

УДК 577.152.1

КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗА: СТРУКТУРА, РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

© 2024 г. С. А. Бедина^{а, б, *}, Е. Э. Мозговая^{а, **}, С. С. Спицина^{а, б, ***},
М. А. Мамус^{а, ****}, А. С. Трофименко^{а, *****}

^аФедеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского”, Волгоград, 400138 Россия

^бФедеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Волгоградский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, 400131 Россия

*e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

**e-mail: nauka@pebma.org

***e-mail: svetlanahime@yandex.ru

****e-mail: m.mamus@yandex.ru

*****e-mail: a.s.trofimenko@mail.ru

Поступила в редакцию 30.06.2023 г.

После доработки 29.04.2024 г.

Принята к публикации 21.05.2024 г.

В статье представлен обзор современной научной литературы о строении, распространении, биологической и физиологической роли ксантиноксидоредуктазы (КОР). Энзим обнаружен во всех живых организмах: от бактерий до человека. Однако только у млекопитающих он представлен в двух формах, другие виды содержат исключительно КДГ-форму. Фермент представляет собой гомодимер с независимым переносом электронов в каждом мономере. Установлено, что КОР катализирует окисление гипоксантина до ксантина и ксантина до мочевой кислоты на заключительном этапе пуринового метаболизма и является широко распространенным ферментом. В обзоре освещаются формы КОР и их роль в генерации активных форм кислорода (АФК), активных форм азота (АФА) и синтезе мочевой кислоты, которые участвуют во многих физиологических процессах. Показано, что мочевая кислота проявляет антиоксидантную активность, а АФК и АФА играют определенную роль во врожденном иммунитете, передаче сигналов, метаболизме ксенобиотиков, регуляции окислительно-восстановительного потенциала клеток, а также участвуют в маммогенезе и лактогенезе. Таким образом, в последние годы достигнут значительный прогресс в понимании биохимической и физиологической природы этой ферментной системы.

Ключевые слова: ксантиноксидаза, ксантиндегидрогеназа, ксантиноксидоредуктаза, структура, распространенность, физиологическая роль

DOI: 10.31857/S0301179824030037 EDN: BVKWVX

Сокращения: АФА – активные формы азота; АФК – активные формы кислорода; КДГ – ксантиндегидрогеназа; КО – ксантиноксидаза; КОР – ксантиноксидоредуктаза; МК – мочевая кислота; ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2; FAD-домен – флавинадениндинуклеотидный домен; HIF-1 – и фактор-1, индуцируемый гипоксией; IFN- α – интерферон- α ; IFN- γ – интерферон- γ ; IL-1 – интерлейкин-1, IL-6 – интерлейкин-6; MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы; Mo-SO-домен – молибдоптерин-связывающий домен; NADH – никотинамидадениндинуклеотид; NF- κ B – ядерный фактор- κ B; NETos – процесс программируемой клеточной гибели, сопровождающийся выбросом нейтрофилом внеклеточной нейтрофильной ловушки; NO – оксид азота; ONOO⁻ – пероксинитрит; TNF- α – фактор некроза опухоли- α .

ВВЕДЕНИЕ

Ферментный комплекс – ксантиноксидоредуктаза (КОР) – активно изучается с момента его открытия Schardinger (более 100 лет назад) в коровьем молоке [1]. КОР – репрезентативная форма двух ферментов: ксантиндегидрогеназы (КДГ; ЕС 1.17.1.4) и ксантиноксидазы (КО; ЕС 1.17.3.2), которые являются продуктом одного гена [1, 30].

Интерес к изучению фермента обусловлен его уникальным строением и участием во многих физиологических и патологических процессах, протекающих в организме. Большинство исследований посвящено изучению патологических последствий, возникающих в результате активации КОР [2, 9, 13, 25]. В последние годы обсуждается его роль в окислительном стрессе и образовании внеклеточных ловушек нейтрофилов в результате открытого сравнительно недавно особого процесса гибели клеток – NETоза [44]. Экстрацеллюлярные ловушки, согласно современным данным, принимают активное участие в патогенезе ряда аутоиммунных ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, выступая в качестве аутоантигенов и способствуя хронизации воспалительного процесса [60]. В то же время в литературе отсутствуют четкие представления о физиологическом значении фермента.

Целью нашего обзора является обобщение данных современных научных исследований в области строения, распространения, биологической и физиологической роли одного из ключевых ферментов пуринового метаболизма – ксантиноксидоредуктазы.

СТРОЕНИЕ КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗЫ

КОР – представитель семейства металлофлавопротеинов, является гомодимерным белком (молекулярная масса 290 (300) кДа), образованным двумя молекулами, каждая из которых имеет молекулярную массу 145 (150) кДа. Эти молекулы представляют собой каталитически независимые субъединицы фермента. В результате их взаимодействия энзим приобретает форму бабочки. Одна субъединица включает три домена: С-концевой молибдоптерин-связывающий (Мо-Со) домен, промежуточный флавинадениндинуклеотидный (FAD) домен и N-концевой домен, состоящий из двух неидентичных железо-серных (Fe₂-S₂) поддоменов (рис. 1). Мо-Со-домен имеет кофактор молибдоптерина, содержащий атом молибдена, а FAD-домен – кофактор флавинадениндинуклеотида. Таким образом, в каждой субъединице фермента находится 4 окислительно-восстановительных центра [7, 49]. Домены между собой соединяются неструктурированными “шарнирными” областями

– линкерными сегментами. Аминокислотная последовательность КОР млекопитающих идентична более чем на 80%. Более подробно с последовательностью аминокислот в составе молекулы КОР можно ознакомиться в работах E. Garattini [27].

ФОРМЫ КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗЫ

В физиологических условиях у млекопитающих энзим синтезируется и находится преимущественно в форме КДГ или NAD⁺-оксидоредуктазы, предпочитающей NAD⁺ в качестве акцептора электронов. Однако эта форма КОР может обратимо или необратимо переходить в КО или O₂-оксидоредуктазу, которая в качестве акцептора электронов использует кислород [30]. В первом случае электроны, образующиеся в результате окисления гипоксантина или ксантина, восстанавливают NAD⁺ до NADH. Во втором случае электроны передаются непосредственно молекулярному кислороду с образованием супероксида и, во вторую очередь, пероксида водорода [27]. Схема реакции, катализируемой ферментом, представлена на рис. 2.

