

УДК 577.112+577.181]:616.391

DOI: 10.55934/2587-8824-2022-30-1-96-107

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ НАУЧНЫХ ЗНАНИЙ О БИОАКТИВНЫХ ПЕПТИДАХ-ИНГИБИТОРАХ КСАНТИНОКСИДАЗЫ ГИПЕРУРИКЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

А. В. Смирнова

В статье систематизированы знания о применении биологически активных пептидов (БАП) антигиперурикемического действия при профилактике и стабилизации патологических состояний, связанных с гиперурикемией (ГУ) как облигатным фактором возникновения подагры и иных системных заболеваний, на основании анализа научных статей исследовательского типа, опубликованных в международных рецензируемых журналах, проиндексированных в базах данных PubMed, Google Scholar, Medline, EMBASE, Reaxys, Web of Science Core Collection, Scopus и РИНЦ. В статье рассмотрены механизмы возникновения гиперурикемии и сущность данного метаболического нарушения, рассмотрены традиционные подходы к терапии ГУ посредством синтетических антигиперурикемических препаратов, дано определение и классификация известных на сегодняшний день БАП разного функционального назначения. Ввиду того, что ксантиноксидаза (КО) выступает ключевым ферментом, ограничивающим скорость катаболизма пуринов через катализ окисления гипоксантина до ксантина и ксантина до мочевой кислоты с образованием активных форм кислорода и является важной мишенью лекарственных препаратов при уратснижающей терапии, в статье рассмотрены известные на сегодняшний день БАП, идентифицированные из белков-предшественников природных источников растительного и животного происхождения, и доказавшие свою эффективность *in vitro* и (или) *in vivo* в отношении снижения уровня мочевой кислоты, как альтернативные безопасные и клинически нетоксичные ингибиторы КО. Особое внимание в статье отведено рассмотрению корреляции между окислительным стрессом, возникающим при дисбалансе между свободными радикалами супероксидов и антиоксидантными системами клеток и ГУ и описанию известных антиоксидантных БАП, показавших свою эффективность при антигиперурикемической терапии. В заключении статьи обозначены основные исследовательские направления, относящиеся к изучению антигиперурикемических БАП, не освещенные на сегодняшний день в научной литературе, но требующие дальнейшей проработки для полноценного понимания молекулярных механизмов их действия и возможности применения при уратснижающей терапии.

Ключевые слова: биологически активные пептиды, ингибиторы, ксантиноксидаза, гиперурикемия, подагра, окислительный стресс, активные формы кислорода.

В последние годы все большее внимание уделяется метаболической патологии, связанной с устойчивым повышением уровня мочевой кислоты в плазме крови человека вследствие ее гиперпродукции и недостаточной экскреции, – гиперурикемии (ГУ) [1]. Актуальность изучения патологии, ассоциированной с

ГУ, обусловлена тем, что она является одним из ключевых факторов, предшествующих развитию подагры, метаболического синдрома, воспалительных заболеваний разной этиологии, а также патологий сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной и мочевыделительной систем [2–7].



Так, за последние двадцать лет заболеваемость подагрой значительно выросла [8], и несмотря на то, что механизмы возникновения данного заболевания были подробно описаны еще в прошлом веке, подагра остается одной из поздно диагностируемых системных нарушений [9].

В организме человека мочевая кислота – конечный продукт катаболизма пуринов, образующихся вследствие метаболизма экзогенных (поступающих с пищей) и эндогенных нуклеиновых кислот, деградирующих в ходе ряда ферментативных реакций до мочевой кислоты [10, 11]. Из-за отсутствия фермента уриказы, обладающего свойством окислять мочевую кислоту до наиболее растворимого аллантаина перед ее экскрецией, в плазме крови она содержится достаточно в высоких концентрациях и колеблется при отсутствии патологий на уровне 302 ± 60 мкмоль/л (у мужчин) и 234 ± 52 мкмоль/л (у женщин) [12]. Слабая растворимость мочевой кислоты в водных растворах и присутствие ее в высоких концентрациях (от 360 мкмоль/л до 420 мкмоль/л) [13, 14] в сыворотке крови обеспечивает благоприятные условия для образования и отложения кристаллов в мягких тканях [15], что и является клиническим проявлением системного заболевания – подагры.

С биохимической точки зрения метаболизм мочевой кислоты обобщенно выглядит следующим образом: адениновые и гуаниновые пурины переходят в гипоксантин, который в ходе обратимого сульфгидрильного окисления или необратимой протеолитической модификации переходит в ксантин, а ксантин, в свою очередь, – в мочевую кислоту с сопутствующим образованием активных форм кислорода (АФК) – супероксидного анион-радикала и перекиси водорода. Гиперпродукция мочевой кислоты, соответственно, влечет одновременно с тем гиперпродукцию АФК, что, как следствие, инициирует в клетках окислительный стресс и повреждение эндогенных систем антиоксидантной защиты. Дисбаланс между свободными радикалами супероксидов и антиоксидантными системами в организме человека считается одной из основных причин повреждения биомолекул (ДНК, белковых и липидных комплексов), клеточных структур и клеток, что приводит к возникновению и прогрессированию многочисленных нарушений здоровья, включая воспалительные процессы разной этио-

логии [16]. Таким образом, гиперактивность КО приводит не только к избыточному синтезу мочевой кислоты, но и к избыточному синтезу АФК, что способствует возникновению сопутствующего подагре окислительного повреждения тканей.

Катализ окислительного гидроксирования при биосинтезе мочевой кислоты осуществляет фермент класса оксидоредуктазы – ксантинооксидаза (КО), являющийся универсальным молибдофлавопротеином. При отсутствии патологических состояний тканей КО пребывает в большей части в организме человека в форме ксантиндегидрогеназы (КДГ). КО является аномальной формой КДГ, которая образуется в результате окисления или частичного протеолиза КДГ [17]. Таким образом, КО рассматривают как одну из главных подтвержденных мишеней для действия антигиперурикемических препаратов при стабилизации патологических состояний при ГУ, а также при лечении подагры [18].

В настоящее время широко используются несколько классов традиционных ингибиторов КО – пуриновые и непуринные. В последнее десятилетие в дополнение к одобренным препаратам-ингибиторам КО, включая пуриноподобные аналоги – аллопуринол (препарат первой линии) и оксипуринол [19] – и непуринные аналоги – фебуксостат (препарат второй линии) [20] и топилоксостат (новый препарат, разрешенный к использованию только в Японии) [21], предпринимались постоянные усилия по разработке новых ингибиторов, используемых при уратснижающей терапии.

