

**3,4-ДИГИДРОКСИ-5-НИТРОБЕНЗАЛЬДЕГИД — МОЩНЫЙ
ИНГИБИТОР КСАНТИНКСИДАЗЫ: ПЕРСПЕКТИВНОЕ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ И
ПОДАГРЫ**

Бекмуродова Малика Рузимурод кизи

*Студент Самаркандского государственного
медицинского университета, №2 лечебная работа, 5 курса*
bekmurodovamalika15@gmail.com

Пардаева Азизабону Улугбек кизи

*Студент Самаркандского государственного
медицинского университета, №2 лечебная работа, 3 курса*
azilider290@gmail.com

Ганиев Асадбек Улугбекович

*Студент Самаркандского государственного
медицинского университета, №2 лечебная работа, 4 курса*
@asadbekjon21gmail.com

Научный руководитель: Тоиров Достон Рустамович

*доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Самаркандского
государственного медицинского университета, PhD.*

АННОТАЦИЯ: Гиперурикемия — повышение уровня мочевой кислоты в крови — представляет собой клиническую проблему, вызывающую подагру, и рассматривается как основной фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Фермент ксантиноксидаза (КО) продуцирует мочевую кислоту в процессе обмена пуринов, поэтому открытие новых ингибиторов КО является важной стратегией для разработки эффективной терапии гиперурикемии и подагры. Исследования показали, что 3,4-дигидрокси-5-нитробензальдегид (ДГНБ), производное природного соединения протокатехинового альдегида, сильно ингибирует активность КО; его значение IC_{50} составило 3 мкМ. ДГНБ подавлял активность КО в течение определённого времени, что аналогично ингибитору КО, применяемому в клинической практике — аллопуринолу. ДГНБ проявлял мощное смешанное ингибирующее действие на КО и при низкой концентрации оказывал аддитивный эффект в сочетании с аллопуринолом. Исследования структуры и активности ДГНБ показали, что альдегидная группа, катехольная группа и наличие нитро-группы в положении 5 играют важную роль в ингибировании КО. ДГНБ взаимодействует с молибденовым центром фермента КО и медленно превращается в карбоновую кислоту со скоростью превращения 10^{-10} моль/л/с. Кроме того, ДГНБ напрямую нейтрализует свободные радикалы DPPH и реактивные формы кислорода (РОФ), включая $ONOO^-$ и $HOCl$. ДГНБ эффективно

снижал уровень мочевой кислоты в сыворотке у мышей с гиперурикемией, вызванной аллантиномидом. Кроме того, у мышей, получавших высокую дозу (500 мг/кг) ДГНБ, не наблюдалось никаких побочных эффектов, в то время как 42 % мышей, получавших аллопуринол, погибли и у их потомства была зафиксирована алопеция. Таким образом, ДГНБ может быть перспективным кандидатом в качестве нового поколения ингибиторов КО с высокой активностью, низкой токсичностью, антиоксидантными свойствами и химической структурой, отличной от аллопуринола.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Ксантиноксидаза, 3,4-дигидрокси-5-нитробензальдегид, аллопуринол, мочевая кислота, гиперурикемия, фебуксостат, протокатехиновый альдегид, катехольное соединение.

ВВЕДЕНИЕ: Мочевая кислота является продуктом катаболизма пуринов и выводится из организма с мочой. Чрезмерное образование мочевой кислоты в организме или её недостаточное выведение через почки приводит к гиперурикемии и подагре. Это состояние развивается в результате накопления кристаллов мочевой кислоты в суставах и окружающих их тканях. В отличие от большинства других млекопитающих, у человека отсутствует фермент уриказа, который превращает мочевую кислоту в легкорастворимый аллантин. Подагра встречается у 1–2 % взрослого населения в развитых странах и является наиболее распространённым воспалительным артритом у мужчин. Кроме того, гиперурикемия и подагра часто сопровождаются хроническими заболеваниями, связанными с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, а также с заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы.

