

ЗНАЧАЈ ПУРИНА И МОКРАЋНЕ КИСЕЛИНЕ КАО ПОТЕНЦИЈАЛНИХ МЕДИЈАТОРА ОБОЉЕЊА - ЕФЕКТИ ДЕПУРИНИЗОВАНОГ МЛЕКА

Гордана Коцић

Медицински факултет, Универзитет у Нишу

Сажетак

Добро је познато да перзистентна хиперурикемија може изазвати гихт и уратну бубрежну калкулозу. Као стечени потремећај, хиперурикемија може бити последица повећане разградње пурина, као што је случај у кардиоваскуларним обољењима, хипертензији, обољењима бубрега, еклампсији, гојазности, метаболичком синдрому, псоријази, синдрому лизе туморских ћелија, или у току интензивног физичког тренинга. Повећан ефекат млечних производа на превенцију и ток хиперурикемија је документован у литератури. Са изузетком „млека без лактозе“, „млека са смањеним садржајем масти“ нема комерцијално произведених млечних производа код којих је уклоњена нека друга токсична материја. Наше експерименталне студије су показале повећан ефекат млечне исхране употребом „депурилизованог“ (ДП) млека, у поређењу са ефектима који се постижу комерцијалним УНТ млеком, у условима експерименталне хиперурикемије. Ефекат је потврђен на функцију јетре и кардиоваскуларне факторе ризика. Дијета са ДП-млеком је спречила развој експерименталног стрептозотоцин дијабетеса ефектом на оралну толеранцију и функцију тимуса, путем модулације пролиферативног сигналног пута (Akt/pAkt киназа, Erk/pErk киназа, p38/pp38, JNK/pJNK киназа), инфламације (NF-κB p65) и апоптозе (Bcl2, Bax, каспаза-1 и

ендонуклеаза). У закључку, добијени резултати могу помоћи да се добијени ефекти примене на персонализовану исхрану млеком у хуманој популацији.

Кључне речи: хиперурикемија, депуриновано млеко, пролиферација, апоптоза, инфламација

Увод

Нутригеномика, савремена грана молекуларне медицине, после вишедеценијског изучавања генетских и епигенетских механизма развоја обољења установила је да неадекватна исхрана представља доминантан фактор развоја и прогресије низа хроничних обољења. Најчешћи узрок смртности људи су кардиоваскуларне болести настале као последица убрзане атеросклерозе крвних судова и хипертензије, најчешћи разлог поремећаја локомоторног система у старијем добу су дегенеративна обољења зглобова, а највећи ризик за смртност трудница је еклампсија. Побројана обољења прати врло често повећање мокраћне киселине. Жеља да се продужи животни век човека, да се подигне квалитет живота, радне и умне способности, подразумева здравствени тренд превенције хроничних и дегенеративних болести, доношења здравог потомства са смањеним ризиком за труднице и тенденције што дужег одржања интелектуалних функција. Хиперурикемија праћена прекомерним таложењем соли мокраћне киселине урата у ситним зглобовима, некада је називана болешћу краљева, што значи да је и тада изобилје хране, поготову меса и пића, упућивало да исхрана представља главни разлог развоја. Поремећај метаболизма пурина и хиперурикемија све више представљају проблеме савременог начина живота, посебно одређених навика у исхрани, које су са еволуционог аспекта прекратке да би човек могао да изгради механизме заштите и адаптације [1]. Промена навика у исхрани са напретком цивилизације, у квалитативном смислу нарочито је праћена прекомерном употребом меса, алкохола, газираних напитака, као и природних и вештачких производа богатих фруктозом (воћни сокови). У квантитативном смислу, присутан је повећан количински унос хране, што води ка гојазности. Све то је значајно повећало учесталост хиперурикемије. Повећани унос меса

доводи до пораста нивоа мокраћне киселине и гихта за више од 20% [2].

Поред прекомерне употребе пурина у исхрани, хиперурикемија је последица и генетске предиспозиције. Тако се издвајају два ентитета у стањима повећане концентрације мокраћне киселине у серуму и то примарна и секундарна хиперурикемија, које могу бити и удружене. Примарна хиперурикемија доводи до гихта, тј. уратне литијазе, а среће се и у урођеним поремећајима метаболизма пурина. Секундарна хиперурикемија може настати из више разлога, као последица ћелијске енергетске кризе тј. енормног катаболизма макроенергетског једињења АТП, повећане некрозе и лизе ћелија или поремећаја у бубрежној (тубуларној) елиминацији мокраћне киселине. Секундарна хиперурикемија заузима значајно место као удружени маркер у развоју кардиоваскуларних обољења, инфаркта миокарда, ангине пекторис, исхемијске кардиомиопатије, конгестивне срчане инсуфицијенције, еклампсије, есенцијалне хипертеније, метаболичког синдрома и дијабетеса. Као последица повећане разградње ћелија хиперурикемија је последично присутна код синдрома туморске лизе, леукемија и псоријазе. Као последица повећане разградње макроенергетског једињења АТП и отежане елиминације мокраћне киселине, услед конкурентског деловања млечне киселине, јавља се у току интензивног физичког напора код спортиста. У сету дијагностичких метода у испитивањима побројених обољења и стања, ниво мокраћне киселине се неретко разматрао више као удружено обољење зглобова, а не као последични метаболички фактор развоја и/или прогресије горе наведених обољења.

Мокраћна киселина и кардиоваскуларне манифестације

Највећи број студија и мета анализа потврђује улогу мокраћне киселине као независног отежавајућег фактора ризика за настанак и прогресију кардиоваскуларних обољења [3]. Ипак ефекти мокраћне киселине на кардиоваскуларни систем могу бити високо корелативни, о чему документују различити подаци мултиваријантних анализа и резултати мултицентричних студија спроведених на више хиљада пацијената: The National Health and

Nutrition Examination Survey I (NHANES I) студија пратила је преко 5000 пацијената и показала да је хиперурикемија изоловани фактор ризика за кардиоваскуларне болести нарочито код жена и потврдила концентрацију мокраћне киселине као независни фактор ризика за обољења кардиоваскуларног система [4, 5]; Wannamethee и сарадници су на близу 8000 мушкараца показали да постоји повезаност нивоа мокраћне киселине и кардиоваскуларних догађаја, али само код оних пацијената који су претходно имали инфаркт миокарда [6]; са друге стране, Framingham Heart Study је показала на скоро 7000 пацијената старости 47 година да нема корелације између нивоа мокраћне киселине и ризика од кардиоваскуларних болести [7, 8]; CARDIA студија је показала на нешто више од 4000 мушкараца да је хиперурикемија удружени фактор ризика са дислипидемијом [9]. Кристали мокраћне киселине документовани су у атеросклеротичним плаковима заједно са накупинама холестерола [10].