Несмотря на то, что фебуксостат имеет меньше побочных эффектов по сравнению с аллопуринолом [20], оба препарата обладают достаточно высокой клинической токсичностью и в связи с этим еще имеют ряд достаточно серьезных побочных эффектов, таких как желудочно-кишечная непереносимость, кожная сыпь (от легкой до угрожающей жизни), гепатит, нефропатия, фатальный некроз печени и аллергические реакции, связанные с гиперчувствительностью [22]. Следовательно, при уратснижающей терапии необходимы альтернативные препараты с наименьшим количеством побочных эффектов.

Согласно данным научных публикаций, известно, что биологически активные пептиды (БАП) являются потенциальными кандидатами на роль эффективных и безопасных ингибиторов

фермента КО при стабилизации патологических состояний, ассоциированных с ГУ, а также при профилактике и лечении подагры [23]. В зарубежной и отечественной научной литературе, как правило, отсутствуют систематические обзоры, посвященные БАП антигиперурикемического свойства.

Целью настоящего исследования стала систематизация направлений изучения действия БАП как ингибиторов КО в аспекте профилактики и стабилизации патологических состояний, связанных с ГУ, как облигатным фактором развития подагры.

Анализ и систематизация научных знаний о гиперурикемических БАП (ингибиторов КО) с доказанной эффективностью нами проводились на основании зарубежных и отечественных научных публикаций, оригинальных статей исследовательского типа, представленных в международных рецензируемых журналах, проиндексированных в базах данных PubMed, Google Scholar, Medline, EMBASE, Reaxys, Web of Science Core Collection, Scopus и РИНЦ.

Из анализа литературных источников следует, что БАП относятся к широким химическим классам биологических полимеров и олигомеров и представляют собой низкомолекулярные белковые фрагменты аминокислот с длиной цепи от 2 до 20 аминокислотных остатков [24, 25], которые соединены между собой амидными (пептидными) связями [26], однако БАП в структуре могут иметь более длинные аминокислотные цепи, такие как фрагменты С-пептида проинсулина, которые успешно используются для иммунотерапии диабета I типа [27].

Сегодня известно множество типов БАП, их классификация основана, прежде всего, на направленности их биологически активного действия и на источниках извлечения (БАП животного, растительного и микробного происхождения). Биологическая активность БАП зависит от аминокислотного состава, длины и конформации последовательности [28–30].

БАП неактивны в последовательности исходного белка-предшественника, но могут приобретать активность вследствие высвобождения в результате ферментативного или химического гидролитического расщепления, в том числе во время пищеварения в желудочно-кишечном тракте и при обработке пищевых продуктов [24]. Гидролиз происходит, как правило, в присутствии протеаз, извлеченных из рас-

тительных тканей (фицин, папаин, бромелайн и др.), из животных тканей (трипсин, пепсин, химотрипсин и др.) и из микроорганизмов (протеиназа К, коллагеназа, субтилизин, алкалаза, флавоурзим, нейтраза и др.). Таким образом, инертные БАП, высвобождаясь из белков-предшественников в процессе гидролитического расщепления при участии эндогенных или микробных ферментов, полученных из стартовых или нестартовых культур, приобретают биологическую и физиологическую активность [31].

Предшественниками разных биоактивных молекул, в том числе и БАП с разного рода физиологическими функциональными свойствами, могут выступать некоторые белки животного происхождения. Прежде всего, БАП зашифрованы в матрицах казеина и сывороточных молочных белков – α -лактоальбумина, β -лактоглобулина, лактоферрина и иммуноглобулинов [32], а также белков мышечной ткани крупного рогатого скота (КРС) – гемоглобина, сывороточного альбумина, коллагена, эластина, фибриногена [33, 34].

Источником БАП могут быть также и белки растительного происхождения, в частности источники глютена (соя, пшеница и ряд других злаковых культур) [35–41].

Известны БАП, получаемые путем ферментативного гидролиза из белков беспозвоночных и позвоночных морских организмов, прежде всего, актина, миозина и коллагена [42–44]. Гидролизаты белка морских позвоночных вызывают большой интерес в качестве потенциальных источников антиоксидантных БАП, особенно из-за наличия большого количества недоиспользуемых видов побочных продуктов переработки [45, 46]. Подсчитано, что побочные продукты переработки рыбы после филерования составляют примерно 60–75% от общего веса рыбы [47, 48], а содержание сырого белка в морских субпродуктах составляет 8–35% [49]. Подход, связанный с использованием БАП из побочных продуктов переработки морских организмов в качестве естественных и безопасных альтернатив синтетических антиоксидантов, считается достаточно перспективным [46].

Природные БАП имеют уникальные функциональные свойства, способные воздействовать благотворно на организм человека при профилактике и лечении широкого спектра заболеваний. Этот потенциал часто затрудняется неспособностью БАП достигать поставленных



целей в активной форме *in vivo*. Доставка БАП затруднена вследствие их неадекватной абсорбции через слизистую оболочку, быстрого расщепления протеолитическими ферментами, а также вследствие того, что значительная часть аминокислот, высвобождаемых вследствие гидролиза БАП, направляется на биосинтез специфических белков тканей организма (альбумина, глобулина, фибриногена и др.) [50–52]. Одновременно с тем, так как слизисто-эпителиальный барьер стенки кишечника могут преодолевать не только дискретные аминокислоты, но и некоторые короткоцепочечные пептидные последовательности, ряд исследований продемонстрировали, что всасывание и усвояемость аминокислот из гидролизатов пептидной природы может быть выше, чем у эквивалентных им свободных аминокислот [53–55]. При этом БАП, как правило, избирательны и эффективны, поэтому для воздействия на мишени их присутствие должно быть исключительно в низких концентрациях. Метаболизм БАП превосходит метаболизм других микромолекул из-за ограниченной возможности накопления и приводит к высвобождению относительно нетоксичных метаболитов (аминокислот). Эти свойства способствуют общей низкой токсичности БАП с ограниченным риском неблагоприятных воздействий на организм человека [56].

БАП активно изучаются в медицине и фармации во всем мире. Так, управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США разрешены для использования в качестве биологически активных компонентов лекарственных средств более 60 БАП, кроме того, порядка 140 пептидных препаратов прошли клинические испытания, а доклинические испытания – более 500 [57].

На сегодня БАП классифицируют в зависимости от их функционального фармацевтического назначения:

- БАП-антиоксиданты [57–62];
- БАП антигипертензивного назначения [63, 64];
- БАП гипохолестеринемического назначения [65, 66];
- БАП антимикробного, иммуномодулирующего [67–69] и противовоспалительного [70] назначения;
- БАП-антикоагулянты [71];
- БАП опиоидного [33, 72, 73] и шаперономиметического назначения [74];

– БАП антидиабетического назначения [75, 76];

– БАП-модуляторы клеточного цикла и апоптоза [77];

– БАП-ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [34, 63, 78];

– БАП хелатирующего свойства [68, 79];

– полифункциональные БАП [63, 68, 77].