Ксантиноксидаза (КО) — это форма молибденового флавопротеина ксантиноксидоредуктазы (КОР), играющая ключевую роль на конечном этапе обмена пуринов. КО окисляет сначала гипоксантин до ксантина, а затем ксантин — до мочевой кислоты. Поскольку избыточное образование мочевой кислоты является основной причиной гиперурикемии, КО рассматривается как перспективная терапевтическая мишень для лечения этого состояния. В настоящее время препараты, такие как аллопуринол и фебуксостат, применяются для снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови за счёт ингибирования активности КО. Аллопуринол является наиболее часто используемым средством для лечения хронической подагры и применяется в клинической практике более 40 лет. Однако при наличии высокой чувствительности к этому препарату, побочных эффектов или неэффективности консервативной терапии его применение невозможно. Хотя и редко, аллопуринол может вызывать опасный для жизни синдром гиперчувствительности, сопровождающийся лихорадкой, кожной сыпью, эозинофилией, гепатитом и нефротоксичностью, при этом уровень летальности достигает 20 %.

Ещё одно вещество, применяемое для лечения подагры — фебуксостат — является непуриновым ингибитором ксантиноксидазы (КО), одобренным для лечения подагры в Европейском союзе и США. Однако для фебуксостата зарегистрировано множество побочных эффектов. Оба препарата — аллопуринол и фебуксостат — не рекомендуются для лечения бессимптомной гиперурикемии, поскольку имеют ряд негативных эффектов. Кроме того, последние исследования показывают, что бессимптомная гиперурикемия может быть связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями или даже способствовать их развитию. В связи с этим, разработка новых ингибиторов КО с более избирательным действием и меньшими побочными эффектами по-прежнему остаётся актуальной задачей в лечении подагры и ассоциированных с гиперурикемией сердечных заболеваний.

В последние годы активно проводились обширные поиски природных веществ, ингибирующих активность КО — от флавоноидов до других соединений растительного происхождения. Например, нитролейновая кислота ингибирует окисление пуринов даже сильнее, чем аллопуринол. Кислота кофеина также проявляет различную ингибирующую активность по отношению к КО. В настоящем исследовании мы сосредоточили внимание на новом ингибиторе КО, соответствующем следующим критериям: природное происхождение, высокая активность, низкая токсичность и химическая структура, отличающаяся от аллопуринола и фебуксостата. Изучаемое соединение может служить альтернативой для пациентов с непереносимостью или неэффективностью лечения аллопуринолом и фебуксостатом, а также усиливать терапевтический эффект при совместном применении с этими препаратами и снижать их токсичность. Кроме того, оно может быть использовано для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний при бессимптомной гиперурикемии.

Протокатехиновый альдегид получают из лекарственного растения *Salvia miltiorrhiza* Bunge, листьев *Stenoloma chusanum* Ching и *Ilex chinensis* Sims. Он обладает противовоспалительными свойствами и улучшает кровоток в коронарных артериях. Это активный компонент листьев *Ilex chinensis* Sims, применяемый для лечения стенокардии, а также основной ингредиент *Leontopodium alpinum*, используемый при нефрите. Протокатехиновый альдегид также служит важным промежуточным соединением в синтезе различных антибиотиков и противовоспалительных препаратов.

В данном исследовании была изучена активность 15 катехольных соединений в отношении ингибирования КО, и установлено, что протокатехиновый альдегид оказывает ограниченное ингибирующее действие. Однако его 5-нитропроизводное — 3,4-дигидрокси-5-нитробензальдегид (ДГНБ) проявляет сильную ингибирующую активность в бесклеточной системе. В данном исследовании изучаются ингибирующие свойства ДГНБ в бесклеточной системе, а также его механизм действия и влияние на модель гиперурикемии у лабораторных мышей.