Обратимый переход КДГ в КО происходит путем окисления сульфгидрильных групп двух остатков цистеина, необратимый – в результате специфического протеолитического расщепления фрагмента, содержащего цистеиновые группы [27, 48].

Однако, не для всех эукариотических организмов характерно преобразование КДГ в КО. Например, КОР в куриной печени присутствует только в форме КДГ, устойчивой к конверсии [27].

Кроме хорошо изученных форм КОР (КДГ и КО) некоторые исследователи выделяют переходную или промежуточную форму фермента с дегидрогеназной и оксидазной активностью [9, 48].

Кроме того, описаны демолибдо- и / или дезульф-формы КОР, в которых Мо-Со-центр находится в не активном состоянии, в то время, как активность ФАД-центра сохраняется [12].

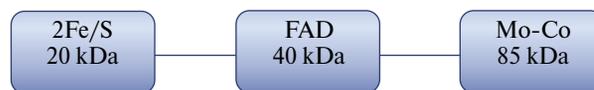


Рис. 1. Молекулярная структура мономера ксантиноксидоредуктазы (КОР). Мономер КОР включает N-концевой 2Fe/S-домен (молекулярная масса 20 кДа), промежуточный FAD-домен (молекулярная масса 40 кДа) и С-концевой Мо-Со-домен (молекулярная масса 85 кДа).

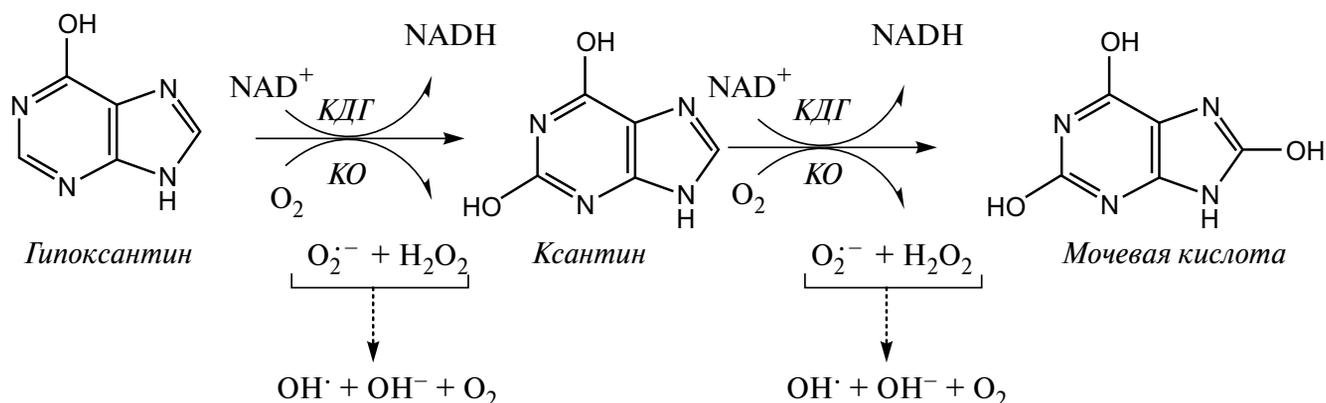


Рис. 2. Схема окислительного гидроксирования гипоксантина и ксантина в мочевую кислоту с образованием активных форм кислорода.

Кроме дегидрогеназной и оксидазной активности, в определенных условиях (гипоксия, ацидоз) КОР может проявлять NADH-оксидазную и нитратредуктазную активность, что сопровождается образованием супероксид-аниона и NO соответственно [35].

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗЫ

Регуляция активности КОР происходит как на транскрипционном, так и на посттрансляционном уровнях. Основные факторы, влияющие на активность КОР на разных уровнях, приведены в табл. 1.

Транскрипционный уровень регуляции активности ксантиноксидоредуктазы

Первым уровнем модуляции КОР является экспрессия генов. Ген, кодирующий КОР человека, клонирован и экспрессирован *in vitro*, занимает площадь не менее 60 кб., содержит 36 экзонов и 35 интронов, расположен на коротком плече хромосомы 2 [14].

Базальная экспрессия гена КОР человека находится на низком уровне и строго контролируется посредством множества факторов транскрипции. Низкий уровень экспрессии связан с репрессирующей регуляцией гена КОР на уровне транскрипции. При этом было показано, что у человека репрессированы как скорость транскрипции, так и активность основного промотора гена [12].

Большинство факторов транскрипции, включая провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-1, -6 (IL-1, IL-6), интерферон- α , - γ (IFN- α , IFN- γ); гормоны, такие как инсулин, дексаметазон, кортизол, пролактин; эпидермальные факторы роста и дифференцировки, липополисахариды, сложные эфиры форбола, усиливают транскрипцию [12, 14].

Некоторые исследования продемонстрировали аддитивный или синергический эффект цитокинов и глюкокортикоидов [14]. Кроме того, к параметрам, стимулирующим активность КОР, относятся: табачный дым, недостаток витамина E, селена, фолиевой кислоты, а также диета, обогащенная липидами. В то же время такие факторы, как истощение запасов железа в организме, диета, бедная белками и молибденом и обогащенная вольфрамом, который является антагонистом молибдена, напротив, приводили к снижению экспрессии и активности КОР [12]. На экспрессию гена КОР, помимо рассмотренных регуляторных факторов, значительное влияние оказывает напряжение кислорода. Изучению роли последнего в регуляции экспрессии и активности КОР посвящено множество исследований, демонстрирующих активацию транскрипции в условиях гипоксии и ингибирование при гипероксии [7, 12, 14].

Посттрансляционный уровень регуляции активности ксантиноксидоредуктазы

Посттрансляционная регуляция активности КОР основана на контроле взаимопревращения активных (КО и КДГ формы) и неактивных форм (демолибдо- и/или десульфо-формы) энзима, а также включает влияние на обратимое и необратимое преобразование КО и КДГ форм, обладающих оксидазной и дегидрогеназной активностью соответственно [12].

Исследования КОР, выделенной из молока, показали, что у человека только 2% фермента присутствует в активной форме. Большая часть фермента находится в демолибдо- и/или десульфо-формах, что дает возможность рассматривать наличие последних как способ посттрансляционного контроля активности КОР [12].