В настоящее время одним из перспективных и малоизученных направлений исследования действия БАП является ингибирование оксидоредуктаз, в частности КО, для профилактики и стабилизации патологических состояний, связанных с ГУ, поэтому большая часть ученых, занятых исследованиями и разработками в данной области, сосредоточены на поиске структурных аналогов пептидного происхождения традиционных фармацевтических препаратов антигиперурикемического спектра для лечения ГУ в форме БАП [80].

Как было отмечено выше, функциональные свойства БАП определяются длиной и структурой цепи, а также последовательностью аминокислотных остатков. Ввиду того, что при развитии и течении ГУ важное значение имеет окислительный стресс, то особый интерес при ее терапии представляют антиоксидантные БАП, которые содержат в их последовательностях гидрофобные аминокислоты пролин (Pro), метионин (Met), триптофан (Trp) и фенилаланин (Phe) и один из нескольких остатков гистидина (His), цистеина (Cys) и тирозина (Tyr) [46, 81]. Ароматические аминокислоты тирозин (Tyr) и фенилаланин (Phe) известны как прямые поглотители свободнорадикальных групп и доноры водорода, вследствие наличия фенольных групп [31]. Цистеин (Cys) способен отдавать водород серы, а имидазольная группа в гистидине (His) обладает протонодонорной способностью для хелатирования и захвата липидных радикалов. Гидрофобные аминокислоты в БАП способствуют взаимодействию с липидами при купировании и удалении свободных радикалов [46, 47, 49, 82].

На сегодняшний день известны ряд первичных источников БАП, из которых возможна экстракция БАП антиоксидантной направленности, потенциально перспективных при терапии ГУ, а также экстрагирующие для конкретных БАП ферменты:

- скумбрия (мякоть) (*scomber austriasicus*) – пептидные последовательности HV5 (HGAYV, 380 Да) и VW4 (VWWW, 680 Да), папаин [83–84];

– куриное яйцо (белок) – пептидная последовательность IW3 (IRW, 340 Да), ферменты термолизин и пепсин [102];

– вьюн амурский (мясо) (*misgurnus anguillicaudatus*) – пептидная последовательность PV4 (PSYV, 464,2 Да), фермент папаин [85];

– ставрида (кожа) (*magalaspis cordyla*) – пептидная последовательность NR6 (NHRYDR, 856 Да), *in vitro* – модель пищеварения в желудочно-кишечном тракте [86];

– круглая сардина (голова и внутренности) (*sardinella aurita*) – пептидные последовательности LL4 (LARL, 471,3 Да) и PL4 (PHYL, 528,2 Да), нативные ферменты внутренней части сардины [87];

– минтай (каркас) (*theragra chalcogramma*) – пептидная последовательность LY6 (LPHSGY, 672 Да), нативный фермент кишечника скумбрии [88];

– тунец (спинной хребет) – пептидная последовательность VS14 (VKAGFAW TANQQLS, 1519 Да), пепсин [89];

– белый амур (травяной карп) (*ctenopharyngodon idellus*) – пептидная последовательность PV8 (PSKYEPFV, 966,3 Да), алкалаза [90];

– тунец (темное мясо) (*thunnus tonggol*) – пептидная последовательность LY9 (LPTSEAAKY, 978 Да), ориентаза [91].

Одновременно с тем в исследовании Q. Li и соавт. методом компаративного анализа с использованием программы молекулярной стыковки Autodock Vina были исследованы 20 аминокислот, 400 дипептидов и 8000 трипептидов, вследствие чего было доказано, что остатки триптофана (Trp) способствуют ингибированию КО и повышению антиоксидантной активности Trp-содержащих пептидов. Аминокислотный остаток Trp занял первое место по шкале Vina среди исследованных 20 аминокислот, за которым следуют аргинин (Arg) и фенилаланин (Phe) в последовательностях трипептидов [92].

В исследовании Nongonierma A. B. и соавт. доказано, что из различных субстратов молочного белка, гидролизованных с помощью желудочно-кишечных ферментов, только гидролизаты лактоферрина ингибируют КО. Из 12 протестированных дипептидов Trp-содержащий пептиды Val-Trp и его обратный пептид Trp-Val проявляли ингибирующую КО активность [93].

БАП Pro-Glu-Trp (PEW), полученный из сывороточного протеина, обладал антигиперурикемическим потенциалом в лечении ГУ

у крыс, вызванной оксонатом калия и гипоксантином, за счет снижения уровня мочевой кислоты, креатинина и азота мочевины крови в сыворотке, эффективного подавления активности КО, а также модуляции экспрессии органических переносчиков ионов, связанных с экскрецией мочевой кислоты. Кроме того, PEW ослаблял вызванное мочевой кислотой воспаление почек путем регулирования окислительного стресса, подавляя уровень провоспалительных цитокинов и ингибируя активность инфламмосомы NLRP3 и сигнальных путей TLR4 / MyD88 / NF-κB [94].

Нап и соавт. доказали, что БАП, извлеченные из одного из промысловых видов тунца – тунца полосатого (*katsuwonus pelamis*), представленные, прежде всего, дипептидами карнозином и ансеринном, эффективно снижают уровень мочевой кислоты в сыворотке крови [95]. Кроме того, исследования D. Kubomura и соавт. показали, что данные БАП содержат имидазольные соединения, которые также эффективны в снижении уровня мочевой кислоты [96]. Одновременно с тем антигиперурикемический эффект БАП тунца полосатого (*katsuwonus pelamis*) редко изучался *in vivo*, в работе [97] на модельных лабораторных мышах и рыбах (*danio rerio*) доказали эффективное влияние БАП, извлеченных из тунца полосатого (*katsuwonus pelamis*), на снижение уровня мочевой кислоты, главным образом за счет ингибирования активности КО и стимулирования секреции уратов. При этом в настоящее время при производстве консервов из данного вида тунца в Китае производится множество продуктов переработки, таких как коллаген, желатин и разнородные БАП [98]. Антигиперурикемические эффекты гидролизата тунца и небольших пептидов в растворимой в этаноле фракции снижали уровни сывороточной мочевой кислоты и ингибировали активность КО у крыс с ГУ, индуцированных оксонатом калия [99]. Между тем, новый тетрапептид EEAK, полученный из тунца, обладал высокой ингибирующей активностью КО с $IC_{50} \approx 173 \text{ мкм} \pm 0,06$ [100].