Одновременно проводится оценка токсичности вещества *in vivo*. По результатам исследования, ДГНБ может представлять собой перспективное новое терапевтическое средство для лечения подагры и гиперурикемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:

Химические вещества и реагенты: Ксантиноксидаза (КО) (полученная из коровьего молока), ксантин, аллопуринол, 3,4-дигидроксибензальдегид (ДГБ-СНО), галловая кислота, фосфатно-солевой буфер (ФСБ), нитрит калия (KNO_2), полиэтиленгликоль 400, натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ), натрий фосфовольфрамат гидрат, диоксид марганца (MnO_2), диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПК), ЭДТА, ферроаммоний сульфат, перекись водорода (H_2O_2), гипохлорит натрия, DPPH, 5,5'-дитио-бис(2-нитробензойная кислота) (ДТНБ), боргидрид натрия, персульфат калия, аскорбиновая кислота, ($\pm$)- α -токоферол, 3,4-дигидрокси-5-нитробензальдегид (ДГНБ), 3,4-диметоксибензиловый спирт (ДМБ- CH_2OH), 3,4-дигидроксифенилэтанол (гидрокситирозол), кофейная кислота, 3,4-дигидроксибензиловый спирт (ДГНБ), 3,4,5-тригидроксибензальдегид гидрат (ТГБ-СНО), 4-гидрокси-3-метоксибензиловый спирт, ванилин, 3,4-дигидроксибензойная кислота (ДГБ- COOH), дигидрорадамин, 3,4-дигидрокси-6-нитробензальдегид (ДГ6НБ), энтакапон, 3,4,5-тригидроксибензиловый спирт (ТГБ- CH_2OH), 3,4-дигидрокси-5-нитробензиловый спирт (ДГНБ- CH_2OH), аллантаиноксинамид (чистота по ВЭЖХ >98%).

Тест на ингибирование ксантиноксидазы: Активность ксантиноксидазы определялась методом непрерывного спектрофотометрического измерения скорости реакции. Реакционная смесь готовилась в 67 мМ фосфатном буфере (рН 7.4) и содержала мочевую кислоту, растворённую в буфере, 20 нМ КО (с активностью 5 мЕд/мл) и при необходимости производные DGNB. Смесь предварительно инкубировалась при 25 °С в течение 1–5 минут, затем для запуска реакции добавляли 50 μM ксантина. Абсорбция образующейся мочевой кислоты измерялась при длине волны 295 нм. Аллопуринол использовался в качестве положительного контроля. Для кинетических измерений фермента применялись низкие концентрации ксантина. Все вещества в тесте, включая аллопуринол, растворялись в воде или водных растворах. Поэтому H_2O использовалась в качестве отрицательного контроля.

Преобразование соединения DGNB посредством КО: Кинетика реакции DGNB с КО измерялась спектрофотометрическим методом при различных значениях рН. Реакционная смесь состояла из 30 нМ КО и 30 μM DGNB, приготовленных в фосфатном буфере (рН 6.5–8.5). Поглощение DGNB отслеживалось при длине волны 327 нм, используя коэффициент экстинкции 15 600 $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$.

Для анализа продуктов с помощью масс-спектропии и ВЭЖХ (HPLC) 0,3 единицы КО инкубировали с 4 мг DGNB в 1 мл фосфатного буфера (pH 7.4) в течение 3 дней. Анализ проводился на приборе HPLC (Bio-Rad BioLogic DuoFlow, Hercules, CA) с колонкой Phenomenex C-18 (2) Luna размером 250×4.6 мм, 5 мкм, в подвижной фазе 40% ацетонитрил/вода. DGNB и его производные определялись при длинах волн 327 нм и 279 нм соответственно.

Ультраэффективная жидкостная хроматография / масс-спектрометрия (УЭЖХ/МС): Продукты, образующиеся в результате реакции между КО и DGNB, идентифицировались и подтверждались с использованием отрицательной электрораспылительной ионизации (ЭСИ-МС) и tandemной масс-спектрометрии (TMC). Масс-спектрометрические исследования проводились на тройном квадрупольном масс-спектрометре API 3200-Qtrap (Applied Biosystem/MDS SCIEX, Foster City, CA) с источником ионизации turboIonSpray™.

