

УДК 616.1-02-092:616.153.857:616-002.78

Синиця Ю. П., асп. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Особенности теребїгу артеріальної гіпертензїї у хворих на гіперурикемію (подагру) та методи сучасного лікування

Резюме. Останні епідеміологічні дані свідчать, що на подагру хворіють близько 3–4 % дорослого населення, а гіперурикемію (ГУ) виявляють не менше ніж у 4–20 %. За останні 20 років захворюваність на подагру зросла більш ніж у 2 рази, особливо в індустриально розвинутих країнах, що пов'язано з особливостями харчування, збільшенням тривалості життя та наявності супутньої патології. Вивчаючи структуру найпоширеніших коморбідних станів, перше місце посідають серцево-судинні захворювання (ССЗ) – артеріальна гіпертензія (АГ) та ішемічна хвороба серця (ІХС). У цій статті представлено огляд останніх вітчизняних і зарубіжних наукових досліджень щодо впливу сечової кислоти (СК) на розвиток ССЗ. Наведено основні патогенетичні ланки ураження серцево-судинної системи: ендотеліальна дисфункція та системне запалення. Проведено ґрунтовний аналіз останніх наукових даних із вивчення порушення функціонального стану ендотелію, загального периферичного опору судин і діастолічної функції серця у хворих на подагру із супутньою серцево-судинною патологією. На основі цих порушень ґрунтуються сучасні підходи до лікування таких пацієнтів. Проведено огляд літератури щодо застосування інгібіторів ксантиноксидази (алопуринолу, фебуксостату та топіроксостату), а також їх вплив на функціональний стан ендотелію, нирковий кровообіг, показники артеріального тиску (АТ). Розглянуто гіпоурикемічний ефект у разі застосування рослинного флавоноїду кверцетину під час лікування поєднаної патології.

Ключові слова: гіперурикемія, подагра, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, антиоксидант, прооксидант, кверцетин.

Поширення гіперурикемії серед хворих з артеріальною гіпертензією

Згідно з епідеміологічними дослідженнями в 2015 році ССЗ становили 31 % від усіх захворювань населення України і близько 67 % в структурі смертності громадян України. Цей показник є одним з найвищих у Європі. Щорічно від них помирає близько 426 тис. українців [1]. Серед усіх ССЗ найпоширенішою є АГ. Вона зумовлює розвиток та прогресування інших ССЗ і є причиною 9,4 млн летальних випадків у світі, що становить 12,8 % від загальної смертності. За даними Державної служби статистики України, в жовтні 2015 року в структурі захворюваності дорослого населення на хвороби системи кровообігу провідні місця посідають АГ – 39,6 %, ІХС – 26,8 % та цереброваскулярні хвороби – 16,8 %. За останніми даними, що були висвітлені в щорічній доповіді щодо стану здоров'я України в 2015 році, відзначають стійку тенденцію до зростання захворюваності населення на хвороби системи кровообігу. Протягом 1991–2015 рр. кількість ССЗ збільшилася в 1,7 рази і досягла 4312,6 випадку на 100 тис. населення, хвороб системи кровообігу – у 2,7 рази і досягла 52 956,9 випадку на 100 тис. населення відповідно [2].

Актуальним є пошук нових методів профілактики та лікування пацієнтів з АГ, а також боротьби із супутньою патологією, яка зумовлює погіршення прогнозу пацієнтів із коморбідною патологією. Одним із таких факторів ри-

зику, що часто відзначають у хворих, є гіперурикемія (ГУ) – підвищений рівень СК у крові, з подальшим розвитком подагри. За результатами міжнародних досліджень ВгЕпа (Італія) та ЕНАН (Хорватія), в яких брали участь 5162 та 1596 осіб відповідно, було встановлено, що підвищення на кожні 100 мкмоль/л СК прямо пропорційно підвищенню середнього систолічного АТ на 2,8 мм рт. ст. Гіперурикемія є незалежним предиктором розвитку АГ, але не прегіпертензії [3].