В исследовании A. Thaha и соавт. БАП VW4 (VWWW) и VS14 (VKAGFAWTANQQLS), полученные из мяса скумбрии и IW3 (IRW), полученный из яичного белка, были выбраны в качестве потенциальных БАП для дальнейшего анализа ингибирования ХОД с большей активностью по поглощению свободных



радикалов [101]. Ряд научных публикаций подтверждают, что IW3 имеет не только обширный спектр различных видов биоактивных функций, но также коррелирует с высокой активностью в части ингибирования КО [107, 111–115].

В другом исследовании сообщалось, что гидролизаты морского огурца оказывали защитное действие при воспалении печени и почек у модельных мышей, а олигопептиды в гидролизатах снижали уровень сывороточной мочевой кислоты, подавляя активность КО и способствуя выведению мочевой кислоты [110].

Было продемонстрировано, что пептидные последовательности Pro-Gly-Ala-Cys-Ser-Asn и Trp-Met-Leu при использовании дозы 300 мг/кг, полученные из гидролизатов атлантической бонито (*sarda sarda*), снижают уровни сывороточной мочевой кислоты (IC_{50}) с 212 мкм до 95,4 мкм при ГУ, индуцированной оксонатом калия. Между тем, активность КО была значительно подавлена, что позволяет предположить, что выработка мочевой кислоты была заблокирована [103]. Кроме того, последовательность Tyr-Leu-Asp-Asn-Tyr, полученная из акульего хряща, также проявляла ингибирующую активность в отношении КО, и *in vivo* было обнаружено, что этот БАП снижает уровень мочевой кислоты и ингибирует активность КО при ГУ, индуцированной оксонатом калия [104].

Исследование Y. Wu и соавт. показало, что БАП гидролизата фасоли могут значительно ингибировать активность КО, что указывает на то, что они могут быть эффективны при урат-снижающей терапии. AVDSLVPGR, DWYDIK, LDNLLR, ISPIPVLK, ISSLEMTR показали хорошее сродство к связыванию КО, а DWYDIK продемонстрировал самую высокую ингибирующую активность в отношении КО ($\approx 68,63\%$) среди 69 БАП, идентифицированных методом ВЭЖХ-ESI-MS / MS [105].

N. Liu и соавт. в ряде своих исследований продемонстрировали, что БАП, полученные из водного экстракта риса (RDP1, AAAAGAKAR, 785,91 Да и RDP3, AAAAMAGPK-NH2, 785,97 Да), также обладали антигиперурикемическим эффектом, RPD1 и RPD3 значительно снижали уровень сывороточной мочевой кислоты, ингибировали активность КО, снижали экспрессию UAT1 и экспрессию инфламмосомы NLRP3 на модели мышей с ГУ, индуцированной оксонатом калия и аденином [106, 116, 117]. Между тем, другое исследование, реализованное

Y. Zhu соавт., подтвердило, что БАП риса, одновременно с БАП коллагена, полученные методом ферментативного гидролиза, ингибировали активность КО и аденозиндезаминазы (АДА), а также снижали реабсорбцию мочевой кислоты в почках и играли важную роль протектора почечной ткани за счет снижения содержания креатинина и азота мочевой кислоты в сыворотке крови. Кроме того, было доказано, что комбинация БАП из риса и коллагена оказывает лучший эффект, чем два БАП по отдельности, в отношении предотвращения возникновения ГУ и защиты почек [107]. Таким образом, можно сделать вывод, что механизм действия БАП риса на снижение уровня мочевой кислоты в основном заключается в блокировке выработки мочевой кислоты через ингибирование активности КО и стимуляции ее экскреции.

Выявлено, что гидролизаты из муки грецкого ореха и дефенолизованные гидролизаты из муки грецкого ореха эффективно снижали уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и защищали функцию почек у крыс с ГУ, вызванной оксонатом калия (*in vivo*), а также ингибировали КО (*in vitro*). БАП ADIYTE и WPPKN были основными ингибиторами КО [108].

L. Zhao и соавт. из белка макадамии обыкновенной (*M. Integrifolia*) идентифицированы 4 БАП с высоким потенциалом для ингибирования КО – RPLY, PGPR, HGGR и GPY. Анализ молекулярной стыковки показал, что эти БАП способны связываться с активными центрами КО, такими как Leu873, Phe914 и Thr1010. Кинетические эксперименты показали, что PGPR и HGGR являются ингибиторами смешанного типа, а GPY является конкурентным ингибитором по отношению к КО [109].

A. Thaha и соавт., доказали, что БАП с последовательностью VW4 обладает самой высокой антиоксидантной активностью *in vitro*, при этом VS14, IW3 и VW4 демонстрируют превосходную ингибирующую активность КО из-за их более низких уровней сывороточной мочевой кислоты, в сравнении с другими природными источниками, хотя они все еще не могут конкурировать с аллопуринолом [93, 101].

При выявлении наиболее безопасных антигиперурикемических БАП, выделенных из белковых гидролизатов пищевого происхождения, для оценки активности гидролизатов атлантического бонито (*sarda sarda*) (ГБ), дефенолизованных гидролизатов грецкого ореха (ДГГО)

и гидролизатов сои (СГ), использовали модель ГУ у крыс, индуцированную оксонатом калия. Кроме того, ГБ стабилизировал дисфункцию почек у крыс, вызванную оксонатом калия *in vivo*, и проявлял наибольшую ингибирующую КО активность ($65,5 \pm 8,0\%$) *in vitro* по сравнению с другими гидролизатами. Гидрофобный пептид WML, полученный из ГБ, легче проникал в активный центр КО, по сравнению с гидрофильным пептидом PGACSN, возможно, из-за гидрофобных взаимодействий. Химически синтезированный WML продемонстрировал высокий ингибирующий эффект КО, по сравнению с PGACSN, и значительное изменение вторичной структуры КО. Следовательно, гексапептид PGACSN и трипептид WML частично ответственны за антигиперурикемическую активность ГБ, а гидрофобные аминокислоты играют важную роль в ингибирующей КО активности БАП [103].

Выводы

В последнее десятилетие во всем мире увеличилось число случаев возникновения ГУ, связанной с множеством системных заболеваний, включая подагру, сердечно-сосудистые заболевания и заболевания почек. Как было сказано ранее, мочевая кислота как конечный продукт метаболизма пуринов у человека, тесно связана с образованием АФК, которые играют жизненно важную роль в этих патофизиологических процессах. КО является ферментом, ограничивающим скорость катаболизма пуринов, который катализирует окисление гипоксантина до ксантина и ксантина до мочевой кислоты с образованием АФК, и вследствие этого является важной мишенью для действия лекарственных препаратов при лечении ГУ. Наряду с традиционными ингибиторами КО (аллопуринолом, фебуксостатом, топилоксостатом), имеющими целый спектр побочных эффектов, исследователями разных стран ведутся исследования и разработки биоактивных ингибиторов, подавляющих активность КО, пептидной природы с целью минимизации побочных эффектов при уратснижающей терапии.

