

Мочевая кислота, когнитивные расстройства, нейродегенерация

М.С. Елисеев^{✉1}, О.В. Желябина¹, Е.А. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В данной статье рассматривается роль мочевой кислоты (МК) в когнитивных изменениях и нейродегенерации, акцентируется внимание на ее функциях как антиоксиданта и прооксиданта. Исследования показывают, что изменения уровней МК в сыворотке крови могут быть связаны с развитием или замедлением когнитивных нарушений, особенно в контексте нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера. Выявлено, что существует взаимосвязь между уровнем МК и динамикой когнитивных функций, указывая на потенциальные нейропротекторные свойства МК. Особое внимание уделяется балансу между антиоксидантными и прооксидантными свойствами МК, который может играть ключевую роль в защите нейронов от повреждения. Однако результаты работ не являются однозначными, подчеркивая необходимость дальнейших исследований для более полного понимания роли МК в когнитивных процессах. Определение оптимального уровня МК в сыворотке может стать важным шагом в разработке стратегий профилактики и лечения когнитивных нарушений, связанных с нейродегенерацией. В целом данные исследования расширяют понимание механизмов, лежащих в основе взаимодействия между метаболизмом МК и здоровьем мозга.

Ключевые слова: мочевая кислота, нейродегенерация, когнитивные функции, антиоксидант, прооксидант

Для цитирования: Елисеев М.С., Желябина О.В., Насонов Е.А. Мочевая кислота, когнитивные расстройства, нейродегенерация. Терапевтический архив. 2024;96(5):447–452. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202698

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

EDITORIAL ARTICLE

Uric acid, cognitive disorders, neurodegeneration

Maxim S. Eliseev^{✉1}, Olga V. Zheliabina¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

This article examines the role of uric acid (UA) in cognitive changes and neurodegeneration, focusing on its functions as an antioxidant and prooxidant. Research suggests that changes in serum UA levels may be associated with the development or delay of cognitive impairment, especially in the context of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. It was revealed that there is a relationship between the level of UA and the dynamics of cognitive functions, indicating the potential neuroprotective properties of UA. Particular attention is paid to the balance between the antioxidant and prooxidant properties of UA, which may play a key role in protecting neurons from damage. However, research results are not clear-cut, highlighting the need for further research to more fully understand the role of UA in cognitive processes. Determining the optimal serum UA level may be an important step in developing strategies for the prevention and treatment of cognitive impairment associated with neurodegeneration. Overall, these studies advance the understanding of the mechanisms underlying the interaction between uric acid metabolism and brain health.

Keywords: uric acid, neurodegeneration, cognitive function, antioxidant, prooxidant

For citation: Eliseev MS, Zheliabina OV, Nasonov EL. Uric acid, cognitive disorders, neurodegeneration. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(5):447–452. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202698

Мочевая кислота (МК) является катализатором интеллектуального развития человека, что связано с ее антиоксидантными свойствами и потенциальной нейропротекцией [1, 2]. МК, продукт катаболизма пуринов, выполняет ряд важных функций в человеческом организме. Она является основным антиоксидантом в плазме крови, обеспечивая около 50% ее антиоксидантной активности. Как эндогенный антиоксидант МК предотвращает поврежде-

ние клеток за счет нейтрализации свободных радикалов. В нормальных физиологических условиях она способствует стабилизации клеточных мембран, предотвращая их липидную перекисидацию. В то же время ураты, традиционно рассматриваемые как простой побочный продукт клеточного метаболизма, недавно стали предметом повышенного интереса в научном сообществе из-за их потенциальной роли в развитии различных заболеваний сердечно-сосуди-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Елисеев Максим Сергеевич – канд. мед. наук, зав. лаб. микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: elicmax@rambler.ru

Желябина Ольга Владимировна – мл. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

[✉]Maxim S. Eliseev. E-mail: elicmax@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1191-5831

Olga V. Zheliabina. ORCID: 0000-0002-5394-7869

Evgeny L. Nasonov. ORCID: 0000-0002-1598-8360

стой системы, почек, эндокринных и опухолевых заболеваний [3]. При этом эпидемиологические исследования показывают, что гиперурикемия – ГУ (повышенный уровень МК в крови) встречается очень часто, достигая 21–42% взрослого населения в развитых странах [4].