Напряжение кислорода, которое влияет на активность КОР путем регулирования экспрессии

Таблица 1. Факторы, влияющие на активность КОР

Транскрипционный уровень		Посттрансляционный уровень	
Позитивные факторы	Негативные факторы	Позитивные факторы	Негативные факторы
Гипоксия	Гипероксия	Гипоксия	Гипероксия
TNF- α	Недостаток железа	TNF- α	Супероксид-анион
IL-1, IL-6	Недостаток белка и молибдена в пище,	IL-1	Перекись водорода
IFN- α , IFN- γ	Избыток вольфрама	IFN- γ	Гидроксильный радикал
Инсулин			Оксид азота
Глюкокортикоиды			Пероксинитрит
Пролактин			
Факторы роста и дифференцировки			
Липополисахариды			
Форболовые эфиры			
Недостаток витамина E, селена, фолиевой кислоты			

генов, также регулирует активность фермента на посттрансляционном уровне. Ряд исследований показал увеличение активности КОР вскоре после воздействия гипоксии и снижение активности фермента при гипероксии, прежде чем произошло изменение транскрипции КОР [12, 14]. Известно, что при гипоксии в клетках развиваются многочисленные метаболические изменения. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе активации фермента в условиях гипоксии полностью не расшифрованы. Некоторые исследования продемонстрировали активацию транскрипционных факторов, включая фактор-1 (HIF-1), ядерный фактор-кВ (NF-кВ) и протеинкиназы, таких как митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), опосредованную гипоксией, что сопровождалось значительной активацией КОР [12].

Кроме этого, побочные продукты реакции, катализируемой КОР, включая супероксид анион, перекись водорода, пероксинитрит, гидроксильный радикал, оксид азота, являются негативными регуляторами, снижающими активность фермента. В то же время некоторые исследователи считают, что на активность КОР оксид азота не влияет, а инактивируется КОР в результате производства пероксинитрита. Следует отметить, что регуляция, опосредованная продуктами реакции, может играть роль в ингибировании КОР в условиях гипоксии [14].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗЫ

Фермент обнаружен во всех живых организмах: от бактерий до человека [12, 34, 41]. Однако только у млекопитающих он представлен в двух формах, другие виды содержат исключительно КДГ-форму [7, 12].

У млекопитающих КОР присутствует во многих органах, тканях и жидкостях. Высокие уровни обнаружены в печени, кишечнике, почках, лактирующей молочной железе, а также в эндотелиальных клетках сосудов и в биологических жидкостях, таких как кровь, желчь и молоко [6, 12]. У человека самая высокая удельная активность КОР обнаружена в печени и кишечнике; в других органах (почки, легкие, мозг, мышцы) выявлена более низкая активность фермента [13, 15, 51]. КОР обнаружена также в эндотелии сосудов человека, при этом фермент сконцентрирован на поверхности клеток, обращенной в просвет сосудов. Связывание с эндотелиальными клетками осуществляется, по-видимому, в результате взаимодействия с гликозиламиногликанами. В материнском молоке и крови активность фермента в физиологических условиях низкая и ниже в сравнении с активностью КОР в бычьем молоке и крови, но резко увеличивается при патологических состояниях [6]. Так, в сыворотке крови КОР появляется в основном в результате повреждения гепатоцитов при некоторых

заболеваниях печени (вирусный гепатит, токсическое поражение печени, трансплантация, гипоксия, ишемия/реперфузия) и высвобождения энзима из клеток печени в кровотоки [7] или же вследствие повреждения кишечника [38, 50]. При этом в клетках и тканях фермент присутствует в основном в форме КДГ. В биологических жидкостях, таких как молоко и плазма, фермент преобладает в форме КО [7, 9].

В эксперименте на лабораторных животных (мыши и крысы) было показано, что самые высокие показатели энзимной активности определяются в верхней части кишечного тракта. И по мере продвижения от проксимального отдела тонкого кишечника к дистальному наблюдается снижение градиента экспрессии КОР. Аналогичное распределение КОР обнаружено и в тонком кишечнике человека и подтверждается данными, сообщающими о высокой активности фермента в эпителиальных и бокаловидных клетках проксимального отдела кишечника [27].

Что же касается субклеточной локализации энзима, то в основном КОР находится в цитоплазме клеток, где преобладает его дегидрогеназная форма. В то же время фермент обнаружен на внешней поверхности клеточных мембран и во внутриклеточных органеллах, таких как пероксисомы и митохондрии [4, 31].

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗЫ

Биологическая функция КОР хорошо известна и определяется реакцией, катализируемой ферментом: окисление гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту (МК) на заключительном этапе пуринового метаболизма [9]. Окисление происходит в Мо-Со-домене, в котором Mo^{6+} восстанавливается до Mo^{4+} , а затем поток электронов от него направляется через два окислительно-восстановительных железно-серных центра к FAD-домену, где акцептор электронов восстанавливается. Дальнейший путь электронов зависит от формы КДГ. КО катализирует перенос одновалентных и двухвалентных электронов на O_2 , что приводит к образованию активных форм кислорода (АФК): супероксид-иона ($\text{O}_2^{\cdot-}$) и перекиси водорода (H_2O_2) соответственно. Соотношение между этими двумя АФК определяет ряд факторов. Ацидоз, низкое напряжение кислорода и концентрация пуринов замедляют скорость потока электронов, таким образом благоприятствуя двухвалентному переносу, который генерирует H_2O_2 [17]. КДГ катализирует перенос электронов на NAD^+ . КДГ, действуя как NADH-оксидаза в условиях ацидоза и низкого парциального давления, также может продуцировать АФК в FAD-домене. Эта активность сохраняется, когда в молекуле энзима отсутствуют атомы

молибдена или серы в кофакторе молибдоптерина, а также при ингибировании КОР препаратами, блокирующими функции Мо-Со-домена [7]. Кроме того, КОР может действовать как нитратредуктаза в Мо-Со-домене, восстанавливая нитраты до нитритов, и как нитритредуктаза, восстанавливая нитриты до оксида азота (NO) [17, 42, 43, 58]. NO может в дальнейшем реагировать с $\text{O}_2^{\cdot-}$ с образованием пероксинитрита (ONOO^-). В присутствии переходных металлов $\text{O}_2^{\cdot-}$ и H_2O_2 образуют гидроксильный радикал (OH^\cdot), который вместе с ONOO^- способствует проявлению цитотоксической активности воспалительной реакции и развитию защитного механизма против бактерий при врожденном иммунитете [6].

