідчити про наявність розщеплення екстрацелюлярного матриксного білка за подагри. Це підтверджується фактом, що кристали уратів часто виявляють і в середній зоні суглобового хряща у міжклітинній речовині, не пов'язані з клітинами. Інтрацелюлярно кристали визначаються тільки в некротизованих хондроцитах [18].

Інкубація кристалів із фібробластами синовії *in vitro* призводила до викиду метаболітів арахідонової кислоти – PGE<sub>2</sub> і PGE<sub>6</sub>-кетог<sub>1</sub>альфа *in vitro*. Популяція моноцитів/макрофагів із синовіальної рідини є джерелом локальної простагландинової формації - стимуляція їх може сприяти утворенню ізоформи ЦОГ-2. КМНУ активують ЦОГ-2, яка пов'язана з синтезом PGE<sub>2</sub> і тромбоксаном A<sub>2</sub>. Вважають, що нейтрофіли мають аналогічні властивості, а також здатні до вивільнення хемоатрактанта лейкотрієну B<sub>4</sub> [3]. Окрім зазначено-

го, КМНУ спотворюють баланс між прозапальними простагландинами та їх антагоністами - ін'єкція уратів експериментальним тваринам викликала швидке зниження Н-PgDS (гематопоетична простагландин-Д-синтетаза) – фермента, у присутності якого зменшується вміст PGE<sub>2</sub> [24].

Незважаючи на істотну роль PGE<sub>2</sub>, участь його в генезі артриту є лімітованою в часі, оскільки КМНУ впродовж 4 годин викликають виділення гама-рецептор-пероксисом-проліфератор-активатора (гамаRPPA) моноцитами, а останній належить до групи ядерних рецепторів, агоністом яких є протизапальний 1,5-дезоксид – PGE<sub>2</sub> [5].

Внаслідок фагоцитозу КМНУ нейтрофільними гранулоцитами та клітинами синовіальної оболонки активується також система комплементу, як класичним, так і альтернативним шляхами. Звільнені лізосомні ферменти теж здатні активувати окремі компоненти комплементу, що беруть участь у розвитку запальної імунної реакції і таким чином безперервно підтримують імунний компонент запальної реакції. Адгезія на поверхні кристалів уратів імуноглобуліну G збільшує активацію C<sub>3</sub>-компонента комплементу шляхом зв'язування Fc-фрагменту антитіл.

До субстанцій у суглобах, які можуть взаємодіяти з фагоцитами за гострого нападу подагри, належать й імунні комплекси, сформовані з імуноглобулінів і C<sub>3</sub>-компонента комплементу – їх подекуди виявляють у синовії. Присутність C<sub>3</sub>-компонента (продукти його розпаду виявляються у синовіальній рідині хворих на подагру у великій кількості) сприяє взаємодії імунних комплексів з імунокомпетентними клітинами, стимулює хемотаксичну реакцію фагоцитів [3].

Отже, питання патогенезу розвитку подагри є дискусійним та потребує подальшого дослідження, що сприятиме вдосконаленню й підвищенню ефективності комплексного лікування.

**Література.** 1.Кобалава Ж.Д., Толкачова В.В., Караулова Ю.Л. Сечова кислота і/або новий фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань? // РМЖ. – 2002. – Т.10, № 10. – С.23-26. 2.Насонова В.А. Ревматичні хвороби. - М.: Медицина, 1997. – 520 с. 3.Синяченко О.В. Патогенетичні аспекти мікрокристалічних артритів // Арх. клінічної та експерим. медицини. – 1992. – Т.1., №1. – С.52-55. 4.Синяченко О.В. Сучасні погляди на патогенетичне лікування подагри. // Укр. ревматол. ж. – 2003 - №1(11). – С.35-40. 5.Akahoshi T., Namai R., Murakami Y. et al. Rapid induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in human monocytes by monosodium urate monohydrate crystals // Arthritis Rheum. - 2003. – Vol.48, №1. – P. 231-239. 6.Barabe F., Gilbert C., Liao N. et al. Crystal-induced neutrophil activation VI. Involvement of