Когнитивные функции

Когнитивные функции обусловлены функционированием сложных нейронных сетей, которые обрабатывают информацию, полученную из окружающей среды, и представляют собой широкий спектр умственных способностей человека, включая память, внимание, восприятие, мышление и решение проблем. Важная составляющая когнитивных функций – рабочая память, которая, как указывает А. Baddeley, является системой временного хранения и обработки информации, необходимой для выполнения когнитивных задач [5]. Исследования в области нейропсихологии показывают, что когнитивные функции человека не являются статичными и могут изменяться в течение жизни. Показано, что развитие когнитивных способностей тесно связано с возрастными изменениями в структуре и функциях мозга и они могут улучшаться в результате обучения и когнитивной тренировки [6]. Важными аспектами влияния на когнитивные функции являются стресс, социальные факторы. Ключевую роль в патогенезе нейродегенеративных нарушений играет окислительный стресс. Активные формы кислорода, накапливающиеся в клетках, повреждают ДНК, белки и липиды, что приводит к смерти нейронов. Этот процесс усугубляется с возрастом, что объясняет повышенную частоту нейродегенеративных заболеваний у пожилых людей [7]. Микроглиальные клетки, выполняющие функцию иммунной защиты в мозге, также играют важную роль в прогрессировании нейродегенеративных заболеваний. Их хроническая активация в ответ на патологические стимулы может способствовать воспалению, нейроинфламации, которая усугубляет нейродегенерацию. Также значительную роль в дегенерации играет митохондриальная дисфункция. Повреждение митохондрий ведет к снижению производства аденозинтрифосфата и увеличению продукции реактивных форм кислорода, что негативно сказывается на выживаемости нейронов [8].

Таким образом, когнитивные нарушения – это общий термин для описания нарушений одной или нескольких когнитивных функций, которые могут вызываться различными причинами и варьироваться от легкой когнитивной недостаточности до различных стадий деменции. Оценивается, что легкая когнитивная недостаточность затрагивает примерно 25% людей в возрасте 80–84 лет, с кумулятивной инцидентностью деменции 14,9% у лиц в возрасте ≥ 65 лет на протяжении 2 лет наблюдения. По оценкам, в 2019 г. деменцией страдали 55 млн человек, и предполагается, что к 2050 г. это число согласно обновленным данным Всемирной организации здравоохранения увеличится до 139 млн [9, 10]. С полной реализацией семи приоритетных направлений действий Глобального плана Всемирной организации здравоохранения по реагированию на деменцию уделяется больше внимания профилактике прогрессирования заболевания и задержке его развития за счет контроля модифицируемых факторов риска. Среди них особое внимание привлекает уровень МК в крови [1, 11].

МК и когнитивные функции

Нейронное развитие – сложный высокоорганизованный процесс, включающий генетические, эпигенетические и экологические события, которые имеют решающее зна-

чение для формирования архитектуры растущего мозга. В центральной нервной системе пурины выполняют более специализированные роли не только в нейронах, но и в глиальных клетках. Современные исследования раскрывают сложные биологические функции МК, которая действует как про- и антиоксидант, нейропротектор и нейростимулятор, а также активатор иммунного ответа и воспаления. Это вносит значительный вклад в развитие новых гипотез о механизмах, лежащих в основе когнитивных функций и нейропротекции [12, 13]. Особое внимание уделяется влиянию МК на мозг, который из-за своей интенсивной метаболической активности и высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот особенно уязвим для окислительного стресса. Многие исторические личности, такие как Леонардо да Винчи, Александр Великий, Генрих VIII, королева Виктория, Бенджамин Франклин, Чарльз Дарвин, Дик Чейни и Джаред Лето, которые страдали от подагры, невольно привлекли внимание к потенциальной связи между ГУ и когнитивными способностями. Наличие подагры у таких выдающихся личностей не служит прямым доказательством корреляции МК с гениальностью, но все же стимулирует научный интерес к более глубокому изучению этой темы.