Таким образом, продуктами деятельности КОР являются: МК и восстановленный никотинамидениндинуклеотид (NADH) в результате КДГ-активности; МК и АФК в результате КО-активности; активные формы азота (АФА) и NO в результате нитрат- и нитритредуктазной активности; и АФК в результате NADH-оксидазной активности энзима [8]. КО- и КДГ-активность, а также нитратредуктазную активность фермента обеспечивает Мо-Со-домен; NADH-оксидазную активность – FAD-домен. Действия КОР схематически представлены на рис. 3.

МК является конечным метаболитом как экзогенного пула пуринов, так и их эндогенного метаболизма у человека, тогда как у других млекопитающих МК распадается до мочевины и аммиака в присутствии уриказы. В процессе эволюции гоминидов (человека и человекообразных обезьян) ген уриказы, вероятно, претерпел функциональную мутацию и данный фермент утратил свою активность [21]. Экзогенный пул зависит от рациона питания, при этом значительный вклад в него вносят животные белки. Эндогенная продукция МК в основном происходит в печени, кишечнике и других тканях, таких как мышцы, почки и эндотелий сосудов [19].

Благодаря генерации побочных продуктов: АФК, АФА и NO фермент принимает участие во многих биохимических процессах. Через

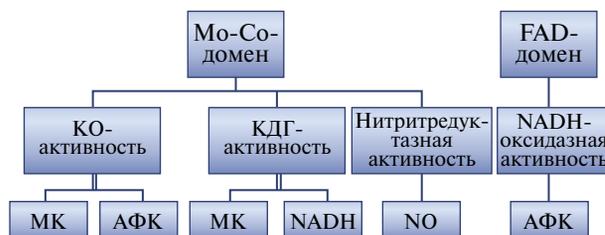


Рис. 3. Биологические функции КОР и продукты реакции, катализируемой ферментом.

посредство последних энзим осуществляет регуляцию ряда физиологических и патологических состояний. Несмотря на то, что механизмы этих реакций до конца не изучены, достоверно известно, что направление, по которому пойдет процесс, определяет уровень АФК и АФА. В данном обзоре более подробно остановимся на участии фермента в физиологических процессах, протекающих в организме.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОРГАННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ФЕРМЕНТА

Преимущественная локализация фермента в печени, кишечнике, сосудах, лактирующей молочной железе и почках определяет ее функциональные возможности в этих органах (рис. 4). Однако это деление условное, т.к. организм представляет собой целостную биологическую систему, в которой функционирование всех органов взаимосвязано.

Печень. В печени функции КОР обусловлены в первую очередь ее низкой субстратной специфичностью и способностью, помимо пуринов, метаболизировать множество других эндогенных

и экзогенных субстратов, в том числе и лекарственные препараты. Во-вторых, МК, продуцируемая КОР, стимулирует глюконеогенез и накопление жира и таким образом влияет на метаболизм глюкозы и липидов в печени [40]. Третья функциональная роль КОР в печени тесно связана с ее функциями в кровеносном русле и обусловлена тем, что основным источником КОР сосудов является печень. При этом обнаружена сильная корреляция между активностью КОР и активностью таких печеночных ферментов, как аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ -глутамилтранспептидаза. Освобождение фермента из гепатоцитов сопровождается переходом дегидрогеназной формы в оксидазную [24, 47].

Кровеносные сосуды. Циркулирующая в сосудах КОР, обладая высоким сродством к гликозаминогликанам эндотелиальных клеток, связывается с последними и действует как системный модулятор окислительно-восстановительного баланса. КОР на поверхности эндотелиальных клеток генерирует АФК и АФА, тем самым способствует активации эндотелия в процессе воспаления и образованию эксудата. Кроме того, супероксидные радикалы индуцируют экспрессию молекул адгезии на внутренней поверхности микроциркуляторного русла,



Рис. 4. Функциональные возможности КОР в различных органах.

что сопровождается активацией, диapedезом и хемотаксисом лейкоцитов в очаг воспаления. В результате этого активированные фагоциты высвобождают цитокины, которые увеличивают экспрессию КОР и продукцию свободных радикалов. Активация эндотелия в процессе воспаления модулирует сосудистый тонус и, следовательно, способствует регуляции артериального давления [47].

Кишечник. В просвете кишечника КОР выполняет защитную функцию, которую обеспечивают АФК и АФА, защищающие организм от оппортунистических инфекций, сохраняя при этом комменсальный микробиом, формирующий иммунный гомеостаз.

Почки. Большинство пуринов катаболизируются в почках. Именно в почках КОР отвечает за физиологический уровень урикозурии, а следовательно, и за физиологический уровень урикемии. МК, в свою очередь, способствует поддержанию артериального давления за счет повышения экспрессии ЦОГ-2 и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Такие состояния, как гипо- и гиперурикемия, обусловлены поражением почек, сопровождающимся нарушением их функции, и ассоциируются с активностью КОР [45]. Кроме этого, АФК и АФА, генерируемые КОР, вероятно, способствуют поддержанию стерильности мочевыводящих путей.

Молочная железа. КОР необходима для нормального роста новорожденных [3]. Связано это с тем, что в период лактации энзим способствует образованию молочного жира шариков, секреция которых опосредована кластеризацией трансмембранного белка бутирофилина 1A1. КОР стимулирует секрецию апокринных липидов, индуцируя реорганизацию апикальной мембраны, и тем самым обеспечивает кластеризацию бутирофилина 1A1 и стыковку капель молочного жира с мембраной [46]. Вместе с тем лактопероксидаза молочной железы использует H_2O_2 и NO, генерируемые КОР, для образования гипотиоцианита и диоксида азота, которые подавляют рост условно-патогенных бактерий и предотвращают развитие мастита. В то же время бактерицидное действие молока не повреждает комменсальную флору полости рта, желудка и кишечника новорожденных и способствует регуляции кишечного микробиома новорожденных при грудном вскармливании.

Жировая ткань. Считается, что МК в основном вырабатывается в печени и выводится почками через мочевыводящие пути. В то же время ряд исследований, проведенных в последние годы, показал, что в жировой ткани КОР присутствует в большом количестве и имеет высокую активность. КОР адипоцитов также способна продуцировать МК. При этом уровень гиперурикемии тесно связан с накоплением висцерального жира

и не зависит от подкожного жира [57]. Кроме того, К.К. Cheung и соавторы сообщили, что КОР играет роль в дифференцировке адипоцитов [18]. Это дает основание предполагать участие КОР в липидном гомеостазе.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗЫ

Физиологическая роль фермента заключается в участии в пуриновом катаболизме, врожденном иммунном ответе, сигнальной трансдукции и определяется его сродством к следующим субстратам: пурины, пиримидины, альдегиды, птеридины, аза-пурины, гетероциклические соединения, нитрит, кофеин и ретинол [6].