Механизми утицаја мокраћне киселине на развој ендотелне дисфункције и следствених кардиоваскуларних обољења показују да мокраћна киселина може посредовати развоју ендотелне дисфункције на више начина. Међу најбоље документованим спада инфламаторни ефекат, који се остварује кроз више механизма и то повећањем експресије ендотелина, кроз активацију антиген-презентујућих ћелија, синтезу Ц-реактивног протеина, синтезу моноцитног хемоатрактанта (monocyte chemoattractant protein-1), IL-1 β , као и повећану активност CD8+T ћелија. Показано је да перзистентна хиперурикемија смањује регенеративни потенцијал ткива миокарда смањеном мобилизацијом прогениторских ћелија из циркулације [11–13]. Будући да мокраћна киселина настаје симултаном реакцијом ослобађања и слободних радикала у каталитичком деловању ксантин оксидазе, неизбежно са ослобађањем мокраћне киселине долази до продукције слободних радикала, који додатно оштећују ткива [14–16]. Када је у питању хипертензивни ефекат мокраћне киселине, он се огледа кроз активацију ангиотензина II и инхибицију азот оксид синтазе (NOS1). Ангиотензин II испољава ефекте активацијом секреције алдостерона, као и директним вазоконстрикторним ефектом. Чак и подаци о директном антиоксидативном ефекту мокраћне киселине су контраверзни, јер су експериментални подаци показали да се

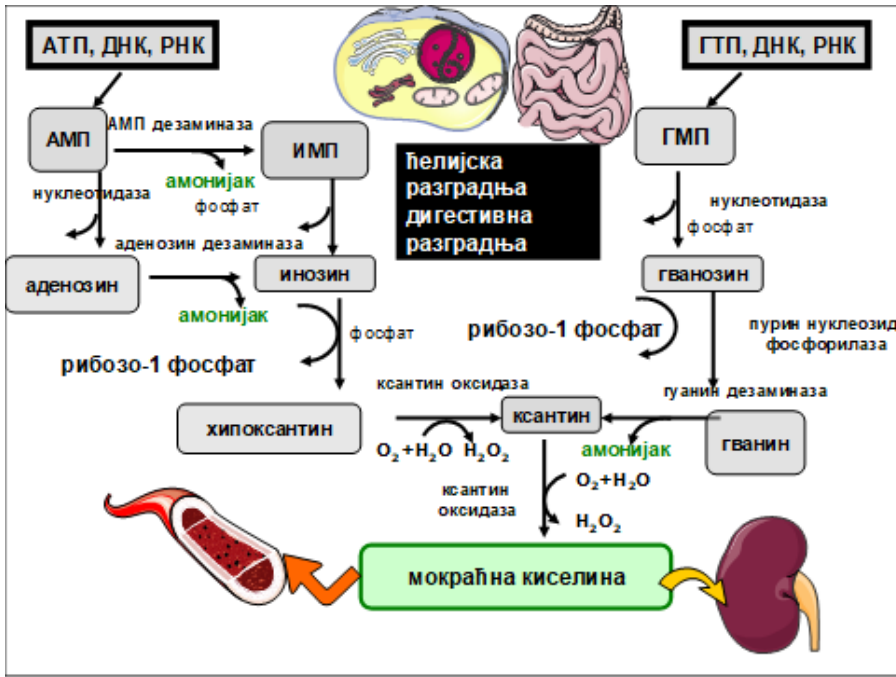
различно понаша од присутног прооксидативног или антиоксидативног окружења. Мокраћна киселина повећава и агрегацију тромбоцита [12, 17, 18].

Метаболизам пурина у ћелији

Главне пуринске базе су аденин и гуанин, а налазе се у макроенергетским једињењима, као што је АТФ и ГТФ, у нуклеинским киселинама (РНК и ДНК), али и у низу активних форми органских једињења и коензима, који за своју метаболичку функцију морају имати макроенергетску форму, коју постижу везивањем за нуклеотиде (АТФ и ГТФ). Уколико су пурины унети храном, разлажу се до мокраћне киселине преко својих интермедијера, инозина, хипоксантина и ксантина до мокраћне киселине углавном у целости у дигестивном тракту. У ћелијама процес катаболизма пурина тече каскадно, такође до мокраћне киселине, што је приказано на шеми 1.

Еволуциона генетика покушава да одговори на питање због чега је човек, као члан велике фамилије примата, једини стекао есклузивну мутацију гена за уриказу, па се катаболизам пурина задржава на нивоу мокраћне киселине. Реч је о ензиму који разлаже мокраћну киселину до алантоина, који се излучује као терминални продукт катаболизма пурина код осталих сисара. Теорија улоге мокраћне киселине као потенцијалног фактора одржавања усправног става и усправног хода у еволуцији примата, бацила је светло на хипертензивна својства мокраћне киселине. Наиме, да би се превазишла ортостатска хипотензија условљена усправљањем примата на две ноге, неопходно је било повећати крвни притисак.

Каснија истраживања документовала су прецизне механизме деловања мокраћне киселине [19–22].



Шема 1. Разградња пурина код човека

Метаболизам пурина и млечна исхрана

Упоредо са проучавањем последица хиперурикемије настала је тежња да се вишак мокраћне киселине избегне или ефикасније елиминише, односно да се смањи егзогени унос. Намирнице су декларисане у односу на садржај пурина као врло богате, умерено богате и сиромашне пуринама. Поред тога, неке материје из хране, као што је витамин Ц могу показивати и урикозурична својства [1].

Исхрана млеком и млечним производима показала се веома корисном код пацијената са гихтом. Али, млеко и млечни производи садрже мокраћну киселину у највећем проценту у односу на друге пуринске базе, иако као тзв. „ацелуларни медијум“ млеко не садржи ћелијске нуклеинске киселине, већ рибонуклеотиде. Разлог релативно високог садржаја мокраћне киселине треба тражити у специфичном начину прераде сировог

млека, који подразумева хомогенизацију, при којој се ослобађа ензим ксантин оксидаза из млечних масних глобула, која разлаже присутни хипоксантин и ксантин. На тај начин се готово целокупна количина рибонуклеотида разгради до неупотребљивог терминалног продукта – мокраћне киселине.