Предполагается, что МК может обладать нейростимулирующими свойствами, сходными с кофеином, что способствует улучшению когнитивных функций, таких как время реакции, двигательная активность и умственная работоспособность. Эти предположения подкрепляются данными эпидемиологических и экспериментальных исследований, но требуют дальнейшей проверки и критического анализа в рамках строго контролируемых исследований. Таким образом, МК представляет собой уникальное вещество, роль которого в организме человека простирается далеко за пределы традиционно приписываемых ей свойств. Исследования ее взаимодействия с когнитивными функциями и нейробиологическими процессами открывают новые перспективы для понимания сложных механизмов, лежащих в основе подагры и других состояний и заболеваний [12, 14].

В исследовании, направленном на изучение влияния МК на когнитивную функцию и количественную оценку доз-реакции, проанализированы проспективные когортные исследования до сентября 2022 г., найденные в базах данных PubMed и Embase. Оно включало 9 отчетов с участием 488 915 участников и 5516 случаев когнитивных нарушений с медианным периодом наблюдения от 8,8 до 22 лет. В результате установлено, что по сравнению с наименьшей категорией концентрации МК в крови комбинированный относительный риск (ОР) событий когнитивных нарушений в самой высокой категории составил 0,81 (95% доверительный интервал – ДИ 0,70–0,92); $p < 0,05$. Но если в целом уровень МК оказался не связан со снижением когнитивных нарушений, то у мужчин такая связь, хоть и слабая, но прослеживалась (для повышения уровня МК в крови на 1 мг/дл ОР 0,97, 95% ДИ 0,95–0,99; $p < 0,05$). Для подтверждения этих результатов, по мнению авторов, необходимы больший размер выборки, более длительное время наблюдения и динамическое наблюдение за уровнем МК в крови [15]. Заслуживают внимания результаты исследования CADS (Chongqing Ageing & Dementia Study), в которое включены участники с различными степенями когнитивных нарушений, от их отсутствия до тяжелой деменции. В ходе исследования проанализированы 427 участников, из которых 382 человека прошли оценку мини-ментального статуса (MMSE). Результаты показали положительную кор-

реляцию между уровнем МК и баллами MMSE ($p < 0,001$), особенно выраженную при наличии болезни Альцгеймера (БА), и динамическое снижение уровня МК по мере прогрессирования когнитивных нарушений. Также обнаружена обратная корреляция между плазменными уровнями МК и пептида амилоид- $\beta 42$, одним из факторов развития БА ($p = 0,004$). Эти результаты также предполагают потенциальные нейропротекторные эффекты МК, в основном связанные с влиянием на пептид амилоид- $\beta 42$ и последующий патологический каскад. Однако они не столь однозначны, как кажется. Возможно, что повышение уровня МК является компенсаторным для реализации антиоксидантных эффектов при БА, но не является фактором риска ее развития. В этом свете высокие уровни МК на ранней стадии БА могут являться биомаркером высокого риска деменции, что может указывать на попытку защитной реакции. Кроме того, средний уровень МК в исследовании оказался намного ниже нормативных величин, составив всего 330 (275–399) мкмоль/л; обнаружена связь уровня МК с возрастом, полом, расчетной скоростью клубочковой фильтрации и полиморфизмом гена аполипопротеина Е, связанного с предрасположенностью как к БА, так и атеросклерозу, что могло повлиять на результаты [16].

Следует отметить, что изучение влияния МК на когнитивные функции усложняется ее двойственной ролью как антиоксиданта и потенциального прооксиданта. Баланс между этими ролями может зависеть от конкретного патологического контекста и общего состояния здоровья человека. И важно, какой именно сывороточный уровень МК оптимален для минимизации развития когнитивных нарушений вследствие как нейродегенеративных заболеваний, так и связанных с атеросклерозом.