Несмотря на то, что КОР окисляет различные соединения, считается, что гипоксантин и ксантин являются физиологическими субстратами фермента и основная его функция заключается в катаболизме пуринов [6, 12].

Как было сказано выше, в физиологических условиях преобладает КДГ-форма фермента, которая катализирует окислительное гидроксирование гипоксантина в ксантин и окисление ксантина в МК. Длительное время считалось, что МК, являясь конечным продуктом катаболизма пуринов, не несет никакой полезной функции в организме, а при ее высокой концентрации кристаллизуется, образует ураты в почках, откладывается в различных тканях, а также сопровождается развитием подагрического артрита. Однако позже выяснили, что МК выполняет ряд физиологических функций в организме.

Во-первых, МК действует как мощный антиоксидант, защищая клетки от окислительного повреждения, вызванного АФК и АФА [6, 12]. Многие работы демонстрируют, что антиоксидантная активность МК играет важную роль в предотвращении рака, сердечно-сосудистых заболеваний [11] и других патологических состояний [33]. Ряд исследователей обнаружили корреляцию между уровнем урикемии и продолжительностью жизни [8] и предположили, что данный механизм, направленный на предотвращение окислительного стресса, связанного со старением, способствует увеличению продолжительности жизни людей, а отсутствие уриказы у высших приматов дает эволюционное преимущество урикогелических приматов по сравнению с уреотелическими млекопитающими [29]. На долю МК приходится около половины антиоксидантной способности плазмы человека, и их антиоксидантные свойства столь же сильны, как и у аскорбиновой кислоты [21]. Кроме того, катаболизм пуринов также был обнаружен в эпителиальных клетках и эндотелиальных клетках сосудов. МК, секретируемая на поверхности этих клеток, входит в состав биологических жидкостей

(слюна, секрет воздухопроводящих путей и др.) и действует в качестве системного антиоксиданта [6]. В слюне МК вносит значительный вклад в антиоксидантную активность, на долю которой приходится около 60% [16]. Уровень МК в слюне пациентов с заболеваниями полости рта является биомаркером антиоксидантной защиты от окислительного стресса, поэтому его мониторинг в слюне важен как для диагностических целей, так и для контроля проводимой терапии. Кроме того, некоторые исследователи сообщают о корреляции между уровнями МК в сыворотке крови и слюне [5, 32].

Во-вторых, МК, увеличивая экспрессию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и активируя ренин-ангиотензиновую систему, поддерживает артериальное давление, противодействуя вазодилатации, вызываемой NO, что способствует пролиферации гладкомышечных клеток в меди [22, 47]. Однако, за счет усиления окислительного стресса и снижения биодоступности эндотелиального NO гиперурикемия вызывает эндотелиальную дисфункцию [36] и снижение кровотока в тканях-мишенях инсулина. В результате этого в скелетных мышцах снижается чувствительность к инсулину и возникают гиперинсулинемия и резистентность к инсулину [59]. В-третьих, МК способствует накоплению жира, а также стимулирует глюконеогенез, тем самым повышая и поддерживая в крови уровень глюкозы, необходимый для работы органов и тканей, прежде всего нервной системы, например, в условиях длительного голодания [9, 10]. В-четвертых, в результате повреждения ткани МК, локализованная внутри клеток, высвобождается, стимулирует макрофаги и индуцирует воспалительную реакцию, действуя как молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением [23]. Таким образом, МК, действуя как мощный антиоксидант во внеклеточной среде, обладает защитными свойствами. В то же время внутри клетки она проявляет прооксидантные свойства [55].

Способность КОР быстро переходить из дегидрогеназной формы в оксидазную и продуцировать АФК и АФА делает фермент идеальным компонентом быстрого иммунного ответа [6]. При этом в реализации врожденной иммунной защиты низкие уровни АФК и АФА выступают в качестве вторичных мессенджеров в передаче сигнала, в то время как высокие уровни АФК и АФА оказывают антимикробное действие, которое играет основную роль во врожденном клеточном иммунитете [26]. Убедительных доказательств участия АФК и АФА в клеточной передаче сигналов нет. Однако M. Rouquette с авторами в своих исследованиях обнаружили КОР на внешней поверхности культивируемых человеческих эндотелиальных и эпителиальных клеток, противоположной поверхности близлежащих клеток, участвующих

в межклеточных взаимодействиях, что дает основание предположить участие фермента в межклеточной передаче сигнала [53]. Кроме того, хорошо известна роль АФК в передаче сигналов в физиологических условиях и при патологических состояниях. Вероятно, что и АФК, генерируемые КОР, также могут выполнять сигнальную функцию в клетке и обеспечивать физиологически значимую передачу сигналов, которые участвуют в регуляции метаболизма, воспалительных процессах, в модуляции клеточных функций, таких как пролиферация, дифференцировка, апоптоз, аутофагия, адгезия и миграция [54, 56].

Фермент проявляет как провоспалительную, так и противовоспалительную активность. О микробицидной способности АФК известно давно. Поэтому защитная роль фермента против микроорганизмов в органах и тканях не вызывает сомнений и подтверждается экспериментальными данными антимикробного механизма КО против *Salmonella typhimurium* [27] и тем фактом, что медиаторы инфекции и воспаления, такие как цитокины, интерфероны и другие провоспалительные агенты, стимулируют превращение КДГ в КО, что приводит к генерации АФК и воспалительной реакции инфильтрации нейтрофилов [12]. В то же время данные некоторых исследований свидетельствуют о том, что кислородные радикалы могут и сами выступать в качестве медиаторов воспаления, а введение ингибиторов КОР способствует защите организма от них [27]. Противомикробное действие КОР в результате генерации АФК и АФА выявлено в желудочно-кишечном тракте, желчном протоке, сосудистом эндотелии. КОР также играет важную антимикробную роль в желчи, образующейся в желчных протоках [6]. В экспериментах на мухах-дрозофилах показано, что с возрастом ухудшение врожденного иммунного ответа может быть по крайней мере частично связано с потерей активности КДГ в процессе старения [37]. А работа Н.У. Chung демонстрирует, что наблюдаемая с возрастом повышенная конверсия КДГ в КО может быть важным фактором, способствующим усилению почечного окислительного стресса во время старения [20]. КОР в форме КО (в результате протеолиза с участием плазменных протеаз) выполняет защитные функции не только на клеточном уровне. Благодаря циркуляции в кровеносном русле фермент обеспечивает системную защиту организма [6].