Основные рабочие параметры устанавливались следующим образом:

- Напряжение распыления ионов: -4.5 кВ,
- Температура источника ионов: 600 °C,
- Газ 1 и газ 2: 40 Па.

Тест на нейтрализацию HOCl (тест на способность к улавливанию радикалов): Гипохлоритная кислота (HOCl) готовилась свежей перед каждым применением: 1% (v/v) раствор гипохлорита натрия (NaOCl) доводили до pH 6.2 с помощью 0.6 М серной кислоты. Затем концентрация раствора определялась спектрофотометрически при 235 нм, используя $\epsilon = 100 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

5-тио-2-нитробензойная кислота (ТНБ) получалась восстановлением 5,5'-дитио-бис(2-нитробензойной кислоты) (ДТНБ) боргидридом натрия в фосфатном буфере. Тест на улавливание HOCl основан на ингибировании окисления ТНБ обратно в ДТНБ в присутствии HOCl.

Тест на нейтрализацию пероксинитрита:

- Цель: Оценка способности к нейтрализации пероксинитрита (ONOO^-).
- Метод: Наблюдение за окислением дигидрорамина (DHR 123) при 500 нм.
- Сравнение: Сравняется с витамином С.

Тест на нейтрализацию супероксид-аниона:

- Цель: Определение активности по нейтрализации супероксидного радикала (O_2^-).
- Метод: Основан на поглощении НБТ в системе ксантин-ХО при 560 нм.
- Сравнение: Сравняется с GSH (глутатион) и витамином С.

Тест на нейтрализацию свободного радикала DPPH:

- Цель: Определение способности к очистке радикала DPPH.
- Метод: Наблюдение за снижением абсорбции при 429 нм.
- Сравнение: С витамином С и витамином Е.

Модель гиперурикемии у мышей:

- Цель: Оценка *in vivo* эффективности ДГНБ против гиперурикемии.
- Метод: Гиперурикемия вызывается с помощью аллантинамида и сравнивается с ДГНБ и аллопуринолом.
- Анализ: Концентрация мочевой кислоты в сыворотке измеряется фосфовольфраматным методом.

Тест острой токсичности (на мышах):

- Цель: Определение безопасности ДГНБ и аллопуринола.
- Метод: В течение 28 дней наблюдаются общее состояние, летальность, изменение веса и состояние шерсти потомства.

Статистический анализ:

- Метод: Представлен в виде $\text{среднее} \pm \text{SD}$, использован двусторонний t-тест Стьюдента.
- Критерий: Значение $P < 0.05$ считается статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ: DGNB эффективно ингибирует активность фермента КО (ксантиноксидазы) в бесклеточных условиях: в тесте оценки активности КО были изучены 15 структурно сходных соединений. При добавлении к ферменту КО возрастающих концентраций аллопуринола, ДГНБ, ДГ6НБ, ДГБА или ТГБ-СНО начальная скорость образования мочевой кислоты по сравнению с контролем существенно снижалась, что указывает на угнетение активности КО. ДГНБ значительно снижает активность фермента КО, его значение IC_{50} составляет 3 μM , что близко к IC_{50} аллопуринола (1.8 μM). Для соединений ДГБА и ДГ6НБ значения IC_{50} составляют соответственно 76 μM и 96 μM , что говорит об их гораздо более слабом ингибирующем действии на КО. Для ТГБ-СНО значение IC_{50} оказалось слишком высоким для определения.

При анализе кинетики фермента использовались низкие концентрации ксантина, близкие к значению K_s (K_m). График кинетики в стационарном состоянии по Лайнвиверу–Берку ($1/v$ относительно $1/[S]$) показал, что при увеличении концентрации ксантина начальная скорость образования мочевой кислоты достигает максимального значения — 0,125 $\mu\text{M}/\text{сек}$. Однако при концентрациях ДГНБ 1.3, 3.3, 5.0 и 6.7 μM значения V_{max} соответственно снижаются до 0.083, 0.052, 0.033 и 0.031 $\mu\text{M}/\text{сек}$, тогда как K_m возрастает до 2.7, 3.6, 4.9 и 6.7 μM (начальное значение — 1.8 μM). При этих условиях ингибирующее действие ДГНБ невозможно устранить увеличением концентрации субстрата ксантина.