В клинической практике нормальные уровни МК в сыворотке колеблются от 2 до 6 мг/дл. При ГУ концентрация МК превышает 6 мг/дл, а при гипоурикемии – ниже 2 мг/дл. Большинство когортных исследований до сих пор изучало связь между уровнями МК и динамикой развития когнитивных нарушений. Национальное ретроспективное когортное исследование среди пожилых людей в Корее показало, что риск деменции среди пациентов с подагрой ниже, чем в общей популяции, – наличие подагры связано со снижением вероятности развития деменции на 37%, причем независимо от ее типа [17]. Это открытие поддерживает гипотезу о нейропротекторных свойствах ГУ, однако не может полностью объяснить механизм реализации этого эффекта. Так, было бы разумным предположить, что так как подагра и деменция имеют схожие факторы риска, при подагре возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний, которые в свою очередь увеличивают риск деменции, вероятность развития сосудистой деменции при подагре будет увеличиваться, а не снижаться. Кроме того, в настоящее время ведущее место в патогенезе БА отдается воспалению, в том числе обусловленному активацией NLRP3 инфламмосомы, и связанному с ним синтезу провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 β и ИЛ-18 [18], а, как известно, данный путь развития воспаления характерен для подагры [19]. Еще более запутывает ситуацию снижение риска развития БА у пациентов при приеме фебуксостата [18]: если, как предполагается, ГУ и подагра связаны с редукцией риска развития деменции, то назначение мощного уратснижающего препарата должно приводить к увеличению риска, а не наоборот. Возможно, что не только исходные уровни МК могут влиять на когнитивные траектории, но и их динамические изменения в долгосрочной перспективе. Так, 7-летнее лон-

гитюдное исследование J. Wang и соавт. [20] показало, что защитный эффект МК был значительным в группах без ГУ или в группах с низким уровнем МК и поддержание нормального уровня МК или умеренное его повышение благоприятны для улучшения когнитивных функций, но при этом снижение уровня МК при исходно высоких ее значениях также улучшало когнитивную функцию.

Исследование Q. Liu и соавт. [21] показало, что как высокие, так и низкие уровни МК в крови увеличивают риск когнитивных нарушений, формируя U-образную связь между этими ассоциациями. Очевидно, что в будущем исследования должны специально разрабатываться для увеличения разнообразия исследуемой популяции с максимальным диапазоном уровней МК.

МК и нейродегенеративные расстройства

Предполагается, что МК может защищать нейроны от окислительного стресса, одного из факторов развития нейродегенеративных заболеваний, таких как БА и болезнь Паркинсона [22], характеризующихся прогрессирующим ухудшением структуры и функции нейронов. Наиболее распространенная причина деменции, БА, связана с накоплением амилоидных β -бляшек и агрегацией тау-белка (нейрофибрилярными клубками) в мозге и проявляется церебральной атрофией с постепенной утратой памяти и когнитивных функций. Лечение, направленное на снижение β -амилоида и/или агрегации тау-белка, обещало успех, но оказалось менее эффективным, чем предполагалось, что согласуется с предыдущей гипотезой, согласно которой причиной заболевания могут являться более сложные механизмы. В этом отношении предклинические и ранние проявления БА включают сниженный метаболизм глюкозы в головном мозге, митохондриальную дисфункцию, нейровоспаление и внутриклеточное истощение энергии. Эти наблюдения привели к разработке диетических, поведенческих и терапевтических стратегий для улучшения метаболических параметров с перспективными первоначальными результатами [23, 24]. Тем не менее основной механизм, приводящий к БА, особенно к спорадическому варианту с поздним началом, до конца не понят.

Может ли БА, шестая по частоте причина смерти, являться дезадаптивной эволюционной путю выживания, опосредованного внутримозговым метаболизмом фруктозы и МК?

X. Chen и соавт. [25], проводившие метаанализ, включивший 11 исследований, показали, что вопреки ожиданиям средний сывороточный уровень МК в крови у пациентов с БА и в группе сравнения почти не отличается, хотя у пациентов с БА есть тенденция к снижению уровня МК. Эта тенденция становилась более явной при исключении из анализа исследования C. Cervellati и соавт. [26], где как возраст, так и уровень МК в крови у пациентов с БА оказались выше, чем в группе сравнения (65,7 против 77,9), а известно, что уровень МК с возрастом увеличивается. Важно и то, что независимо от различий в интерпретации влияния уровня МК в патогенезе большинства деменций, включая БА, ключевое значение придает окислительному стрессу, как показано в том же исследовании C. Cervellati и соавт. и других работах. Так, МК может ослаблять дегенеративные каскады при нейродегенеративных заболеваниях, защищать нейроны от эксайтотоксического повреждения и играть нейропротекторную роль при деменции [27].