Окислительный стресс оказывает ключевое влияние при развитии ГУ, что является отправной точкой для разработки и испытаний антигиперурикемических пептидных препаратов нового поколения, с учетом результатов исследования молекулярных особенностей возникнове-

ния ГУ, в том числе взаимосвязи возникновения ГУ и митохондриальных дисфункций, воспалительных процессов и метаболизма липидов, что возможно при использовании передовых технологий метаболомики, липидомики и транскриптомики отдельных клеток. Разработка новых форм препаратов на основе БАП будет способствовать повышению качества и безопасности терапии пациентов с ГУ и подагрой.

Исследования, результаты которых были представлены в текущей статье, подтвердили, что многие БАП, полученные из животных и растительных источников, обладают ингибирующей активностью в отношении КО, что, следовательно, обеспечивает теоретическую базу для синтеза новых антигиперурикемических препаратов и указывает в перспективе на их потенциал при уратснижающей терапии. Однако известные БАП-ингибиторы КО, идентифицированные из приведенных в статье белков-предшественников природных источников животного и растительного происхождения, требуют дополнительных исследований и доведения их до стадии доклинических и клинических испытаний, так как известные результаты большинства проведенных на сегодняшний день экспериментов демонстрируют ингибирование КО разными БАП *in vitro*, при этом результаты таких исследований разрознены, отсутствует систематизация накопленных знаний, не хватает комплексных исследований на животных моделях *in vivo*. Одновременно с тем антигиперурикемическое действие многих известных БАП, как правило, изучено без определения молекулярных закономерностей и механизмов их действия, также отсутствуют существенные клинические данные и данные о дозозависимой токсичности, подтверждающие применимость БАП к людям. Обозначенная проблематика должна быть решена вследствие проведения дополнительных исследований, посвященных изучению антигиперурикемических БАП, их функциональных свойств и механизмов действия.

Помимо исследований существующих БАП, требуются новые подходы для идентификации БАП из сырья микробного, растительного и животного происхождения, оценки их эффективности на моделях животных и человека, а также для разработки и синтеза на их основе естественных и устойчивых пептидных препаратов для профилактики и терапии ГУ



и ассоциированных с ней заболеваний, в частности подагры.

Список литературы

1. George C., Minter D. A. Hyperuricemia / Treasure Island // FL: StatPearls Publishing, 2021.
2. Feig D. I., Kang D. H., Johnson R. J. Uric acid and cardiovascular risk / N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 17. P. 1811–1821
3. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease / C. Borghi [et al.] // European Journal of Internal Medicine. 2020. Vol. 80. P. 1–11.
4. Ponticelli C., Podesta M. A., Moroni G. Hyperuricemia as a trigger of immune response in hypertension and chronic kidney disease // Kidney International. 2020. Vol. 98. № 5. P. 1149–1159.
5. Hu A. M., Brown J. N. Comparative Effect of Allopurinol and Febuxostat on Long-Term Renal Outcomes in Patients with Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease: a Systematic Review // Clin. Rheumatol. 2020. Vol. 39. P. 3287–3294.
6. Li L., Zhang Y., Zeng C. Update on the Epidemiology, Genetics, and Therapeutic Options of Hyperuricemia // Am. J. Transl. Res. 2020. Vol. 12. P. 3167–3181.
7. Therapeutic strategies for the treatment of chronic hyperuricemia: an evidence-based update / A. F. G. Cicero, F. Fogacci, M. Kuwabara, C. Borghi // Medicina. 2021. Vol. 57.
8. Arromdee E., Michet C. J., Crowson C. S. Epidemiology of gout: is the incidence rising? // J. Rheumatol. 2012. Vol. 29. P. 2403–2406.
9. Мухин Н. А., Подагра: лики болезни // Современная ревматология. 2007. № 1. С. 5–9.
10. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase / X. Wu [et al.] // J. Mol. Evol. 1992. P. 34.
11. Localization of the human urate oxidase gene (UOX) to 1p22 / A. Yeldani [et al.] // Cytogenet Cell Genet. 1992. P. 61.
12. Benzie I. Evolution of antioxidant defense mechanisms // Eur. J. Nutr. 2000. Vol. 39. P. 53–61.
13. EULAR evidence based recommendations for gout / Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics / W. Zhang [et al.] // Ann Rheum Dis. 2006. Vol. 65. P. 1301–1311.
14. Факторы риска подагры: половые различия / М. С. Елисеев, Н. А. Чикаленкова, И. С. Денисов, В. Г. Барскова // Научно-практическая ревматология. 2011. № 6. С. 28–31.
15. Emmerson B. The management of gout // N. Eng. J. Med. 1996. P. 445–451.
16. Chakrabarti S., Jahandideh F., Wu J. Food-Derived Bioactive Peptides on Inflammation and Oxidative Stress // BioMed Res. Int. 2014. Vol. 608979.
17. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases / J. T. Kratzer [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014. Vol. 111. № 10. P. 3763–3768.
18. Xanthine oxidase binding to glycosaminoglycans: kinetics and superoxide dismutase interactions of immobilized xanthine oxidase-heparin complexes / R. Radi [et al.] // Arch. Biochem. Biophys. 1997. Vol. 339. № 1. P. 125–135.
19. Елисеев М. С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям // Научно-практическая ревматология. 2017. № 55 (6). С. 600–609.
20. Елисеев М. С., Шаяхметова Р. У. Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой // Современная ревматология. 2017. № 11 (3). С. 81–84.
21. Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout / T. Hosoya [et al.] // Clinical and Experimental Nephrology. 2014. Vol. 18. № 6. P. 876–884.
22. Stephanie T., Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, 2-volume Set, 10th Edition / eds. Gary S. Firestein [et al.] // The Journal of Rheumatology, Medicine. 2017. 2288 p.
23. Food-derived bioactive peptides with anti-oxidative capacity, xanthine oxidase and tyrosinase inhibitory activity / A., B.-S. Wang [et al.] // Processes. 2021. Vol. 9. № 5. P. 1–18.
24. Kitts D., Weiler D. D. K. A. K. Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery // Curr. Pharm. Des. Vol. 9. P. 1309–1323.
25. Li-Chan E. C. Bioactive peptides and protein hydrolysates: Research trends and challenges for application as nutraceuticals and functional food ingredients // Curr. Opin. Food Sci. 2015. Vol. 1. P. 28–37.
26. Moughan P. J., McClements D. J., Decker E. A. Digestion and absorption of proteins and peptides. In Woodhead Publishing Series in Food Science: Technology and Nutrition, Designing Functional Foods // Woodhead Publishing. 2009. P. 148–170.