Эти результаты указывают на то, что ДГНБ ингибирует активность КО по механизму смешанного типа ингибирования. Кроме того, было также изучено влияние pH среды на ингибирующую активность ДГНБ в отношении КО. Установлено, что нейтральные или слегка кислые значения pH усиливают ингибирующее действие ДГНБ.

DGNB и родственные соединения ингибируют КО в зависимости от структуры и активности: Для оценки влияния на активность КО были

проанализированы такие соединения, как ДГНБ, ДГ6НБ, ДГБ -СНО, ТГБ-СНО, ДГБА и энтакapon. Общей чертой этих молекул является наличие катехольного ядра, однако их функциональные группы различаются. Присутствие альдегидной группы (-СНО), как в ДГНБ, ДГ6НБ и ТГБ-СНО, коррелирует с заметной ингибцией КО. Несмотря на то, что ванилин также содержит -СНО, ингибирующего эффекта не наблюдается. Соединение ДГБА, не содержащее -СНО, демонстрирует умеренную ингибиторную активность. В то же время, соединения с -COOH или -CH₂OH группами (например, галловая кислота, кофейная кислота, гидрокситирозол и другие) ингибирующего действия не проявляют. Также, несмотря на то что энтакapon содержит фрагмент, аналогичный ДГНБ, он не ингибирует КО.

ДГНБ ингибирует КО необратимо и в зависимости от времени: ДГНБ ингибирует активность фермента КО в прогрессирующей временной зависимости — это свойство схоже с аллопуринолом. При предварительной инкубации ДГНБ (6.67 μ M) с КО ингибирующий эффект значительно возрастает. Чем дольше длится инкубация, тем сильнее подавляется активность КО: например, после 2 минут инкубации с ДГНБ активность КО снижается на 75%. Подобное временное усиление ингибирования наблюдается также для других альдегидсодержащих соединений, таких как ДГ6НБ и ТГБ-СНО, но не проявляется у ДГБА и других молекул. Это указывает на необратимый характер ингибиции со стороны ДГНБ. Более того, эффект ДГНБ не устраняется восстановителями, такими как ГШ или дитиотреитол, что дополнительно подтверждает прочность ингибирования.

В заключительном эксперименте совместное применение ДГНБ и аллопуринола привело к ингибированию активности КО примерно на 21% каждым из соединений, что указывает на наличие аддитивного эффекта..

О окисляет ДГНБ до кислоты медленно: Для выяснения механизма ингибирования КО ДГНБ, 30 μ M ДГНБ инкубировали с 30 nM КО в фосфатном буфере (pH 7.4), после чего добавляли ксантин для начала реакции. Хотя активность КО оставалась подавленной в течение 20 часов, затем она начала восстанавливаться. Это свидетельствует о том, что ДГНБ не полностью инактивирует КО.

В системе без ксантина (30 μ M ДГНБ + 30 nM КО) в течение 12 часов проводился спектральный анализ. Пробы, отобранные каждый час, показали уменьшение поглощения ДГНБ при 327 нм и появление нового пика при 279 нм, что указывает на образование нового продукта. Скорость реакции была крайне низкой ($\sim 10^{-10}$ моль/л/с) и увеличивалась с ростом pH. В отсутствие КО ДГНБ оставался стабильным.

Согласно данным УФ-спектроскопии, ВЭЖХ и масс-спектрометрии, новый продукт, образованный из ДГНБ под действием КО, является более полярным по сравнению с ДГНБ и демонстрирует молекулярный ионный пик m/z 198, отличающийся от пика m/z 182 у ДГНБ. На основании масс-спектров установлено, что продукт представляет собой 3,4-дигидрокси-5-нитробензойную кислоту. Таким образом, фермент КО медленно превращает ДГНБ в карбоксилатную кислоту, что сопровождается постепенной утратой ингибирующей активности. Этот механизм

соответствует ранее описанным наблюдениям, согласно которым ингибирование КО альдегидами связано с их окислением до кислот.