АФК и АФА проявляют цитотоксические свойства как в физиологических условиях, так и при патологических состояниях [7]. Было показано, что КОР в конъюгации с антителами обладает противоопухолевым эффектом благодаря своей способности продуцировать АФК, что, в свою очередь, снижает рост раковых тканей. Этот цитостатический эффект может быть использован для

разработки фармакологических препаратов с селективным действием против раковых клеток [2, 12].

Кроме того, NO и АФК, увеличивая проницаемость сосудистой стенки и модулируя артериальный тонус, регулируют функцию эндотелия и уровень артериального давления [12]. Несмотря на то, что основным ферментом, производящим оксид азота, является NO-синтаза, КОР способна, в отличие от последней, продуцировать NO в бескислородных условиях. Следовательно, КОР может способствовать вазодилатации, вызванной NO при ишемии, когда активность NO-синтазы низкая [28]. В то же время NO не только способствует вазодилатации, но и принимает участие в многочисленных физиологических функциях, включая агрегацию тромбоцитов и иммунный ответ [28, 39].

Не менее важными функциями КОР являются способность метаболизировать ксенобиотики, в том числе противовирусные и противоопухолевые агенты, до их активных метаболитов; регуляция окислительно-восстановительного потенциала клеток, а также лактация [6]. Высокое содержание фермента, обнаруженное в молочных железах беременных и кормящих животных, дало основание предположить участие КОР в маммогенезе и лактогенезе [27].

В дополнение к вышеперечисленным механизмам, АФК и NO, генерируемые КОР, отвечают за мобилизацию железа из ферритина в печени, абсорбцию железа в слизистой оболочке кишечника и индукцию пролиферации [6], а также способствуют адипогенезу и потемнению белой жировой ткани [10, 52], а активация КОР может модулировать уровень циркулирующих адипокинов [25, 26]. Было также постулировано, что образование свободных радикалов с помощью КОР и других метаболических путей влияло на развитие животных [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ксантиноксидоредуктаза представляет собой сложный ферментный комплекс, образованный двумя взаимопревращающимися формами: ксантиндегидрогеназой и ксантинооксидазой. Фермент имеет уникальное строение, широкое распространение среди живых организмов и является многофункциональным энзимом. КОР, являясь биологическим катализатором процессов катаболизма на заключительном этапе пуринового метаболизма, генерирует биологически активные метаболиты (МК, АФК, АФА, NO), участвующие во многих биологических (физиологических и патологических) процессах, протекающих в организме. Физиологическая роль КОР заключается в участии в таких процессах, как воспаление и старение, врожденный иммунный ответ, сигнальная

трансдукция, клеточная пролиферация, апоптоз, маммогенез и лактогенез, а также регуляция функции эндотелия и сосудистого тонуса, метаболизм железа, и обусловлена способностью фермента генерировать супероксидные радикалы (сильный окислитель) и МК (мощный антиоксидант). Данный феномен свидетельствует о том, что КОР является уникальным ферментом, обладающим про- и антиоксидантным потенциалом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С. и др. Ксантиноксидоредуктаза // Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ. Волгоград, 2018. Выпуск XXXV / Под ред. И.А. Зборовской. М.: Планета, 2018. С. 62–68. <https://doi.org/10.18411/978-5-907109-24-7-2018-xxxv-62-68>
2. Agarwal A., Banerjee A., Banerjee U.C. Xanthine oxidoreductase: a journey from purine metabolism to cardiovascular excitation-contraction coupling // Crit Rev Biotechnol. 2011. V. 31. №. 3. P. 264–280. <https://doi.org/10.3109/07388551.2010.527823>
3. Al-Shehri S.S., Duley J.A., Bansal N. Xanthine oxidase-lactoperoxidase system and innate immunity: biochemical actions and physiological roles // Redox Biol. 2020. V. 34. № 101524. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101524>
4. Angermüller S., Bruder G., Völkl A. et al. Localization of xanthine oxidase in crystalline cores of peroxisomes. A cytochemical and biochemical study // Eur. J. Cell Biol. 1987. V. 45. P. 137–144
5. 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. V. 26. P. 57–60. <https://doi.org/10.1159/000452133>
6. Batchu U., Mandava K. Biochemical role of xanthine oxidoreductase and its natural inhibitors: an overview // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2016. V. 8. № 10. P. 57–65. <https://doi.org/10.22159/ijpps.v8i10.13927>
7. Battelli M.G., Bolognesi A., Polito L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: new emerging roles for a multi-tasking enzyme // Biochim. Biophys. Acta. 2014. V. 1842. № 9. P. 1502–1517. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.05.022>
8. Battelli M.G., Bortolotti M., Bolognesi A., Polito L. Pro-aging effects of xanthine oxidoreductase products // Antioxidants. 2020. V. 9. № 839. <https://doi.org/10.3390/antiox9090839>
9. Battelli M.G., Bortolotti M., Polito L., Bolognesi A. Metabolic syndrome and cancer risk: The role of xanthine oxidoreductase //