27. Landreh M., Jörnvall H. Biological activity versus physiological function of proinsulin C-peptide // *Cell. Mol. Life Sci.* 2021. Vol. 78. P. 1131–1138.
28. Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Properties of Whey Protein Digests: Concentration and Characterization of Active Peptides / A. Pihlanto-Leppala [et al.] // *Journal of Dairy Research.* 2000. Vol. 67. P. 53–64.
29. Daliri E. B.-M., Lee B. H., Oh D. H. Current trends and perspectives of bioactive peptides // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017. Vol. 58. P. 2273–2284.
30. Clare D. A., Swaisgood H. E., Bioactive milk peptides: a prospectus / *J. Dairy Sci.* 2000. Vol. 83. P. 1187–1195.
31. Characterization of Tyr-Leu-Gly, a novel anxiolytic-like peptide released from bovine α S-casein / T. Mizushige [et al.] // *FASEB J.* 2013. Vol. 27. P. 2911–2917.
32. A bovine fibrinogen-enriched fraction as a source of peptides with in vitro renin and angiotensin-i-converting enzyme inhibitory activities / T. Lafarga, D. K. Rai, P. O'Connor, M. Hayes // *J. Agric. Food Chem.* 2015. Vol. 63. P. 8676–8684.
33. Isolation and antihypertensive effect of angiotensin i-converting enzyme (ace) inhibitory peptides from spinach rubisco / Y. Yang [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* 2003. Vol. 51. P. 4897–4902.
34. Rubiscolin, a δ selective opioid peptide derived from plant Rubisco / S. Yang [et al.] // *FEBS Lett.* 2001. Vol. 509. P. 213–217.
35. Yang S., Kawamura Y., Yoshikawa M. Effect of rubiscolin, a δ opioid peptide derived from Rubisco, on memory consolidation // *Peptides.* 2003. Vol. 24. P. 325–328.
36. Rubiscolin-6, a δ opioid peptide derived from spinach Rubisco, has anxiolytic effect via activating σ 1 and dopamine D1 receptors / H. Hirata [et al.] // *Peptides.* 2007. Vol. 28. P. 1998–2003.
37. Fukudome S., Yoshikawa M. Opioid peptides derived from wheat gluten: their isolation and characterization // *FEBS Lett.* 1992. Vol. 296. P. 107–111.
38. Synthesis of angiotensin i-converting enzyme (ACE)-inhibitory peptides and γ -aminobutyric acid (GABA) during sourdough fermentation by selected lactic acid bacteria / C. G. Rizzello, A. Cassone, R. Di Cagno, M. Gobbetti // *J. Agric. Food Chem.* 2008. Vol. 56. P. 6936–6943.
39. Selected lactic acid bacteria synthesize antioxidant peptides during sourdough fermentation of cereal flours / R. Coda, C. G. Rizzello, D. Pinto, M. Gobbetti // *Appl. Environ. Microbiol.* 2012. Vol. 78. P. 1087–1096.
40. EPSL dataset Pleistocene SST from ODP 1012 / Z. Liu [et al.]. 2008. P. 846–1020.
41. Seafood Consumption and Components for Health / R. Hosomi, M. Yoshida, K. Fukunaga // *Global journal of health science.* 2012. Vol. 4. P. 72–86.
42. Edge-soliton-mediated vortex-core reversal dynamics / Ki-Suk Lee, Myoung-Woo Yoo, Youn-Seok Choi, Sang-Koog Kim // *Phys Rev Lett.* 2011. Vol. 106. № 14. P. 147–201.
43. Halim N., Yusof H., Sarbon N. Functional and bioactive properties of fish protein hydrolysates and peptides: A comprehensive review // *Trends Food Sci. Technol.* 2016. Vol. 51. P. 24–33.
44. Fish protein hydrolysates: Proximate composition, amino acid composition, antioxidant activities and applications / M. Chalamaiah, B. D. Kumar, R. Hemalatha, T. Jyothirmayi // *Food Chem.* 2012. Vol. 135. P. 3020–3038.
45. Zamora-Sillero J., Gharsallaoui A., Prentice C. Peptides from Fish By-product Protein Hydrolysates and Its Functional Properties // *Mar. Biotechnol.* 2018. Vol. 20. P. 118–130.
46. Characterization of cod (*Gadus morhua*) frame composition and its valorization by enzymatic hydrolysis / A. Jafarpour [et al.] // *J. Food Compos. Anal.* 2020. Vol. 89. P. 103469.
47. Sila A., Bougatef A. Antioxidant peptides from marine by-products: Isolation, identification and application in food systems // *J. Funct. Foods.* 2016. Vol. 21. P. 10–26.
48. Короткие пептиды как компоненты питания: молекулярные основы регуляции гомеостаза / В. А. Тутельян, В. Х. Хавинсон, Г. А. Рыжак, Н. С. Линькова // *Успехи соврем. биол.* 2014. № 134 (3). С. 227–235.
49. Gray G. M., Cooper H. L. Protein digestion and absorption // *Gastroenterology.* 1971. Vol. 61. P. 535–544.
50. Freeman H. J., Sleisinger M. H., Kim Y. S. Human protein digestion and absorption: normal mechanisms and protein-energy malnutrition // *Clin. Gastroenterol.* 1983. Vol. 12. P. 357–378.
51. Grimble G. K., Silk D. B. A. The optimum form of dietary nitrogen in gastrointestinal disease: proteins, peptides or amino acids // *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 1986. Vol. 92. P. 674–685.
52. Fairclough P. D., Hegarty J. E., Silk D. B. A., Clark M. L. A comparison of the absorption of two protein hydrolysates and their effects on water



and electrolyte movements in the human jejunum // *Gut*. 1980. Vol. 21. P. 829–834.

53. Uses of a peptide rather than a free amino acid nitrogen source in chemically defined elemental diets / D. B. A. Silk [et al.] // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 1980. Vol. 4. P. 548–553.

54. Биоактивные белки и пептиды: современное состояние и новые тенденции практического применения в пищевой промышленности и кормопроизводстве / Д. В. Гришин [и др.] // *Вопросы питания*. 2017. № 86 (3). С. 19–31.

55. Peptidome characterization and bioactivity analysis of donkey milk / S. Piovesana [et al.] // *J. Proteomics*. 2013. Vol. 119. P. 21–29.

56. Bioactive peptides in cereals and legumes: agronomical, biochemical and clinical aspects / M. Malaguti [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15. P. 21120–21135.

57. Free-radical-scavenging and anti-inflammatory effect of yak milk casein before and after enzymatic hydrolysis / X.-Y. Mao, X. Cheng, X. Wang, S.-J. Wu // *Food Chem.* 2011. Vol. 126. P. 484–490.

58. Purification and identification of five novel antioxidant peptides from goat milk casein hydrolysates / Z. Li [et al.] // *J. Dairy Sci.* 2013. Vol. 96. P. 4242–4251.