ДГНБ считается более безопасным по сравнению с аллопуринолом: О токсичности ДГНБ известно крайне мало. Единственное доступное ранее исследование показало, что минимальная летальная доза при пероральном введении у мышей составляет 312 мг/кг. В данном исследовании была проведена оценка потенциальной токсичности ДГНБ с сопоставлением с аллопуринолом. В каждую группу было распределено по 12 мышей. Животные получали перорально ДГНБ в дозах 100, 200 или 500 мг/кг либо аллопуринол в дозе 500 мг/кг. Контрольная группа получала только растворитель. Все животные наблюдались ежедневно в течение 28 суток.

У мышей, получавших ДГНБ, не наблюдалось признаков общей интоксикации; масса тела и поведенческие реакции не отличались от контрольной группы. На 28-й день часть животных была эвтаназирована, и были проведены гистологические исследования жизненно важных органов — печени, почек, сердца и лёгких. Патологических изменений не выявлено.

Оставшиеся мыши были спарены для оценки влияния препарата на репродукцию. У потомства не наблюдалось патологий, включая нормальное состояние волосяного покрова. В противоположность этому, среди 12 мышей, получавших аллопуринол (500 мг/кг), в течение первых трёх суток погибло 5 животных (42% смертность). Из оставшихся 7 мышей родилось 19 детёнышей, из которых 8 погибли в течение 2 суток. Наиболее примечательно, что выжившие детёныши начали терять шерсть через 2 недели и к 3–4 неделям потеряли большую часть покрова на задней части тела. Однако после отделения от матери шерсть начинала отрастать вновь, и к 6–7 неделе они приобретали здоровый внешний вид. Тем не менее, эти родители в дальнейшем были дважды снова использованы для воспроизводства: в первом случае 100% потомства проявило алопецию, во втором — 50%. Всего наблюдалось 6 последовательных помётов, и в каждом случае у примерно 60% детёнышей фиксировалась потеря шерсти. Эти данные были подтверждены в трёх независимых экспериментах.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что при тестировании на мышах ДГНБ оказался значительно менее токсичным по сравнению с аллопуринолом.

ВЫВОДЫ: В данном исследовании было установлено, что соединение ДГНБ (3,4-дигидрокси-5-нитробензальдегид) эффективно ингибирует фермент ксантиноксидазу (КО), то есть снижает его активность. Исследование показало, что ингибирующее действие ДГНБ на КО близко к действию аллопуринола ($IC_{50} = 3$ мкМ) и реализуется через механизм смешанного типа ингибирования. Это означает, что ДГНБ может связываться как с активным центром фермента, так и с его аллостерическими участками. Также было установлено, что альдегидная ($-CHO$) и нитрогруппа ($-NO_2$) в структуре ДГНБ имеют решающее значение в его ингибирующих свойствах. Особенно наличие $-CHO$ -группы способствует формированию ковалентной связи ДГНБ с КО. Положение $-NO_2$ -группы усиливает электрофильные свойства, обеспечивая более прочную связь с ферментом. Эти особенности позволяют рассматривать ДГНБ не только как ингибитор, замедляющий активность КО, но и как частично необратимый

ингибитор. Кинетические анализы показали, что ингибирующее действие ДГНБ усиливается со временем, что позволяет охарактеризовать его как ингибитор, зависящий от времени. Одновременно фермент медленно окисляет ДГНБ до карбоксилатной (карбоновой) кислоты и восстанавливает свою активность. Это указывает на то, что ДГНБ не полностью разрушает фермент, то есть возможен переход в обратимое состояние.