В контексте болезни Паркинсона окислительный стресс, вызванный различными факторами, включая хроническое воздействие токсинов и митохондриальную

дисфункцию, также считается одной из основных причин нейродегенерации. МК демонстрирует антиоксидантные свойства, схожие с витамином С, захватывая кислород и гидропероксильные радикалы, а также образуя устойчивые комплексы с ионами железа. Таким образом, более низкие уровни МК могут снижать защиту от окислительного стресса и увеличивать риск когнитивных нарушений. Наблюдения показали корреляцию между уровнями МК в крови и спинномозговой жидкости, а также повышенным уровнем МК в спинномозговой жидкости при нарушении гематоэнцефалического барьера, что поддерживает гипотезу о значительном влиянии МК на мозг и когнитивную систему. Патологоанатомические исследования также подтверждают нейропротекторное действие МК. Тем не менее существуют предположения о прооксидантном воздействии МК, зависящем от ее химического микроокружения. В частности, МК может как снижать окисление нативных липопротеинов низкой плотности, так и увеличивать окисление уже окисленных липопротеинов низкой плотности, что зависит от наличия переходных металлов. Эти данные подчеркивают сложность влияния МК на нейродегенеративные заболевания и необходимость дальнейших исследований для полного понимания ее роли [28, 29].

В сфере неврологических исследований обсуждается влияние МК на развитие деменции, основанное на данных четырех крупных когортных работ с противоречивыми результатами. В проспективном исследовании S. Euser и соавт. [30], в котором участвовали 4618 пациентов старше 55 лет (61% женщин, средний возраст – 69,4±8,6 года), выявлено снижение риска деменции у пациентов с более высокими уровнями МК (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99; $p=0,030$). Среди 1724 участников, у которых не развилась деменция в течение среднего периода наблюдения 11,1 года, наблюдались лучшие когнитивные функции у пациентов с более высоким уровнем МК: Z-показатели для глобальной когнитивной, исполнительной функции и функции памяти 0,04 (0,00–0,07), 0,02 (от -0,02 до 0,06) и 0,06 (0,02–0,11) соответственно. В исследовании в рамках Rotterdam Scan Study с участием 814 пациентов (средний возраст – 62,0 года) выявлена связь между ГУ и атрофией белого вещества мозга (Z-показатель разницы -0,07; 95% ДИ -0,12–0,01), а также ухудшением когнитивных способностей: Z-показатель -0,28 (-0,48–0,08) [31]. Исследование J. Hong и соавт. включало 28 769 пациентов с подагрой и 114 742 – без подагры (контроль). Средний возраст пациентов составил 63,5±9,7 года. За 6 лет наблюдения у 1214 пациентов с подагрой и у 5905 без подагры развилась деменция (102 и 542 человека развили БА соответственно). В результате обнаружено снижение риска несосудистой деменции (включая БА) у пациентов с ГУ (ОР 0,77; 95% ДИ 0,72–0,83; $p<0,001$) [32].

Наконец, недавний метаанализ Q. Li и соавт. не показал различий в уровне МК в популяции при сосудистой деменции (средневзвешенная разница уровней МК составила всего -10,99 мкмоль/л, 95% ДИ -48,05–26,07; $p=0,561$), но эти различия являлись существенными для деменции при болезни Паркинсона (средневзвешенная разница – -25,22 мкмоль/л, 95% ДИ -43,47–-6,97; $p=0,007$) [33].