59. ACE inhibitory peptides and antioxidant peptides derived from in vitro digestion hydrolysate of hen egg white lysozyme / S. Rao [et al.] // *Food Chem.* 2012. Vol. 135. P. 1245–1252.

60. Power O., Jakeman P., FitzGerald R. J. Antioxidative peptides: enzymatic production, in vitro and in vivo antioxidant activity and potential applications of milk-derived antioxidative peptides // *Amino Acids*. 2013. Vol. 44. P. 797–820.

61. Hartmann R., Meisel H. Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007. Vol. 18. P. 163–169.

62. Characterization of the pattern of α s1- and β -casein breakdown and release of a bioactive peptide by a cell envelope proteinase from *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis* CRL 581. / E. M. Hébert [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* 2007. Vol. 74. P. 3682–3689.

63. Soy Protein hydrolyzate with bound phospholipids reduces serum cholesterol levels in hypercholesterolemic adult male volunteers / G. Hori [et al.] // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2001. Vol. 65. P. 72–78.

64. Egg ovomucin attenuates hypercholesterolemia in rats and inhibits cholesterol absorption in

Caco-2 cells / S. Nagaoka [et al.] // *Lipids*. 2002. Vol. 37. P. 267–272.

65. Bioactive peptides and proteins from foods: indication for health effects / N. P. Möller, K. E. Scholz-Ahrens, N. Roos, J. Schrezenmeir // *Eur. J. Nutr.* 2008. Vol. 47. P. 171–182.

66. Sharma S., Singh R., Rana S. Bioactive peptides // *Intc J. BIOautomation*. 2011. Vol. 15. P. 223–250.

67. Characterization of immune-active peptides obtained from milk fermented by *Lactobacillus helveticus* / A. Tellez, M. Corrediga, L. Y. Brovkoa, M. W. Griffith // *J. Dairy Res.* 2010. Vol. 77. P. 129–136.

68. Atanasova J., Moncheva P., Ivanova I. Proteolytic and antimicrobial activity of lactic acid bacteria grown in goat milk // *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* 2014. Vol. 28. P. 1073–1078.

69. Ricci-Cabello I., Herrera M. O., Artacho R. Possible role of milk-derived bioactive peptides in the treatment and prevention of metabolic syndrome // *Nutr. Rev.* 2012. Vol. 70. P. 241–255.

70. Pfluger P. T., Schriever S. C., Tschöp M. H. Nutropioids, hedonism in the gut? // *Cell Metab.* 2012. Vol. 16. P. 137–139.

71. Orally administered soymorphins, soy-derived opioid peptides, suppress feeding and intestinal transit via gut μ 1-receptor coupled to 5-HT1A, D2, and GABAB systems / K. Kaneko, M. Iwasaki, M. Yoshikawa, K. Ohinata // *Am. J. Physiol.* 2010. Vol. 299. P. G799–G805.

72. Opioid peptides derived from food proteins suppress aggregation and promote reactivation of partly unfolded stressed proteins / N. V. Artemova [et al.] // *Peptides*. 2010. Vol. 31. P. 332–338.

73. Post-exercise carbohydrate plus whey protein hydrolysates supplementation increases skeletal muscle glycogen level in rats / M. Morifuji [et al.] // *Amino Acids*. 2010. Vol. 38. P. 1109–1115.

74. Food peptidomics: large scale analysis of small bioactive peptides / S. L. Lahrichi, M. Afholter, I. S. Zolezzi, A. Panchaud // *J. Proteomics*. 2013. Vol. 88. P. 83–91.

75. Characterisation and cytomodulatory properties of peptides from Mozzarella di Bufala Campana cheese whey / C. De Simone [et al.] // *J. Pept. Sci.* 2008. Vol. 15. P. 251–258.

76. Minkiewicz P., Dziuba J., Michalska J. Bovine meat proteins as potential precursors of biologically active peptides - a computational study based on the BIOPEP database // *Food Sci. Technol. Res.* 2011. Vol. 1. P. 39–45.