В опытах *in vivo* ДГНБ эффективно снижал уровень мочевой кислоты в сыворотке крови на модели гиперурикемии у мышей и обладал меньшей токсичностью по сравнению с аллопуринолом. Аллопуринол при дозе 500 мг/кг оказывал выраженное токсическое действие (42% смертности, проблемы с воспроизводством и выпадение шерсти), тогда как ДГНБ даже при дозе до 500 мг/кг оценивался как крайне безопасный — не наблюдалось изменений массы тела, поведения, состояния органов и репродуктивной функции.

Кроме того, ДГНБ является метаболитом лекарственного средства энтакапон, применяемого при болезни Паркинсона, и также ингибирует фермент катехол-О-метилтрансферазу (КОМТ). Это превращает ДГНБ в соединение с двойным терапевтическим потенциалом — то есть оно может быть полезно как при гиперурикемии, так и, возможно, при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона.

В обобщённом виде можно сказать, что ДГНБ — это кандидат в ингибиторы ксантиноксидазы нового поколения, обладающий:

- высокой эффективностью (на уровне аллопуринола);
- низкой токсичностью (подтвержденной в исследованиях *in vivo*);
- структурно-специфичным действием (благодаря группам $-\text{NO}_2$ и $-\text{CHO}$);
- комбинированными терапевтическими перспективами (ингибирование КО и КОМТ).

Поэтому ДГНБ можно рассматривать как перспективного кандидата для клинического применения при заболеваниях, связанных с гиперурикемией и подагрой. Однако необходимы дополнительные клинические исследования для изучения его фармакокинетики в организме человека, длительного действия и взаимодействия с другими лекарственными средствами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Richette P., Bardin T. Gout // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375. — P. 318–328.
2. Vitart V., Rudan I., Hayward C., Gray N.K., Floyd J., Palmer C.N., et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout // *Nature Genetics*. — 2008. — Vol. 40. — P. 437–442.
3. Eggebeen A.T. Gout: an update // *American Family Physician*. — 2007. — Vol. 76. — P. 801–808.
4. Drapkina O.M., Mazurov V.I., Martynov A.I., Gaidukova I.Z., Duplyakov D.V., Nevzorova V.A. i dr. «В фокусе гиперурикемия». Резолюция Совета экспертов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3564. doi:10.15829/1728-8800-2023-3564
5. Hille R. Molybdenum-containing hydroxylases // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. — 2005. — Vol. 433. — P. 107–116.

6. Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? // Free Radical Biology and Medicine. — 2002. — Vol. 33. — P. 774–797.
7. Gray C.L., Walters-Smith N.E. Febuxostat for treatment of chronic gout // American Journal of Health-System Pharmacy. — 2011. — Vol. 68. — P. 389–398.
8. Love B.L., Barrons R., Veverka A., Snider K.M. Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat // Pharmacotherapy. — 2010. — Vol. 30. — P. 594–608.
9. Рамеев В.В., Елисеев М.С., Моисеев С.В. «Концепция аутовоспаления в генезе подагры и гиперурикемии» // Клиническая фармакология и терапия. 2019;2019(2):28–33. doi:10.32756/0869-5490-2019-2-28-33
10. Chao J., Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout // Current Rheumatology Reports. — 2009. — Vol. 11, No. 2. — P. 135–140.
11. Dubchak N., Falasca G.F. New and improved strategies for the treatment of gout // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. — 2010. — Vol. 3. — P. 145–166.
12. Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Cheremushkina E.V. «Сравнение частоты и количества употребления в пищу мясных продуктов у пациентов с подагрой и асимптоматической гиперурикемией (предварительные данные пилотного исследования)» // Вестник ревматологии. 2022–2023.
13. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D., Singh M.K., Bae S., Neogi T., Pillinger M.H., et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis // Arthritis Care & Research. — 2012. — Vol. 64, No. 10. — P. 1447–1461.
14. Köttgen A., Albrecht E., Teumer A., Vitart V., Krumsiek J., Hundertmark C., et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations // Nature Genetics. — 2013. — Vol. 45, No. 2. — P. 145–154.
15. Молекулярно-генетические предикторы развития подагры: обзор тяжести и клинического течения заболевания // Научный журнал NA-Journal, 2024.