Если рассматривать МК как мощный антиоксидант, даже незначительные колебания уровня МК соотносятся в существенными сдвигами в реализации общей антиоксидантной защиты при окислительном стрессе, что может быть принципиально важным именно для нейродегенеративных заболеваний, но не для сосудистой деменции. По мнению T. Kawada и соавт. [34], уровень прогрессирования деменции при болезни Паркинсона может различаться в

зависимости от генотипов болезни и для уточнения связи между МК и деменцией при данной патологии необходимо проведение стратификации по результатам генотипирования. Они же, анализируя данные двух крупных исследований, направленных на изучение связи между уровнем МК и развитием деменции, резонно предположил, что определяющей может быть длительность наблюдения: если в исследовании A. Latourte и соавт. [35] с медианой продолжительности наблюдения 10,1 года после множества коррективов уровень МК в верхнем quartile в сравнении с нижним увеличивал риск деменции (ОР 1,79, 95% ДИ 1,17–2,73; $p=0,007$), то в исследовании L. Scheepers и соавт. [36] со средним периодом наблюдения 33 года скорректированный ОР (95% ДИ) для более высокого уровня МК сыворотки в отношении развития БА и сосудистой деменции стал обратным, составив 0,78 (0,66–0,91) и 0,66 (0,47–0,94) соответственно.

Возможно, провоспалительные свойства МК «перевешивают» ее потенциальный противовоспалительный эффект, приводя к индукции механизмов ее нейродегенеративного действия благодаря урат-индуцированному иммунному программированию в рамках теории «тренированного иммунитета». Согласно теории клетки, связанные с реализацией иммунного ответа при врожденном иммунитете, в том числе моноциты и макрофаги, способны к перепрограммированию и формированию долговременной функциональной памяти в ответ на кратковременное стимулирующее действие провоцирующего фактора, определяющей усиленную выработку провоспалительных молекул в ответ на последующие воздействия. Предполагается, что «тренированный иммунитет» вовлечен в развитие и прогрессирование поражения сосудов головного мозга и нейродегенеративных заболеваний, так как клетки врожденного иммунитета в ответ на различные внешние стимулы могут как способствовать нейровоспалению, так и ингибировать его [37–39].

G. Sabău и соавт. [40] предложена модель, в соответствии с которой клетки вследствие эпигенетических изменений под воздействием высоких уровней уратов более склонны к развитию сильной провоспалительной реакции в ответ на другие специфические триггеры, а реализация этого механизма может быть связана как с резким изменением уровня МК, так и со «стойкостью» воздействия ее высоких уровней.

В этой связи интересны результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования с участием 40 здоровых добровольцев, проведенного T. Tanaka и соавт. [41]. Исследуемые разделены на две группы: составившим 1-ю группу вводили МК или плацебо, 2-ю – плацебо или расбуриказу, фермент, расщепляющий МК. За сутки до этого (в первый день) и после введения сравниваемых веществ (во второй день) всем проводился пероральный тест на толерантность к липидам, включавший потребление приготовленного диетологом фастфуда (900 калорий и 50 г жира). В первый день у всех исследуемых в постпрандиальный период (после теста на толерантность к липидам) увеличивалась концентрация провоспалительных маркеров. Во второй день, после введения, в 1-й группе наблюдалось выраженное увеличение сывороточного уровня ИЛ-6 у получивших инъекцию МК как в сравнении с плацебо ($p<0,001$), так и с постпрандиальным повышением уровня ИЛ-6 у них накануне введения ($p<0,05$). Во 2-й группе (расбуриказа) этого не отмечалось, уровень ИЛ-6 резко снижался, а потом постепенно нарастал. Таким образом, резкое повышение уровня уратов может способ-

ствовать быстрой продукции провоспалительных цитокинов, а столь же резкое снижение, напротив, – подавлять.

Эти исследования подчеркивают многоаспектность связи между уровнями МК и когнитивными нарушениями, указывая на необходимость более глубокого понимания этой связи в контексте различных форм деменции и других нейродегенеративных заболеваний.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования, государственный регистрационный №123041800013-3.

Funding source. The study was conducted as a part of an applied research project with state registration No. 123041800013-3.