Исхрана млеком, као једном од есенцијалних намирница савременог човека у било ком добу његовог узраста, смањила би ризик од хиперурикемије уколико би млеко било тако процесирано да у себи не садржи мокраћну киселину, њене претходнике пурине, нити ензим који продукује мокраћну киселину. Тржишна потреба за производњом „депурилизованог млека“ је проистекла из жеље да се кроз исхрану млеком и млечним производима готово у потпуности елиминише ризик за хиперурикемију. Ми смо развили технолошки процес, а затим конструисали филтерски систем, који може успешно да елиминише у великом степену, готово 90% свих присутних пуринских деривата, тј. мокраћне киселине из млека, с обзиром да се у технолошком процесу процесирања млека у млекарама, процесом хомогенизације, у готово више од 90% налази мокраћна киселина [23–26]. Анализом на масеној спектрометрији установљено је да је добијено млеко ослобођено и од преко 30 различитих потенцијално токсичних материја, као што су деривати сумпора, ацикличних и цикличних угљоводоника, о чијим токсичним ефектима на ткива је доста тога проучено [27, 28]. Постављање експерименталног дизајна утицаја са једне стране млечне исхране, а са друге метаболизма пурина, захтевало је начин прераде (третмана) млека, у коме би, готово у потпуности била елиминисана мокраћна киселина и пурини [23, 28].

Подаци у литератури који се односе на млечну исхрану показују да је исхрана млеком у постнаталном па и адултном периоду веома значајан епигенетски модулатор ћелијске сигнализације, а што се до сада тумачило најчешће на бази ендокриних ефеката присутних фактора раста (insulin-like growth factor 1, IGF-1) и есенцијалних аминокиселина. Како новији подаци у литератури све више бацају светло на ефекте пурина, било као пуринских база или егзозомалних микро РНК, то се последњих година прати и концентарција не само пуринских нуклеотида, нуклеозида, база, као и мокраћне киселине, већ и малих некодирајућих РНК у млеку. У процесу епигенетског утицаја показано је да неки од ових деривата

могу остварити снажан ефекат на специфичну групу киназа познату као *nutrient-sensitive kinase rapamycin complex (mTORC1)*, који након фосфорилације могу остварити утицај на функционалну активност низа транскрипционих фактора, фрагментацију ДНК посттранскрипциону модификацију РНК, што утиче не само на интермедијарни метаболизам, већ и на специфичну ћелијску и ткивну функцију и имунску регулацију [29–31].

Пурины, млечна исхрана и стање имунског система

Повећана инциденца масовних незаразних обољења код којих је присутна хронична инфламација, као што су аутоимунска, односно обољења и стања као што је гојазност, дијабетес, реуматска обољења деце и одраслих, инфламаторна обољења дигестивног тракта, коже, малигна обољења, нарочито лимфопрлиферативне природе, скреће пажњу на потенцијални значај исхране као једног од најважнијих епигенетских модулатора имунског и метаболичког статуса организма и јединке. Наша претходна истраживања су показала да је код пацијената са дијабетесом повећана концентрација специфичних рибонуклеинских деривата, који као DAMP молекули могу континуирано утицати на активацију имунског одговора и тиме значајно пролонгирати и отежавати обољења [32–34].

Пастеризовано млеко, у зависности од степена садржаја масноћа садржи у веома малој количини РНК, али садржи највише мокраћне киселине. Показано је да пурински нуклеотиди у мајчином млеку током дојења доприносе побољшању имунитета, јер се понашају као имуностимулатори. Али у адултном периоду, присуство пурина али и различитих контаминената значајно утиче на имунореактивност, што може бити фактор иницијације и прогресије хроничних обољења, као што су аутоимунска обољења, атеросклероза и неурокогнитивна обољења [35, 36]. Велика мултицентрична клиничка студија документовала је да је адекватан унос млека смањио ризик од малигну лимфопрлиферативних обољења, тј. леукемија. То је био додатни разлог да се приступи експерименталном истраживању потенцијалних механизма утицаја млечне исхране на имунски систем [37].

Будући да пацови као експерименталне животиње углавном имају вегетаријанску исхрану, са малим примесам казеина као пуновредног протеина, за *in vivo* испитивања су коришћене ове животиње. Показано је да су пацови толерантни на унос лактозе који не прелази 20% дневне млечне исхране. У поређењу са експерименталном угљенохидратном исхраном, исхрана млеком код пацова смањује системску инфламацију што се манифестује падом концентрације инфламаторних цитокина *IL-1 β* и *IL-6*, а у исто време повољно утиче на индекс хепатичне стеатозе [38].

Епител интестинума је прва баријера која штити од ефеката различитих патогена, али и прво место где се потенцијално имуногене материје пореклом из хране препознају и процесирају имунском систему. И као код ефеката вакцина, тако се различитим протоколима континуиране апликације малих, али растућих доза потенцијалних алергена покушава да превазиђе алергија на поједине намирнице, па између осталог и на кравље млеко (*СМРА*), што је познато као *SOTI* ефекат, односно индукција специфичне толеранције (*specific oral tolerance induction*) [39–40].

Један од веома важних имунских органа је тимус, који иако током старења инволуира, ипак значајно утиче на периферни имунски одговор. Уништење тимуса има за последицу губитак хелпер лимфоцита и смањен однос *CD4+*/*CD8+* ћелија [41, 42].

Беза између имунских ефеката различитих непатогених (*damage-associated molecular patterns DAMP*) и патогених (*pathogen-associated molecular patterns PAMP*) молекула остварује се препознавањем одређених деривата, пре свега нуклеотидне природе или липополисахарида помоћу *TLR* рецептора (*Toll-like receptors*) и *IL-1R* рецептора (*interleukin-1 receptor*). Први сигнални молекула који преноси информације са рецептора је протеин познат као *MyD88* (*myeloid differentiation primary response gene 88*), који као специфични амплификатор сигнала у ћелији нисходно активира фамилију протеин киназа, као што је *p38 MAP* киназа, *Akt* киназа и фамилија екстрацелуларним сигнаlima активираних киназа (*ERK*) и *JNK* киназа, али и транскрипционих фактора, од којих је најбоље проучен *NF- κ B*. Ови сигнали остварују даљу потенцијалну реперкусију на транскрипциону активност одређених делова генома у ћелији [43–47]. Како стимулација *TLRs* доводи на нивоу имунских ћелија до синтезе и секреције инфламаторних цитокина,

сматра се да су *TLR* рецептори специфична карика која повезује неспецифични и специфични имунски одговор. Са друге стране, присуство овог рецепторског система и у другим ћелијама, односно ткивима, као што су ентероцити, може бити специфичан сензор, који је у стању да регулише и модулира метаболизам сходно „изазовима“ које пред њега поставља унета храна [48, 49]. Због тога се последњих година веома много изучава као потенцијални циљ у третману метаболичког синдрома, гојазности и типу 2 дијабетеса [47–49].