FcγRIIIB (CD16) and CD11b in response to inflammatory microcrystals // *FASEB J.* – 1998. – Vol. 12, №2. – P. 209-220. 7. *Chapman P.T., Jamar F., Harrison A.A. et al.* Characterization of E-selectin expression, leucocyte traffic and clinical sequelae in urate crystal-induced inflammation: an insight into gout // *Br. J. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 35, №4. – P. 323-234. 8. *Chapman P.T., Yarwood H., Harrison A.A. et al.* Endothelial activation in monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation: in vitro and in vivo studies on the roles of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol. 40, №5. – P. 955-965. 9. *Desaulniers P., Fernandes M., Gilbert C. et al.* Crystal-induced neutrophil activation. VII. Involvement of Syk in the responses to monosodium urate crystals // *Leukoc. Biol.* – 2001. – Vol. 70, №4. – P. 659-668. 10. *Fujiwara K., Ohkawara S., Takagi K. et al.* Involvement of CXC chemokine growth-related oncogene-alpha in monosodium urate crystal-induced arthritis in rabbits // *Lab. Invest.* – 2002. – Vol. 82, №10. – P. 1297-1304. 11. *Gilbert C., Barabe F., Rollet-Labelle E. et al.* Evidence for a role for SAM68 in the responses of human neutrophils to ligation of CD32 and to monosodium urate crystals // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166, №7. – P. 4664-4671. 12. *Guerne P.A., Terkeltaub R., Zuraw B., Lotz M.* Inflammatory microcrystals stimulate interleukin-6 production and secretion by human monocytes and synoviocytes // *Arthritis Rheum.* – 1989. – Vol. 32, №11. – P. 1443-1452. 13. *Hachicha M., Naccache P.H., McColl S.R.* Inflammatory microcrystals differentially regulate the secretion of macrophage inflammatory protein 1 and interleukin 8 by human neutrophils: a possible mechanism of neutrophil recruitment to sites of inflammation in synovitis // *J. Exp. Med.* – 1995. – Vol. 182, №6. – P. 2019-2025. 14. *Haskard D.O., Landis R.C.* Interactions between leukocytes and endothelial cells in gout: lessons from a self-limiting inflammatory response // *Arthritis Res.* – 2002. – №4. – P. 91-97. 15. *Ihsieh M.S., Ho H.C., Chou D.T. et al.* Expression of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) in gouty arthritis and stimulation of MMP-9 by urate crystals in macrophages // *J. Cell. Biochem.* – 2003. – Vol. 89, №4. – P. 791-799. 16. *Landis R.C., Yagnik D.R., Florey O. et al.* Safe disposal of inflammatory monosodium urate monohydrate crystals by differentiated macrophages // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46, №11. – P. 3026-3033. 17. *Liotte F., Prud'hommeaux F., Schiltz C. et al.* Inhibition and prevention of monosodium urate monohydrate crystal-induced acute inflammation in vivo by transforming growth factor beta1 // *Arthritis Rheum.* – 1996. – Vol. 39, №7. – P. 1192-1198. 18. *Liu R., Liotte F., Rose D.M. et al.* Proline-rich tyrosine kinase 2 and Src kinase signaling transduce monosodium urate crystal-induced nitric oxide production and matrix metalloproteinase 3 expression in chondrocytes // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, №1. – P. 247-258. 19. *Liu R., O'Connell M., Johnson K. et al.* Extracellular signal-regulated kinase 1/extracellular signal-regulated kinase 2 mitogen-activated protein kinase signaling and activation of activator protein 1 and nuclear factor kappaB transcription factors play central roles in interleukin-8 expression stimulated by monosodium urate monohydrate and calcium pyrophosphate crystals in monocytic cells // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43, №5. – P. 1145-1155. 20. *Makowski G.S., Ramsby M.L.* Zymographic analysis of latent and activated forms of matrix metalloproteinase-2 and -9 in synovial fluid: correlation to polymorphonuclear leukocyte infiltration and in response to infection // *Clin. Chim. Acta.* – 2003. – Vol. 329, №1-2. – P. 77-81. 21. *Marcil J., Harbour D., Houle M.G. et al.* Monosodium urate-crystal-stimulated phospholipase D in human neutrophils // *Biochem. J.* – 1999. – Vol. 15, №2. – P. 185-192. 22. *Margalit A., Duffin K.L., Shaffer A.F. et al.* Altered arachidonic acid metabolism in urate crystal induced inflammation // *Inflammation.* – 1997. – Vol. 21, №2. – P. 205-222. 23. *Matsukawa A., Yoshimura T., Maeda T. et al.* Analysis of the cytokine network among tumor necrosis factor