- Redox Biol. 2019. V. 21. № 101070.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101070>
10. Battelli M.G., Bortolotti M., Polito L., Bolognesi A. The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome // Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Mol. Basis Dis. 2018. V. 1864. № 8. P. 2557–2565.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.05.003>
 11. Battelli M.G., Polito L., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress // Atherosclerosis. 2014. V. 237. P. 562–567.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.006>
 12. Battelli M.G., Polito L., Bortolotti M., Bolognesi A. Xanthine Oxidoreductase-Derived Reactive Species: Physiological and Pathological Effects // Oxid. Med. Cell. Longev. 2016. № 3527579.
<https://doi.org/10.1155/2016/3527579>
 13. Battelli M.G., Polito L., Bortolotti M., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase in cancer: more than a differentiation marker // Cancer. Med. 2016. V. 5. № 3. P. 546–557.
<https://doi.org/10.1002/cam4.601>
 14. Berry C.E., Hare J. M. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications // J. Physiol. 2004. V. 555. Pt. 3. P. 589–606.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.055913>
 15. Bortolotti M., Polito L., Battelli M.G., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase: One enzyme for multiple physiological tasks // Redox Biology. 2021. V. 41. № 101882.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101882>
 16. Bukharinova M.A., Stozhko N.Y., Novakovskaya E. et al. Developing Activated Carbon Veil Electrode for Sensing Salivary Uric Acid // Biosensors. 2021. V. 11. № 287.
<https://doi.org/10.3390/bios11080287>
 17. Cantu-Medellin N., Kelley E.E. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reduction of nitrite to nitric oxide: insights regarding where, when and how // Nitric Oxide. 2013. V. 34. P. 19–26.
<https://doi.org/10.1016/j.niox.2013.02.081>
 18. Cheung K.J., Tzamelis I., Pissios P. et al. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPAR γ activity // Cell Metab. 2007. V. 5. № 2. P. 115–28.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.01.005>
 19. Chaudhary K., Malhotra K., Sowers J., Aroor A. Uric Acid-key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome // Cardiorenal. Med. 2013. V. 3. P. 208–220.
<https://doi.org/10.1159/000355405>
 20. Chung H.Y., Song S.H., Kim H.J. et al. Modulation of renal xanthine oxidoreductase in aging: gene expression and reactive oxygen species generation // J. Nutr. Health Aging. 1999. V. 3. № 1. P. 19–23.
 21. Cicero AFG, Fogacci F. Di Micoli V. et al. Purine metabolism dysfunctions: experimental methods of detection and diagnostic potential. // Int. J. Mol. Sci. 2023. V. 24. № 8. 7027.
<https://doi.org/10.3390/ijms24087027>
 22. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K. et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system // J. Hypertens. 2008. V. 26. P. 269–275.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f240bf>
 23. Eisenbacher J.L., Schrezenmeier H., Jahrsdörfer B. et al. S100A4 and uric acid promote mesenchymal stromal cell induction of IL-10⁺/Ido⁺ lymphocytes // J. Immunol. 2014. V. 192. P. 6102–6110.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303144>
 24. Furuhashi M., Matsumoto M., Tanaka M. et al. Plasma Xanthine Oxidoreductase Activity as a Novel Biomarker of Metabolic Disorders in a General Population // Circ. J. 2018. V. 82. P. 1892–1899.
<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0082>
 25. Furuhashi M. Fatty Acid-Binding Protein 4 in Cardiovascular and Metabolic Diseases // J. Atheroscler. Thromb. 2019. V. 26. P. 216–232.
<https://doi.org/10.5551/jat.48710>
 26. Furuhashi M., Matsumoto M., Murase T. et al. Independent links between plasma xanthine oxidoreductase activity and levels of adipokines // J. Diabetes Investig. 2019. V. 10. P. 1059–1067.
<https://doi.org/10.1111/jdi.12982>
 27. Garattini E., Mendel R., Romão M.J. et al. Mammalian molybdo-flavoenzymes, an expanding family of proteins: structure, genetics, regulation, function and pathophysiology // Biochem. J. 2003. V. 372. Pt 1. P. 15–32.
<https://doi.org/10.1042/BJ20030121>
 28. Godber B.L., Doel J.J., Sapkota G.P. et al. Reduction of nitrite to nitric oxide catalyzed by xanthine oxidoreductase // J. Biol. Chem. 2000. V. 275. № 11. P. 7757–7763.
<https://doi.org/10.1074/jbc.275.11.7757>
 29. Hershfield M.S., Roberts L.J., Ganson N.J. Treating gout with pegloticase, a PEGylated urate oxidase, provides insight into the importance of uric acid as an antioxidant in vivo // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. V. 107. № 32. P. 14351–14356.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1001072107>
 30. Ichida K., Amaya Y., Okamoto K., Nishino T. Mutations associated with functional disorder of xanthine oxidoreductase and hereditary xanthinuria in humans // Int. J. Mol. Sci. 2012. V. 13. № 11. P. 15475–15495.
<https://doi.org/10.3390/ijms131115475>
 31. Ives A., Nomura J., Martinon F. et al. Xanthine oxidoreductase regulates macrophage IL1 β secretion upon NLRP3 inflammasome activation // Nat. Commun. 2015. V. 6. P. 6555.
<https://doi.org/10.1038/ncomms7555>
 32. Jaiswal A., Madaan S., Acharya N. et al. Salivary Uric Acid: A Noninvasive Wonder for Clinicians? // Cureus. 2021. V. 13. № e19649.
<https://doi.org/10.7759/cureus.19649>