Не мање важна каскада у ћелији је систем који региструје сигнале програмиране ћелијске смрти – апоптозе, који започиње када специфична фамилија *FAS* рецептора буде везана са *FAS* лигандима и тако активира надаље специфични систем цистеин-аспартат протеаза, познатих као каспазе до коначних егзекутора смрти као што су ендонуклеазе, које врше фрагментацију ДНК и на тај начин онемогућавају да се генетски материјал потенцијално пренеси до других ћелија [50–52]. Уколико је реч о унутрашњем оштећењу ћелије, активира се унутрашњи пут апоптозе, који полази од митохондрија и прерасподеле *Bcl2* и *Bax* протеина, изласка цитохрома *c*, као и стварања араф комплекса. Поред улоге у разградњи протеина у ћелији, каспаза-1 остварује значајну улогу и у активацији имунског одговора, јер као интерлеукин-1 конвертујући ензим (ICE), преводи цитокине *IL-1 β* и *IL-18* у активне форме, чиме практично започиње имунска реакција, па и многе аутоимунске реакције у организму. Сигнал да је ћелија у апоптози је прерасподела фосфолипида на површини мембране, где фосфатидил-холин уступа место фосфатидил-серину, чиме се покреће механизам фагоцитозе оваквих ћелија, такозвани „eat me“ сигнал [53–56].

Експериментални подаци су добијени након низа истраживања на пацовима *Sprague-Dowley* и *Wistar* *coja*, који су храњени 15 дана стандардним пастеризованим млеком са 1,5% млечне масти и депуринованим млеком, добијеним из претходног комерцијалног пастеризованог млека. Количина млека која је давана животињама избалансирана је у односу на дневни унос протеина стандардне исхране. Као контролна група су служиле животиње које су добијале стандардну храну. У циљу испитивања директног ефекта мокраћне киселине и пурина, изазвана је експериментална

хиперурикемија код животиња, а затим је праћен утицај дијете млеком, депуринованим и комерцијалним. У сврху испитивања потенцијалних механизма учешћа пурина у развоју оралне толеранције и развој обољења, експерименталним групама животиња је изазиван стрептозотоцин дијабетес, при чему је двема групама била претходно уведена дијета комерцијалним, односно депуринованим млеком, па је затим изазиван дијабетес и настављено давање млека, а двема групама је одмах након апликације стрептозотина уведена дијета комерцијалним, односно депуринованим млеком у трајању од седам дана. Контролна група пацова са дијабетесом је за све време перимента добијала стандардну исхрану [57].

MyD88 је централни адапторни протеин, који активацијом *MAPK* киназног пута, односно активацијом *PI3K-Akt* киназног пута може бити укључен у активацију ћелијског метаболизма, изражену кроз стимулацију ћелијског опстанка, пролиферације, диференцијације, али и кроз активацију специфичног имунског одговора, као и клоналне селекције. На нивоу тимусног ткива, *MyD88* је кључни сигнал који детерминише статус тимусног ткива, степен и брзину инволуције. Када је реч о акт фамилији гена на нивоу тимуса је установљено да ова фамилија гена детерминише експресију три типа *Akt* киназа (*Akt-1*, *Akt-2*, *Akt-3*), које су одговорне првенствено за развој тимуса [58, 59]. Ензим *Akt* киназа је свакако централни регулатор ћелијског метаболизма. Као и већина ћелијских регулаторних протеина, може постојати у активној-фосфорилисаној и неактивној нефосфорилисаној форми. Фосфорилације се остварије посредством специфичних ћелијских киназа, које врше фосфорилацију серина у позицији 473 и треонина у позицији 308. О томе колики је значај *Akt* киназа у активацији имунског одговора сведоче експериментални подаци на трансгеним мишевима који су имали континуирано активiranу *Akt* киназу, што је резултовало појавом неопластичне трансформације лимфног ткива [60, 61]. Следећи важан медијатор ефеката активације *MyD88* адапторног протеина је транскрипциони фактор *NF-κB*, најјачи медијатор инфламаторног одговора. Познато је да је индукција инфламаторних гена могућа уколико се изврши дисоцијација инхибиторног *IκB* протеина, посредством специфичне *IκB* киназе. Тако настаје једна од најактивнијих субјединица *NF-κB p65*, која

врши индукцију низа инфламаторних цитокина, ако што је *TNF* и *IL-6*. Иако се позитивна селекција врши на нивоу кортекса, ипак се процес матурације и компетенције Т ћелија да пролиферишу и мигрирају дешава у медули. *NF-κB* као транскрипциони фактор неопходан је за опстанак и функционалну матурацију Т лимфоцита. Стога је *NF-κB* конституционално активан у тимоцитима [62, 63]. Имајући ове податке у виду проистекла су даља истраживања која су показала да *NF-κB* заузима значајну улогу у периферним и централним механизмима имуне толеранције, али регулише да се *CD8+T* лимфоцити са меморијским карактеристикама не развијају прекомерно [64, 65]. У нашим истраживањима показано је да се овај систем различито понаша у различитим ткивима, што управо потврђује савремене поставке нутригеномике да персонализована исхрана треба да буде адаптирана специфичном статусу организма, тј. специфичном стању и обољењу. У том смислу ефекти су праћени на нивоу имунског система, јетре и миокарда [57]. Макроскопски, дошло је до значајног смањења тежине тимуса, а очигледно као последица значајно десетковане метаболичке активности, што је изражено кроз пад концентрације *Akt-1* и фосфорилисане *p-Akt-1* киназе. Услед пада концентрације *CD4+* позитивних ћелија дошло је до функционалне инактивације тимуса, једног вида функционалне анергије тимуса, али и костне сржи. Пад броја еритроцитне лозе може бити и услед дефицита гвожђа, с обзиром да је млеко сиромашно гвожђем. Није установљена екстремедуларна хематопоеза, јер је и слезина бележила значајан пад тежине.