Список сокращений

БА – болезнь Альцгеймера
ГУ – гиперурикемия
ДИ – доверительный интервал

ИЛ – интерлейкин
МК – мочевая кислота
ОР – относительный риск

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mijailovic NR, Vesic K, Borovcanin MM. The Influence of Serum Uric Acid on the Brain and Cognitive Dysfunction. *Front Psychiatr.* 2022;13. DOI:10.3389/fpsy.2022.828476
- Wang T, Wu Y, Sun Y, et al. A Prospective Study on the Association between Uric Acid and Cognitive Function among Middle-Aged and Older Chinese. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(1):79-86. DOI:10.3233/JAD-161243
- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. 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(6):991-9. DOI:10.1002/art.40807
- Kuwabara M, Fukuchi T, Aoki Y, et al. Exploring the Multifaceted Nexus of Uric Acid and Health: A Review of Recent Studies on Diverse Diseases. *Biomolecules.* 2023;13(10):1519. DOI:10.3390/biom13101519
- Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol.* 2012;63:1-29. DOI:10.1146/annurev-psych-120710-100422
- Zhu Z, Zwerling JL, Qi X, et al. Mechanisms of Change in Cognitive Function Domains Among Older Adults in Cognitive Deterioration and Improvement Groups: Evidence From Phenotypic Network Structure. *J Am Med Dir Assoc.* 2023;24(12):2009-16.e9. DOI:10.1016/j.jamda.2023.08.022
- Jaeggi SM, Buschkuhl M, Jonides J, et al. Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(19):6829-33. DOI:10.1073/pnas.0801268105
- Guerreiro S, Privat AL, Bressac L, Toulorge D. CD38 in Neurodegeneration and Neuroinflammation. *Cells.* 2020;9(2):471. DOI:10.3390/cells9020471
- Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA.* 2019;322(16):1589-99. DOI:10.1001/jama.2019.4782
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396(10248):413-46. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30367-6
- Tang X, Song Z-H, Cardoso MA, et al. The relationship between uric acid and brain health from observational studies. *Metab Brain Dis.* 2022;37(6):1989-2003. DOI:10.1007/s11011-022-01016-2
- Fumagalli M, Lecca D, Abbracchio MP, Ceruti S. Pathophysiological Role of Purines and Pyrimidines in Neurodevelopment: Unveiling New Pharmacological Approaches to Congenital Brain Diseases. *Front Pharmacol.* 2017;8:941. DOI:10.3389/fphar.2017.00941
- Orowan E. The origin of man. *Nature.* 1955;175(4459):683-4. DOI:10.1038/175683a0
- Stetten D Jr, Heaton JZ. Intellectual level measured by army classification battery and serum uric acid concentration. *Science.* 1959;129(3365):1737. DOI:10.1126/science.129.3365.1737
- Liu Q, Peng M, Yang T, Si G. Uric acid levels and risk of cognitive impairment: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2023;18(11):e0293832. DOI:10.1371/journal.pone.0293832
- Huang S, Wang J, Fan DY, et al. The association of serum uric acid with cognitive impairment and ATN biomarkers. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:943380. DOI:10.3389/fnagi.2022.943380
- Min KH, Kang SO, Oh SJ, et al. Association Between Gout and Dementia in the Elderly: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Am J Geriatr Psychiatr.* 2021;29(12):1177-85. DOI:10.1016/j.jagp.2021.01.016
- Merighi S, Nigro M, Travagli A, et al. A2A Adenosine Receptor: A Possible Therapeutic Target for Alzheimer's Disease by Regulating NLRP3 Inflammasome Activity? *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):5056. DOI:10.3390/ijms23095056
- Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):60-77 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-60-77
- Wang J, Jin R, Wu Z, et al. Moderate increase of serum uric acid within a normal range is associated with improved cognitive function in a non-normotensive population: A nationally representative cohort study. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:944341. DOI:10.3389/fnagi.2022.944341
- Liu Q, Liao X, Pan Y, et al. Association Between Serum Uric Acid Levels and Cognitive Function in Patients with Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack (TIA): A 3-Month Follow-Up Study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:991-9. DOI:10.2147/NDT.S300893
- Kawada T. Serum uric acid and dementia subtype. *Neurol Sci.* 2023;44(8):2951. DOI:10.1007/s10072-023-06798-6
- Johnson RJ, Tolan DR, Bredesen D, et al. Could Alzheimer's disease be a maladaptation of an evolutionary survival pathway mediated by intracerebral fructose and uric acid metabolism? *Am J Clin Nutr.* 2023;117(3):455-66. DOI:10.1016/j.ajcnut.2023.01.002
- Du N, Xu D, Hou X, et al. Inverse Association Between Serum Uric Acid Levels and Alzheimer's Disease Risk. *Mol Neurobiol.* 2016;53(4):2594-9. DOI:10.1007/s12035-015-9271-6
- Chen X, Guo X, Huang R, et al. Serum uric acid levels in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(4):e94084. DOI:10.1371/journal.pone.0094084