alpha, interleukin-1beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis // *Lab. Invest.* – 1998. – Vol. 78, №5. – P. 559-569. 24. *Murakami Y., Akahoshi T., Hayashi I. et al.* Inhibition of monosodium urate monohydrate crystal-induced acute inflammation by retrovirally transfected prostaglandin D synthase // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48, №10. – P. 2931-2941. 25. *Nishimura A., Akahoshi T., Takahashi M. et al.* Attenuation of monosodium urate crystal-induced arthritis in rabbits by a neutralizing antibody against interleukin-8 // *J. Leukoc. Biol.* – 1997. – Vol. 62, №4. – P. 444-449. 26. *Peichtl P.* Uric acid crystals and chemotactic cytokines—pathogenesis of an acute gout attack // *Wien Med Wochenschr.* – 1997. – Vol. 147, №16. – P. 373-374. 27. *Pouliot M., James M.J., McColl S.R. et al.* Monosodium urate microcrystals induce cyclooxygenase-2 in human monocytes // *Blood.* – 1998. – Vol. 91, №5. – P. 1769-1776. 28. *Reinhardt P.H., Naccache P.H., Poubelle P.E. et al.* Monosodium urate crystals promote neutrophil adhesion via a CD18-independent and selectin-independent mechanism // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 270, №1. – P. 31-39. 29. *Sakas V., Sakas M.* Free oxygen radicals and kidney diseases // *Med. Pregl.* – 2000. – Vol. 53, №9-10. – P. 463-474. 30. *Scott G.S., Spitsin S.V., Kean R.B. et al.* Therapeutic intervention in experimental allergic encephalomyelitis by administration of uric acid precursors // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2002. – Vol. 10, №99. – P. 16303-16308. 31. *Thomas M.J.* Urate causes the human polymorphonuclear leukocyte to secrete superoxide // *Free Radic. Biol. Med.* – 1992. – Vol. 12, №1. – P. 89-91. 32. *Umekawa T., Chegini N., Khan S.R.* Increased expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) by renal epithelial cells in culture on exposure to calcium oxalate, phosphate and uric acid crystals // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18, №4. – P. 664-669. 33. *Urano W., Yamanaka H., Tsutani H. et al.* The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29, №9. – P. 1950-1953.

#### НОВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОДАГРЫ

*О.В.Пишак, О.П.Пирожок, Г.И.Арыч*

**Резюме.** В обзоре литературы приведены новые данные о патогенезе подагры, в которых отображена зависимость процесса кристаллообразования в суставах от активности клеточного аппарата периартикулярных тканей, цитокиновых, ферментных и иммунных звеньев тканевой защиты и повреждения.

**Ключевые слова:** подагра, патогенез.

#### NEW PATHOGENETIC ASPECTS OF GOUT DEVELOPMENT

*O.V.Pishak, O.P.Pirozhok, H.I.Arych*

**Abstract.** In a bibliographic review the authors present new findings pertaining to gout pathogenesis which reflect a dependence of crystal formation processes in the joint upon the activity of the cellular apparatus of periarticular tissue, cytokine, enzymatic and immune components of tissue protection and injury.

**Key words:** gout, pathogenesis.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* – 2005. – Vol. 4, №2. – P. 121–125.

*Надійшла до редакції 15.05.2005*