На нивоу имунског система, депуриновано млеко је смањило *MyD88/Akt*, *MAPKs p38* и *NF-κB p65* квантитативну експресију, уз смањен *CD4+/CD8+* однос. Ови подаци се можда могу довести у везу са подацима клиничке студије да исхрана млеком може смањити ризик од појаве леукемије [66]. У складу са добијеним подацима очекивало се да би и маркери апоптозе требало да бележе пораст. У том смислу су истраживања била фокусирана на праћење активности ензима ендонуклеаза, тачније алкалне и киселе ДНазе, ензима који учествују у терминалној деградацији ДНК, али и Т ћелијској диференцијацији [67]. Али добијени подаци су показали да је само исхрана депуринованим млеком појачала ендонуклеазну активност у тимусу. То упућује на потенцијалну

претпоставку да у лимфопрлиферативним стањима исхрана, која би надомештала протеине а била лишена пурина, може бити могућа депуринованим млеком. Са друге стране већ је напоменут значај каспазе-1 у активацији имунског одговора, кроз превођење прекурсора *IL-1 β* и *IL-18* у своје активне деривате. Због учешћа каспазе-1 и у стварању стромалног лимфопоетина (*TSLP*), значајног у диференцијацији наивних CD4+ Т ћелија, потенцијално место депуринованог млека могло би да буде и у алергијским стањима код којих се налази повећана концентрација *TSLP* [68]. Увођење растућих доза алергена би могло да супримира развој аутоимунских обољења, кроз смањену секрецију низа проинфламаторних цитокина, као што је *IL- α* , *IL-6*, *IL-9*, *IL-12p70*, *MIP-1 β* , *RANTES* и *Eotaxin*, о чему сведоче експериментални подаци на моделу мултипле склерозе [69]. Надаље је показано да мале дозе орално унетих антигена могу да индукују оралну толеранцију путем индукције латентне форме *TGF- β* (*LAP TGF- β*), на шта негативно делује *IL-6* [70]. О значају *TGF- β* на развој оралне толеранције има опречних резултата, нарочито када се испитује на *TGF- β* генетски дефицијентним мишевима, када ефекат *TGF- β* тотално изостаје. У индукцији оралне толеранције чини се да нема учешћа ни Th2 одговор, јер није доказана супресија код генетских *IL-4* нула мишева [71, 72]. У прилог чињеници да *TGF- β* не би требало да има значајан ефекат у оралној толеранцији говоре и наши подаци који показују да је концентрација *TGF- β* непромењена, али је концентрација *IL-6* пала, када је коришћено депуриновано млеко. Доказ о потенцијалном месту нуклеотида, односно пурина, и мокраћне киселине у имунској стимулацији је показан у експериментима коришћења мокраћне киселине и пурина као адјуваната вакцини [73].

Концепт стечене имунске толеранције на одређени антиген развијан је и доказиван на моделима различитих аутоимунских обољења, али и експерименталног дијабетеса. У нашем експерименту на моделу стрептозотин дијабетеса показано је да претретман животиња млеком изазива одређену врсту имуносупресије, која може бити потенцијални кључ објашњења толеранције на развој дијабетеса. Доказ томе је податак да је претретман животиња депуринованим млеком условио то да стрептозотин није испољио ефекте на пораст гликемије код ових

животиња, док је претретман комерцијалним млеком условио много слабији ефекат, јер је гликемија порасла али далеко мање него код животиња на стандардној дијети којима је апликован стрептозотоцин. Добијени подаци показују да пурины и мокраћна киселина, чак и у релативно ниским концентрацијама, каква је у млеку, ипак изазивају имуномодулаторни ефекат [57]. Ови подаци се могу надовезати на претходна истраживања која смо обавили на пацијентима са типом 1 дијабетеса, као и са циркулишућим моноклеарним ћелијама. Установљено је да је код пацијената са типом 1 дијабетеса повећана концентрација циркулишућих нуклеинских киселина, углавном као последица недостатка ензима РНазе. Овај ензим има задатак да разгради циркулишуће РНК, како не би деловале као *DAMP* молекули и активирале *TLR* рецепторе, чиме би активирале или деловале као додатни појачивачи већ активираних имунских механизма [74–76]. Орган-специфични ефекти исхране млеком документовани су и у ткиву јетре пацова. Установљено је да на ткиво јетре исхрана млеком делује потенцијално хепатопротективно и регенеративно. Ова хипотеза је постављена на основу утицаја депуринизованог млека на концентрацију *Akt/p-Akt* киназа, *ERK/p-ERK* киназа, као и *IRAK/p-IRAK* киназа и концентрацију активне субјединице транскрипционог фактора *NF-κB p65*. Екстрацелуларним сигнаlima активирана киназа (*extracellular signal-regulated kinase*) позната као *ERK1/2* киназа је регулаторни ензим сигналне ћелијске трансдукције, који се активира процесом фосфорилације треонина у позицији 202 и тирозина у позицији 204. Након фосфорилације, поменута киназа у стању је да каскадним реакцијама фосфорилације нисходно активира више од 150 различитих регулаторних протеина у ћелији, од есенцијалног значаја за ћелијско преживљавање, пролиферацију и диференцијацију, уз истовремену инхибицију апоптотских процеса. Тако *Akt* и *ERK* киназа готово симултано остварују моћне ефекте на одржање анаболичких процеса у јетри, што доприноси регенеративној способности овог органа. Подаци до којих су дошли у својим истраживањима други аутори показују да су *ERK1,2* киназе и *Akt* киназе сигнални медијатори који условљавају молекуларне догађаје везане за иницијацију и одвијање регенерације јетре [77].

Испитивања ефеката депурилизованог млека на експерименталним моделима хиперурикемије и регенерације јетре су показала да депуриново млеко смањује ендонуклеазну активност у условима експерименталне хиперурикемије, али и код здравих животиња. Ендонуклеазна активност је испитивана као Ca^{2+} , Mg^{2+} -зависна ДНаза, која има способност да разлаже фосфодиестарске везе двоструко спиралне ДНК, али и једноструког-расплетеног ланца ДНК. Депуриново млеко као специфични епигенетски модулатор репрограмирања генома је смањило ДНазну активност [57]. Добијени подаци су показали да исхрана млеком, а нарочито депуриновом формом може повољно да утиче на регенеративни потенцијал јетре. Повољан ефекат остварен је и када је претходно била изазвана експериментална хиперурикемија.