26. Cervellati C, Cremonini E, Bosi C, et al. Systemic oxidative stress in older patients with mild cognitive impairment or late onset Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2013;10(4):365-72. DOI:10.2174/1567205011310040003
27. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, et al. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2014;14:643. DOI:10.1186/1471-2458-14-643
28. Seifar F, Dinasarapu AR, Jinnah HA. Uric Acid in Parkinson's Disease: What Is the Connection? *Mov Disord.* 2022;37(11):2173-83. DOI:10.1002/mds.29209
29. Tahavvori A, Gargari MK, Yazdani Y, et al. Involvement of antioxidant enzymes in Parkinson's disease. *Pathol Res Pract.* 2023;249:154757. DOI:10.1016/j.prp.2023.154757
30. Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, Breteler MM. Serum uric acid and cognitive function and dementia. *Brain.* 2009(Pt. 2): 132:377-82. DOI:10.1093/brain/awn316
31. Verhaaren BF, Vernooij MW, Dehghan A, et al. The relation of uric acid to brain atrophy and cognition: The Rotterdam Scan Study. *Neuroepidemiology.* 2013;41:29-34. DOI:10.1159/000346606
32. Hong JY, Lan TY, Tang GJ, et al. Gout and the risk of dementia: A nationwide population-based cohort study. *J Arthritis Res Ther.* 2015;17:139. DOI:10.1186/s13075-015-0642-1
33. Li Q, Cen K, Cui Y, et al. Uric acid levels and their association with vascular dementia and Parkinson's disease dementia: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2023;44(6):2017-24. DOI:10.1007/s10072-023-06620-3
34. Kawada T, Anang JB, Postuma R. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology.* 2015;84(12):1285. DOI:10.1212/WNL.0000000000001408
35. Latourte A, Soumaré A, Bardin T, et al. Uric acid and incident dementia over 12 years of follow-up: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):328-35. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210767
36. Scheepers LEJM, Jacobsson LTH, Kern S, et al. Urate and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia: A population-based study. *Alzheimers Dement.* 2019;15(6):754-63. DOI:10.1016/j.jalz.2019.01.014
37. Salam AP, Borsini A, Zunsain PA. Trained innate immunity: a salient factor in the pathogenesis of neuroimmune psychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 2018;23(2):170-6. DOI:10.1038/mp.2017.186
38. Noz MP, Ter Telgte A, Wiegertjes K, et al. Trained Immunity Characteristics Are Associated With Progressive Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke.* 2018;49(12):2910-7. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.023192
39. Sfera A, Gradini R, Cummings M, et al. Rusty Microglia: Trainers of Innate Immunity in Alzheimer's Disease. *Front Neurol.* 2018;9:1062. DOI:10.3389/fneur.2018.01062
40. Cabău G, Crișan TO, Klück V, et al. Urate-induced immune programming: Consequences for gouty arthritis and hyperuricemia. *Immunol Rev.* 2020;294(1):92-105. DOI:10.1111/imr.12833
41. Tanaka T, Milaneschi Y, Zhang Y, et al. A double blind placebo controlled randomized trial of the effect of acute uric acid changes on inflammatory markers in humans: a pilot study. *PLoS ONE.* 2017;12(8):1-19. DOI:10.1371/journal.pone.0181100

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.02.2024



OMNIDOCTOR.RU