77. Griffiths M. W., Tellez A. M. Lactobacillus helveticus: the proteolytic system // *Front. Microbiol.* 2013. Vol. 4. № 30/
78. Novel xanthine oxidase-based cell model using HK-2 cell for screening antihyperuricemic functional compounds / C. Hou [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine.* 2019. Vol. 136. P. 135–145.
79. Peptides: Production, bioactivity, functionality, and applications / M. Hajfathalian [et al.] // *Food Sci. Nutr.* 2013. Vol. 58. P. 3097–3129.
80. Fermented Soy-Derived Bioactive Peptides Selected by a Molecular Docking Approach Show Antioxidant Properties Involving the Keap1/Nrf2 Pathway / F. Tonolo [et al.] // *Antioxidants.* 2020. Vol. 9. P. 1306.
81. Wu H.C. Studies on bioactive peptides as related to antioxidant activities of meat essences and enzyme hydrolysates of mackerel meat : Ph.D. Thesis / National Taiwan Ocean University., Keelung, Taiwan, 2003.
82. Chou C.-T., Kong Z.-L., Shiau C.-Y. Assessment of anti-inflammation function of Val-Trp-Trp-Trp from mackerel hydrolysates using cultured cell model // *J. Biosci. Bioeng.* 2009. Vol. 108. P. S143.
83. Purification and identification of antioxidative peptides from loach (*Misgurnus anguillicaudatus*) protein hydrolysate by consecutive chromatography and electrospray ionization-mass spectrometry / L. You, M. Zhao, J. M. Regenstein, J. Ren // *Food Res. Int.* 2010. Vol. 43. P. 1167–1173.
84. Kumar N. S. S., Nazeer R. A., Jaiganesh R. Purification and identification of antioxidant peptides from the skin protein hydrolysate of two marine fishes, horse mackerel (*Magalaspis cordyla*) and croaker (*Otolithes ruber*) // *Amino Acids.* 2011. Vol. 42. P. 1641–1649.
85. Purification and identification of novel antioxidant peptides from enzymatic hydrolysates of sardinelle (*Sardinella aurita*) by-products proteins / A. Bougatef [et al.] // *Food Chem.* 2010. Vol. 118. P. 559–565.
86. Je J.-Y., Park P.-J., Kim S.-K. Antioxidant activity of a peptide isolated from Alaska pollack (*Theragra chalcogramma*) frame protein hydrolysate // *Food Res. Int.* 2005. Vol. 38. P. 45–50.
87. Purification and characterization of an antioxidant peptide obtained from tuna backbone protein by enzymatic hydrolysis / J.-Y. Je, Z.-J. Qian, H.-G. Byun, S.-K. Kim // *Process. Biochem.* 2007. Vol. 42. P. 840–846.
88. Purification and identification of antioxidant peptides from grass carp muscle hydrolysates by consecutive chromatography and electrospray ionization-mass spectrometry / J. Ren [et al.] // *Food Chem.* 2008. Vol. 108. P. 727–736.
89. Hsu K.-C. Purification of antioxidative peptides prepared from enzymatic hydrolysates of tuna dark muscle by-product // *Food Chem.* 2010. Vol. 122. P. 42–48.
90. Tryptophan residue enhances in vitro walnut protein-derived peptides exerting xanthine oxidase inhibition and antioxidant activities / Q. Li [et al.] // *J. Funct. Foods.* 2019. Vol. 53. P. 276–285.
91. Nongonierma A. B., Fitzgerald R. J. Tryptophan-containing milk protein-derived dipeptides inhibit xanthine oxidase // *Peptides.* 2012. Vol. 37. № 2. P. 263–272.
92. Whey protein peptide PEW attenuates hyperuricemia and associated renal inflammation in potassium oxonate and hypoxanthine-induced rat / X. Qi [et al.] // *Food Bioscience.* 2022. Vol. 51. P. 102311.
93. The Gut Microbiota Mediates the Protective Effects of Anserine Supplementation on Hyperuricaemia and Associated Renal Inflammation / J. Han [et al.] // *Food Funct.* 2021. Vol. 12. P. 9030–9042.
94. Kubomura D., Yamada M., Masui A. Tuna Extract Reduces Serum Uric Acid in Gout-free Subjects with Insignificantly High Serum Uric Acid: A Randomized Controlled Trial // *Biomed. Rep.* 2016. Vol. 5. P. 254–258.
95. Katsuwonus pelamis peptide and its complexes protect zebrafish and mice from hyperuricemia through promoting kidney excretion of uric acid and inhibiting liver xanthine oxidase activity / W. Wei [et al.] // *Front. Chem.* 2022. Vol. 10. P. 924371.
96. Gelatin and antioxidant peptides from gelatin hydrolysate of skipjack tuna (*katsuwonus pelamis*) scales: preparation, identification and activity evaluation / Y.-T. Qiu [et al.] // *Mar. Drugs.* 2019. Vol. 17. P. 565.
97. In vivo anti-hyperuricemic and xanthine oxidase inhibitory properties of tuna protein hydrolysates and its isolated fractions / W. He [et al.] // *Food Chem.* 2019. Vol. 272. P. 453–461.
98. Xanthine oxidase inhibitory derived from tuna protein: virtual screening, inhibitory activity, and molecular mechanisms / Z. Yu [et al.] // *J. Sci. Food Agric.* 2021. Vol. 101. № 4. P. 1349–1354.
99. Food-derived bioactive peptides with antioxidative capacity, xanthine oxidase and tyrosinase



inhibitory activity / A. Thaha [et al.] // *Processes*. 2021. Vol. 9. P. 747.

100. Majumder K., Wu J. A new approach for identification of novel antihypertensive peptides from egg proteins by QSAR and bioinformatics // *Food Res. Int.* 2010. Vol. 43. P. 1371–1378.

101. Anti-hyperuricemic peptides derived from bonito hydrolysates based on in vivo hyperuricemic model and in vitro / Y. Li [et al.] // *Peptides*. 2018. Vol. 107. P. 45–53.

102. Identification of antihyperuricemic peptides in the proteolytic digest of shark cartilage water extract using in vivo activity-guided fractionation / I. Murota [et al.] // *J. Agric. Food. Chem.* 2014. Vol. 62. № 11. P. 2392–2397.

103. Yuqun Wu, Hui He, Tao Hou. Purification, identification, and computational analysis of xanthine oxidase inhibitory peptides from kidney bean // *Journal of Food Science*. 2021. Vol. 86. Is. 3.

104. New rice-derived short peptide potently alleviated hyperuricemia induced by potassium oxonate in rats / N. Liu [et al.] // *J. Agric. Food. Chem.* 2019. Vol. 67. № 1. P. 220–228.

105. Rice peptide and collagen peptide prevented potassium oxonate-induced hyperuricemia and renal damage / Y. Zhu [et al.] // *Food Biosci.* 2021. Vol. 42. P. 101147.

106. Moderation of hyperuricemia in rats via consuming walnut protein hydrolysate diet and identification of new antihyperuricemic peptides / Q. Li [et al.] // *Food & Function*. 2018. Is. 1.

107. Novel peptides with xanthine oxidase inhibitory activity identified from macadamia nuts: integrated in silico and in vitro analysis / Z. Lei [et al.] // *European food research & technology*. 2022. Vol. 248. № 8. P. 2031–2042.

108. Comparisons of protective effects between two sea cucumber hydrolysates against diet

induced hyperuricemia and renal inflammation in mice / H. Wan [et al.] // *Food & Function*. 2020. Vol. 11. № 1. P. 1074–1086.

109. Modulatory effects of egg white ovotransferrin-derived tripeptide IRW (Ile-Arg-Trp) on vascular smooth muscle cells against angiotensin II stimulation / W. Liao, S. Chakrabarti, S. T. Davidge, J. Wu // *J. Agric. Food Chem.* 2016. Vol. 64. P. 7342–7347.

110. Son M., Wu J. Egg white hydrolysate and peptide reverse insulin resistance associated with tumor necrosis factor- α (TNF α) stimulated mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in skeletal muscle cells // *Eur. J. Nutr.* 2019. Vol. 58. P. 1961–1969.

111. Effects of IRW and IQW on oxidative stress and gut microbiota in dextran sodium sulfate-induced colitis / G. Liu [et al.] // *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. Vol. 51. P. 441–451.

112. Egg protein transferrinderived peptides IRW and IQW regulate citrobacter rodentium-induced, inflammation-related microbial and metabolomic profiles / Y. Ma [et al.] // *Front. Microbiol.* 2019. Vol. 10. P. 643.

113. Egg White-derived antihypertensive peptide IRW (Ile-Arg-Trp) reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats via the ACE2/Ang (1-7)/Mas receptor axis / W. Liao, H. Fan, S. T. Davidge, J. Wu // *Mol. Nutr. Food Res.* 2019. Vol. 63. P. 1900063.

114. Discovery of a novel rice-derived peptide with significant anti-gout potency / N. Liu [et al.] // *Food Funct.* 2020. Vol. 11. № 12. P. 10542–10553.

115. RDP3, a novel antigout peptide derived from water extract of rice / N. Liu [et al.] // *J. Agric. Food. Chem.* 2020. Vol. 68. № 27. P. 7143–7151.

Смирнова Анастасия Вадимовна, аспирант кафедры пищевой инженерии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный экономический университет».

E-mail: miss.smirno19@yandex.ru.

* * *