Ефекти исхране конвенционалним и депуринованим млеком проучавани су и у ткиву миокарда. Познато је да се током оштећења миокарда активирају многи механизми који имају за циљ да повећају регенеративни капацитет оштећеног ткива и то како у смислу повећане опскрбе макро и микронутријентима, тако и у смислу активације фактора раста и хемоатрактанта, да оштећено ткиво препознају матичне ћелије, које имају способност диференцијације у кардијалне миоците. Поменуте матичне ћелије долазе највећим делом из костне сржи (*BMSCs*), али су присутне и у циркулацији као такозване прогениторске ћелије, или њихови прекурсори могу бити ендотелне и глаткомишићне ћелије. Тип ћелијске терапије миокардног и других ткивних оштећења, који би се огледао у надомештању матичних ћелија је познат као *BMSC* репопулациона терапија. У експерименталној студији хиперурикемије, где је симултано ефекат хиперурикемије на миокард модулисан исхраном комерцијалним и депуринованим млеком, испитивана је биохемијска функција миокарда кроз праћење параметара оксидативног стреса и то продуката липидне пероксидације и унапредовалих продуката оксидације протеина (*advanced oxidation protein products-AOPP*, *lipid peroxidation products-TBARS*), а затим и кроз праћење стандардних ензимских маркера оштећења миокарда (*CPK*, *AST*, *LDH*) и липидног статуса, као и степена експресије специфичног маркера матичних ћелија костне сржи (*BMCD34+*). Добијени подаци су показали изражен пад

прооксидативних маркера, липидне пероксидације и узнатредовалих продуката оксидације протеина, пад активности ензима маркера миокардног оштећења, повећану концентрацију *BMCD34+* у костној сржи и смањену концентрацију липидних параметара у крви, али и повећање *HDL* липопротеина, што заједно представља кардиопротективни ефекат млечне исхране, изражен нарочито приликом давања депурилизованог млека [78].

Закључак

Исхрана млеком је значајан елемент у пирамиди исхране за велики део популације, са изузетком лактоза-интолерантних особа. Добијени подаци могу указати да нутригеномика може имати велико упориште у млечној исхрани као имуномодулаторном фактору, који своје ефекте остварује очигледно на системском нивоу. Податак да је депуризовано млеко произведено крајње нетоксичним путем, да се при том елиминише низ потенцијално токсичних материја, карактерише овај тип млека функционалном храном у ко-третману не само примарних и секундарних хиперурикемија, већ и различитих имунопролиферативних стања, оштећења јетре и оштећења миокарда. Депуризовано млеко је готово без садржаја пурина, али и других ароматичних и алифатичних токсичних угљоводоника, тако да није још са сигурношћу јасно да ли су добијени ефекти последица елиминације само мокраћне киселине или и других волатилних супстанци. Разумевање утицаја различитих епигеномских (геномских и епигенетских) механизма, као и молекуларних механизма који доводе до ћелијског репрограмирања и следствених метаболичких консеквенци, представља мултидисциплинарни и персонализовани приступ превенцији и третману обољења. Специфични модели система подразумевају строго контролисану дијету и праћење сваког органа кроз различите експерименталне моделе обољења.

Литература

1. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* 2016;213:8–14.
2. Nickolai B, Kiss C. Nutritional therapy of gout. *Ther Umsch* 2016;73(3):153–8.
3. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811–21.
4. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000;283:2404–10.
5. Pfeiffer KP, Ulmer H. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol* 2008;125:232–9.
6. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997;78:147–53.
7. Culleton BF, Larson MB, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7–13.
8. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1985;121:11–8.
9. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA Study. *Ann Epidemiol* 1998;8:250–61.
10. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab* 2004;19(1):10.
11. Cheng TH, Lin JW, Chao HH, Chen YL, Chen CH, Chan P, et al. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts. *Int J Cardiol* 2008;139(1):42–9.
12. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008;26:269–75.
13. Anderluh M, Kocic G, Tomovic K, Kocic R, Deljanin-Ilic M, Smelcerovic A. Cross-talk between the dipeptidyl peptidase-4 and stromal cell-derived factor-1 in stem cell homing and myocardial repair: Potential impact of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacol Ther* 2016;167:100–7.
14. Rovcanin B, Medic B, Kocic G, Cebovic T, Ristic M, Prostran M. Molecular Dissection of Renal Ischemia-Reperfusion: Oxidative Stress and Cellular Events. *Curr Med Chem* 2016;23(19):1965–80.

15. Tasic D, Radenkovic S, Kocic G, Ilic MD, Ignjatovic A. Microinflammation factors in the common diseases of the heart and kidneys. *Dis Markers* 2015;2015:470589. doi: 10.1155/2015/470589.
16. Boban M, Kocic G, Radenkovic S, Pavlovic R, Cvetkovic T, Deljanin-Ilic M, et al. Circulating purine compounds, uric acid, and xanthine oxidase/dehydrogenase relationship in essential hypertension and end stage renal disease. *Ren Fail* 2014;36(4):613–8.
17. Ginsberg MH, Kozin F, O'Malley M, McCarthy DJ. Release of platelet constituents by monosodium urate crystals. *J Clin Invest* 1977;60:999–1007.
18. Radenkovic S, Kocic G, Stojanovic D, Milojkovic B, Velickovic D, Radovic J, et al. Sodium sensitive hypertension: can it be assessed by measuring uric acid levels? *J Hypertens* 2015;33 Suppl 1:e117.
19. Saito I, Saruta T, Kondo K, Nakamura R, Oguro T, Yamagami K, et al. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1978;6:241–7.
20. Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol* 2002;19:640–53.
21. Friedman TB, Polanco GE, Appold JC, Mayle JE. On the loss of uricolytic activity during primate evolution—I. Silencing of urate oxidase in a hominoid ancestor. *Comp Biochem Physiol* 1985;81B:653–9.
22. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, et al: Uric acid, hominoid evolution and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40:355–60.
23. Kocic G, Pavlovic R, Nikolic G, Stojanovic D, Jevtovic T, Sokolovic D, et al. The effect of depurinated milk draught diet on rat serum uric acid, lipid status and haematological parameters. *J Anim Physiol Anim Nutr* 2012;96(4):648–55.
24. Kocic G. Technological procedure for production of composite dietetic milk beverage draught with reduced level of uric acid and purine. G. Kocic, assignee. Serbia patent RS20090231 (A) 2010-12-31 (2010).
25. Carluccio F, Kocic G. Procedimento tecnologico per de la producone di un alimentare dietetico composito a base di latte con livello ridotto di acido urico e purine e prodoto alimentare cosi ottenuto. F. Carluccio and G. Kocic, assignees. Italy patent IT2009PR00057 20090723 (2011).
26. Cencic A, Kocic G. Composite diethetic milk draught and method for production of composite milk draught with reduced level of uric acid and purine compounds. Slovenia, France, Spain patent WO2011037545 (A1) 2011-03-31 (2011).
27. Kocic G, Nikolic G, Marinkovic L, Stojanovic S. Adsorption filter device for production of depurinated milk. G. Kocic, assignee. Serbia patent RS20100157 (A) 2010-04-09 (2011).