33. Joosten L.A.B., Crişan T.O., Bjornstad P., Johnson R.J. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020. V. 16. P. 75–86.
<https://doi.org/10.1038/s41584-019-0334-3>
34. Kalimuthu P., Petitgenet M., Niks D. et al. The oxidation-reduction and electrocatalytic properties of CO dehydrogenase from *Oligotropha carboxidovorans* // *Biochim. Biophys. Acta. Bioenerg.* 2020. V. 1861. № 148118.
<https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2019.148118>
35. Kelley E.E. A new paradigm for XOR-catalyzed reactive species generation in the endothelium // *Pharmacol. Rep.* 2015. V. 67. P. 669–674.
<https://doi.org/10.1016/j.pharep.2015.05.004>
36. Khosla U.M., Zharikov S., Finch J.L. et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction // *Kidney Int.* V. 67. P. 1739–1742.
<https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x>
37. Kim Y.S., Nam H.J., Chung H.Y. et al. Role of xanthine dehydrogenase and aging on the innate immune response of *Drosophila* // *J. Am. Aging Assoc.* 2001. V. 24. № 4. P. 187–93.
<https://doi.org/10.1007/s11357-001-0020-6>
38. Kumar R., Joshi G., Kler H. et al. Toward an understanding of structural insights of xanthine and aldehyde oxidases: an overview of their inhibitors and role in various diseases // *Med. Res. Rev.* 2018. V. 38. № 4. P. 1073–1125.
<https://doi.org/10.1002/med.21457>
39. Li H., Kundu T.K., Zweier J.L. Characterization of the magnitude and mechanism of aldehyde oxidase-mediated nitric oxide production from nitrite // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. № 49. P. 33850–33858.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M109.019125>
40. Lima W.G., Martins-Santos M.E., Chaves V.E. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism // *Biochimie.* 2015. V. 116. P. 17–23.
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.06.025>
41. Liu L., Wang B., Liu D. et al. Transcriptomic and metabolomic analyses reveal mechanisms of adaptation to salinity in which carbon and nitrogen metabolism is altered in sugar beet roots // *BMC Plant. Biol.* 2020. V. 20. № 138.
<https://doi.org/10.1186/s12870-020-02349-9>
42. Maia L.B., Moura J.J.G. Putting xanthine oxidoreductase and aldehyde oxidase on the NO metabolism map: nitrite reduction by molybdoenzymes // *Redox Biol.* 2018. V. 19. P. 274–289.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.08.020>
43. Maia L.B., Pereira V., Mira L., Moura J.J. Nitrite reductase activity of rat and human xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase, and aldehyde oxidase: evaluation of their contribution to NO formation in vivo // *Biochemistry.* 2015. V. 54. № 3. P. 685–710.
<https://doi.org/10.1021/bi500987w>
44. McNally J.S., Davis M.E., Giddens D.P. et al. Role of xanthine oxidoreductase and NAD(P)H oxidase in endothelial superoxide production in response to oscillatory shear stress // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. V. 285. № 6. PH2290–H2297.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00515.2003>
45. Miake J., Hisatome I., Tomita K. Impact of Hyper- and Hypo-Uricemia on Kidney Function // *Biomedicines.* 2023. V. 11. № 5. 1258.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11051258>
46. Monks J., Dzieciatkowska M., Bales E.S. et al. Xanthine oxidoreductase mediates membrane docking of milk-fat droplets but is not essential for apocrine lipid secretion // *J. Physiol.* 2016. V. 594. P. 5899–5921.
<https://doi.org/10.1113/JP272390>
47. Neogi T., George J., Rekhraj S. et al. Are either or both hyperuricemia and xanthine oxidase directly toxic to the vasculature? A critical appraisal // *Arthritis Rheum.* 2012. V. 64. P. 327–338.
<https://doi.org/10.1002/art.33369>
48. Nishino T., Okamoto K., Kawaguchi Y. et al. The C-terminal peptide plays a role in the formation of an intermediate form during the transition between xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase // *FEBS J.* 2015. V. 282. P. 3075–3090.
<https://doi.org/10.1111/febs.13277>
49. Ortiz de Zavallos J., Woessner M.N., Kelley E.E. Skeletal muscle as a reservoir for nitrate and nitrite: The role of xanthine oxidase reductase (XOR) // *Nitric Oxide.* 2022. V. 129. P. 102–109.
<https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.10.004>
50. Pritsos C.A. Cellular distribution, metabolism and regulation of the xanthine oxidoreductase enzyme system. // *Chem-Biol. Interact.* 2000. V. 129. № 1–2. P. 195–208.
[https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(00\)00203-9](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(00)00203-9)
51. Rendić S.P., Crouch R.D., Guengerich F.P. Roles of selected non-P450 human oxidoreductase enzymes in protective and toxic effects of chemicals: review and compilation of reactions // *Arch. Toxicol.* 2022. V. 96. P. 2145–2246.
<https://doi.org/10.1007/s00204-022-03304-3>
52. Roberts L.D. Does inorganic nitrate say NO to obesity by browning white adipose tissue? // *Adipocyte.* 2015. V. 4. P. 311–314.
<https://doi.org/10.1080/21623945.2015.1005525>
53. Rouquette M., Page S., Bryant R. et al. Xanthine oxidoreductase is asymmetrically localized on the outer surface of human endothelial and epithelial cells in culture // *FEBS Lett.* 1998. V. 426. P. 397–401.
[https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(98\)00385-8](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)00385-8)
54. Roy J., Galano J.M., Durand T. et al. Physiological role of reactive oxygen species as promoters of natural defenses // *Faseb. J.* 2017. V. 31. P. 3729–3745.
<https://doi.org/10.1096/fj.201700170R>
55. Sánchez-Lozada L.G., Lanaspa M.A., Cristóbal-García M. et al. Uric acid-induced endothelial

- dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations // *Nephron Experimental Nephrology*. 2013. V. 121. № 3–4. P. e71–e78. <https://doi.org/10.1159/000345509>
56. *Steven J., Forrester D.S., Kikuchi M.S. et al.* Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling // *Circulation Research*. 2018. V. 122. № 6. P. 877–902. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311401>
57. *Tsushima Y., Nishizawa H., Tochino Y. et al.* Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. P. 27138–27149. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.485094>
58. *Williams X.M., Bossert A.T., Devalance E. et al.* Indirect Antioxidant Effects of the Nitrite Anion: Focus on Xanthine Oxidase // *Adv. Redox Res.* 2023. V. 7. № 100058. <https://doi.org/10.1016/j.arres.2022.100058>
59. *Wong C.K., Chen Y., Ho L.M. et al.* The effects of hyperuricaemia on flow-mediated and nitroglycerin-mediated dilatation in high-risk patients // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014. V. 24. P. 1012–1019. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.02.006>
60. *Wright H.L., Moots R.J., Edwards S.W.* The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis // *Nature Reviews Rheumatology*. 2014. V. 10. № 10. P. 593–601. <https://doi.org/10.1038/nrreum.2014.80>

Xanthine Oxidoreductase: Structure, Distribution and Physiological Role

S. A. Bedina^{1,2,*}, E. E. Mozgovaya^{1,**}, S. S. Spitsina^{1,2,***},
M. A. Mamus^{1,****}, A. S. Trofimenko^{1,*****}

¹Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology
named after A.B. Zborovsky”, Volgograd, 400138 Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, 400131 Russia

*e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

**e-mail: nauka@pebma.org

***e-mail: svetlanahime@yandex.ru

****e-mail: m.mamus@yandex.ru

*****e-mail: a.s.trofimenko@mail.ru *

Abstract — The article presents an overview of the modern literature on the structure, distribution, biological and physiological role of xanthine oxidoreductase (XOR). XOR has been identified in all living organisms, from bacteria to humans. However, only in mammals it is presented in two forms, other species contain exclusively the XDH form. The enzyme is a homodimer with independent electron transfer in each monomer. XOR catalyzes the oxidation of hypoxanthine to xanthine and xanthine to uric acid in the final stage of purine metabolism and is widely distributed enzyme. The review highlights the forms of XOR and their role in the generation of reactive oxygen species (ROS), reactive nitrogen species (RNS) and synthesis of uric acid which are involved in many physiological processes. Uric acid shows antioxidant activity, and ROS and RNS play a role in innate immunity, in signaling, metabolism of xenobiotics, regulation of cellular redox potential and are also involved in mammogenesis and lactogenesis. Thus, in recent years significant progress has been made in understanding the biochemical and physiological nature of this enzyme system.

Keywords: xanthine dehydrogenase; xanthine oxidase; xanthine oxidoreductase; structure; distribution; physiological role