28. Kocic G, Pavlovic R, Nikolic G, Veljkovic A, Panseri S, Chiesa LM, et al. Effect of commercial or depuritized milk on rat liver growth-regulatory kinases, nuclear factor-kappa B, and endonuclease in experimental hyperuricemia: Comparison with allopurinol therapy. *J Dairy Sci* 2014;97(7):4029–42.
29. Melnik BC. Milk: an epigenetic amplifier of FTO mediated transcription? Implications for Western diseases. *J Transl Med* 2015;13:385.
30. Melnik BC. Excessive leucine-mTORC1-signalling of cow milk-based infant formula: the missing link to understand early childhood obesity. *J Obes* 2012;2012:197653. doi: 10.1155/2012/197653.
31. Melnik BC. The pathogenic role of persistent milk signaling in mTORC1- and milk-microRNA-driven type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rev* 2015;11(1):46–62.
32. Kocic GM, Kocic R, Pavlovic R, Jevtovic-Stoimenov T, Sokolovic D, Nikolic G, et al. Possible impact of impaired double-stranded RNA degradation and nitrosative stress on immuno-inflammatory cascade in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117(9):480–5.
33. Kocic G, Bjelakovic G, Saranac Lj, Kocic R, Jevtovic T, Sokolovic D, et al. Altered degradation of circulating nucleic acids and oligonucleotides in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79(2):204–13.
34. Kocic G, Bjelakovic G, Saranac L, Zivic S, Jevtovic T, Sokolovic D, et al. Possible impact of plasma RNase activity on immune dysfunction in juvenile diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005;6(3):155–60.
35. Jyonouchi H, Zhang-Shanbhag L, Georgieff M, Tomita Y. Immunomodulating actions of nucleotides: enhancement of immunoglobulin production by human cord blood lymphocytes. *Pediatr Res* 1993;34(5):565–71.
36. Ghaemi-Oskouie F, Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13(2):160–66.
37. Liu P, Holman CD, Jin J, Zhang M. Diet and risk of adult leukemia: a multicenter case- control study in China. *Cancer Caus Contr* 2015;26(8):1141–51.
38. Dugan CE, Aguilar D, ParkYK, Lee JY, Fernandez ML. Dairy consumption lowers systemic inflammation and liver enzymes in typically low-dairy consumers with clinical characteristics of metabolic syndrome. *J Am Coll Nutr* 2015;23:1–7.
39. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62(11):1261–9.
40. Nicolaou N, Tsabouri S, Priftis KN. Reintroduction of cow's milk in milk-allergic children. *Endocr Metab Immun Dis Drug Targ* 2014;14(1):54–62.
41. Aw D, Palmer DB. The origin and implication of thymic involution. *Aging Dis* 2011;2(5):437–43.
42. Lynch HE, Goldberg GL, Chidgey A, Van den Brink MR, Boyd R, Sempowski GD. Thymic involution and immune reconstitution. *Trends Immunol* 2009;30(7):366–73.

43. Hacker H, Häcker H, Redecke V, Blagoev B, Kratchmarova I, Hsu LC, et al. Specificity in Toll-like receptor signalling through distinct effector functions of TRAF3 and TRAF6. *Nature* 2006;439(7073):204–7.
44. Kim KA, Gu W, Lee IA, Joh E H, Kim D. H. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. *PLoS ONE* 2012;7:e47713.
45. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol* 2012;5:232–9.
46. Shnawa IMS. Oral mucosal immune tolerance versus oral immune silencing: Mini review. *Am J Biomed Life Sci* 2015;3:7–9.
47. Kleinridders A, Schenten D, Könnner AC, Belgardt BF, Mauer J, Okamura T, et al. MyD88 signaling in the CNS is required for development of fatty acid-induced leptin resistance and diet-induced obesity. *Cell Metab* 2009;10:249–59.
48. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 2010;328:228–31.
49. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med* 2012;18:363–74.
50. Larsen BD, Rampalli S, Burns LE, Brunette S, Dilworth FJ, Megeney LA. Caspase 3/caspase-activated DNase promote cell differentiation by inducing DNA strand breaks. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107(9):4230–5.
51. Shiokawa D, Nishimura K, Maruta H, Tanuma S. DNA fragmentation during thymic apoptosis is catalyzed by DNase γ . *Apoptosis* 1996;1(2):147–52.
52. Lamkanfi M, Kanneganti TD, Franchi L, Nunez G. Caspase-1 inflammasomes in infection and inflammation. *J Leukoc Biol* 2007;82:220–5.
53. Boost KA. Targeting caspase-1 by inhalation-therapy: effects of Ac-YVADCHO on IL-1 β , IL-18 and downstream proinflammatory parameters as detected in rat endotoxaemia. *Intens Care Med* 2007;33:863–71.
54. Lamkanfi M, Kalai M, Saelens X, Declercq W, Vandenabeele P. Caspase-1 activates nuclear factor of the κ -enhancer in B cells independently of its enzymatic activity. *J Biol Chem* 2004;279:24785–93.
55. Boersma HH, Kietselaer BL, Stolk LM, Bennaghmouch A, Hofstra L, Narula J, Heidendal GA, Reutelingsperger CP. Past, present, and future of annexin A5: from protein discovery to clinical applications. *J Nucl Med* 2005;46(12):2035–50.
56. Fadeel B. Plasma membrane alterations during apoptosis: role in corpse clearance. *Antioxid Redox Signal* 2004;6(2):269–75.
57. Kocic G, Veljkovic A, Kocic H, Colic M, Mihajlovic D, Tomovic K, et al. Depurinated milk downregulates rat thymus MyD88/Akt/p38 function, NF- κ B-mediated inflammation, caspase-1 activity but not the endonuclease pathway:in vitro/in vivo study. *Sci Rep* 2017;7:41971. doi: 10.1038/srep41971.

58. Rathmell JC, Elstrom RL, Cinalli RM, Thompson CB. Activated Akt promotes increased resting T cell size, CD28-independent T cell growth, and development of autoimmunity and lymphoma. *Eur J Immunol* 2003;33:2223–32.
59. Hinton HJ, Alessi DR, Cantrell DA. The serine kinase phosphoinositide-dependent kinase 1 (PDK1) regulates T cell development. *Nat Immunol* 2004;5:539–45.
60. Malstrom S, Tili E, Kappes D, Ceci JD, Tschlis PN. Tumor induction by an Lck-MyrAkt transgene is delayed by mechanisms controlling the size of the thymus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:14967–72.
61. Surucu B, Bozulic L, Hynks D, Parcellier A, Hemmings BA. In vivo analysis of protein kinase B (PKB)/Akt regulation in DNA-PKcs-null mice reveals a role for PKB/Akt in DNA damage response and tumorigenesis. *J Biol Chem* 2008;283:30025–33.
62. Xing Y, Wang X, Jameson SC, Hogquist KA. Late stages of T cell maturation in the thymus involve NF- κ B and tonic type I interferon signaling. *Nat Immunol* 2016;17(5):565–73.
63. van Delft MA, Huitema LF, Tas SW. The contribution of NF- κ B signalling to immune regulation and tolerance. *Eur J Clin Invest* 2015;45(5):529–39.
64. Gugasyan R, Horat E, Kinkel SA, Ross F, Grigoriadis G, Gray D, et al. The NF- κ B1 transcription factor prevents the intrathymic development of CD8 T cells with memory properties. *EMBO J* 2012;31(3):692–706.
65. Barone KS, Jain SL, Michael JG. Effect of in vivo depletion of CD4+ and CD8+ cells on the induction and maintenance of oral tolerance. *Cell Immunol* 1995;163(1):19–29.
66. Liu P, Holman CD, Jin J, Zhang M. Diet and risk of adult leukemia: a multicenter case-control study in China. *Cancer Caus Contr* 2015;26(8):1141–51.
67. Yoshida A, Pommier Y, Ueda T. Endonuclease activation and chromosomal DNA fragmentation during apoptosis in leukemia cells. *Int J Hematol* 2006;84(1):31–7.
68. Mariathasan, S. Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf. *Nature* 2004;430:213–8.
69. Peron JP. Oral tolerance reduces Th17 cells as well as the overall inflammation in the central nervous system of EAE mice. *J Neuroimmunol* 2010;227(1-2):10–17.
70. Kuhn C, Rezendel R, Weiner HL. IL-6R signaling inhibits generation of Th3 cells and is a promising therapeutic target for enhancing oral tolerance induction. *J Immunol* 2016;196 (Suppl 1):139.
71. Jyonouchi H, Zhang-Shanbhag L, Georgieff M, Tomita Y. Immunomodulating actions of nucleotides: enhancement of immunoglobulin production by human cord blood lymphocytes. *Pediatr Res* 1993;34(5):565–71.
72. Murakami R. Nucleotides enhance the secretion of interleukin 7 from primary-cultured murine intestinal epithelial cells. *Cytotechnology* 2002;40(1-3):59–65.

73. Ghaemi-Oskouie F, Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13(2):160–6.
74. Kocic G, Pavlovic R, Najman S, Nikolic G, Sokolovic D, Jevtovic-Stoimenov T. Circulating ribonucleic acids and metabolic stress parameters may reflect progression of autoimmune or inflammatory conditions in juvenile type 1 diabetes. *Scientific World Journal* 2011;11:1496–508.
75. Kocic G, Pavlovic V, Saranac LJ, Kocic R, Zivic S, Sokolovic D, et al. Circulating nucleic acids in type 1 diabetes may modulate the thymocyte turnover rate. *Cell Immunol* 2010;266(1):76–82.
76. Kocic G, Radenkovic S, Cvetkovic T, Cencic A, Carluccio F, Musovic D, et al. Circulating nucleic acids as possible damage-associated molecular patterns in different stages of renal failure. *Ren Fail* 2010;32(4):486–92.
77. Araujo TG, de Oliveira AG, Tobar N, Saad MJ, Moreira LR, Reis ER, et al. Liver regeneration following partial hepatectomy is improved by enhancing the HGF/Met axis and Akt and Erk pathways after low-power laser irradiation in rats. *Lasers Med Sci* 2013;28(6):1511–7.
78. Kocic G, Sokolovic D, Jevtovic T, Cvetkovic T, Veljkovic A, Kocic H, et al. Short communication: Effect of commercial or depuritized milk diet on plasma advanced oxidation protein products, cardiovascular markers, and bone marrow CD34+ stem cell potential in rat experimental hyperuricemia. *J Dairy Sci* 2014;97(11):6823–7.

THE IMPORTANCE OF PURINES AS POTENTIAL MEDIATORS OF DISEASES – EFFECT OF DEPURINIZED MILK

Kocic Gordana

Faculty of Medicine, University of Nis, Serbia

It is well documented that persistent hyperuricemia may induce gout and renal urate lithiasis. As acquired-secondary purine disorder, hyperuricemia may be a result of increased purine compounds breakdown, as it can be seen in cardiovascular diseases, hypertension, kidney disease, eclampsia, obesity, metabolic syndrome, psoriasis, tumor lysis syndrome, or intense physical training. The beneficial role of dairy products on hyperuricemia prevention and management is well documented in the literature. Except for lactose-free and fat-free milk derivatives, no other milk products, with eliminated potentially harmful compounds, were produced commercially. Our experimental studies documented beneficial effect of milk dietary regimen with our patented depurinated (DP) milk diet, compared to commercial UHT cow milk, in experimental hyperuricemic conditions. Beneficial effect was documented on liver function and cardiovascular risk factors. DP-milk dietary regimen was able to prevent development of experimental streptozotocin diabetes by an influence on oral tolerance and thymus function by modulation of cell proliferation signaling pathways (Akt/pAkt kinase, Erk/pErk kinase, p38/pp38, JNK/pJNK kinase), inflammation (NF- κ B p65) and apoptosis (Bcl2, Bax, caspase-1 and endonuclease). In conclusion, obtained results may help to translate obtained effects in personalized human dairy nutrition.

Keywords: hyperuricemia, depurinated milk, proliferation, apoptosis, inflammation

Проф. др Гордана Коцић
Медицински факултет Универзитета у Нишу
Булевар др Зорана Ђинђића 81
18000 Ниш
gordana.kocic@medfak.ni.ac.rs