Нормальний рівень СК у плазмі крові становить 2,6–5,7 мг/дл (155–339 мкмоль/л) для жінок у пременопаузі, 3,5–7,0 мг/дл (208–416 мкмоль/л) для жінок у постменопаузі і чоловіків [4]. У більшості ссавців, таких як щури і миші, нормальні рівні в крові СК досягають 1–2 мг/дл. Справа в тому, що вона далі окиснюється до алантоїну – сполуки, що добре розчиняється в плазмі та легко виводиться із сечою з організму за допомогою ферменту урикази. Близько 15 млн років тому в процесі еволюції людина та людиноподібні примати втратили ген, що кодує цей фермент.

Нині спостерігається тенденція до поширення ГУ в індустріально розвинутих країнах. Так, за останні 20 років кількість осіб з ГУ зросла більш ніж у 2 рази [6]. Насамперед це пов'язано з особливостями харчування, ожирінням і подовженням тривалості життя. З іншого боку, сприяють розвитку вторинної подагри й ГУ часте використання діуретиків та аспірину в низьких дозах хворими з АГ і серцевою недостатністю, збільшення кількості пацієнтів із захворюваннями нирок у термінальній стадії, а також пацієнтів, які отримують хіміотерапію [8, 10]. Основні фактори ризику виникнення ГУ та подагри у хворих з АГ наведено на рисунку 1 [4]. У подальшому можливе формування різних клінічних синдромів, пов'язаних з порушенням метаболізму СК у цих пацієнтів [16].

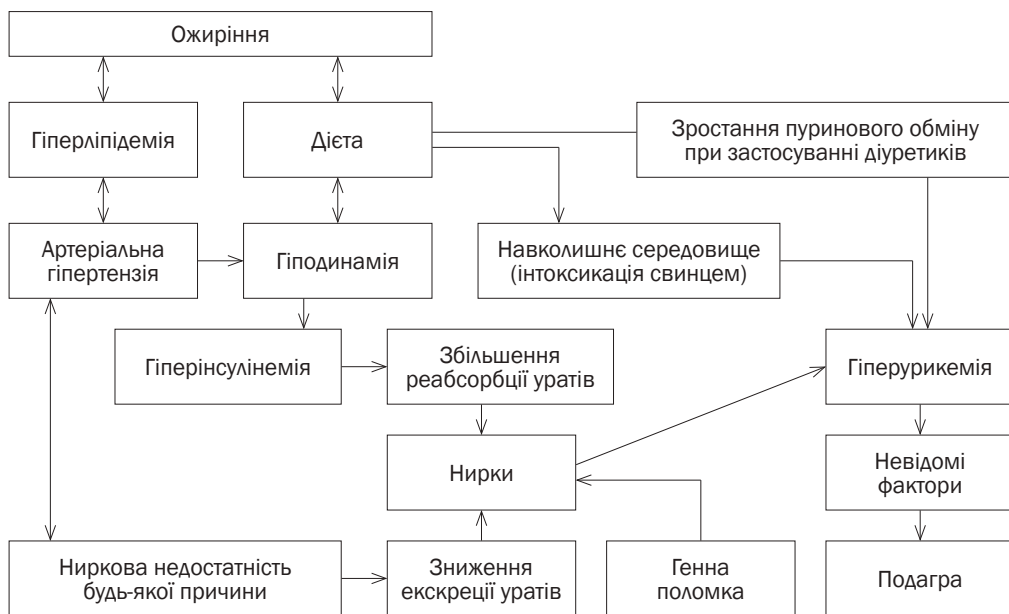


Рисунок 1. Схема факторів ризику подагри (Terkeltaub R., 2013)

The American College of Rheumatology (ACR) і European League Against Rheumatism (EULAR) у 2015 році опублікували оновлені класифікаційні критерії подагри, ґрунтуючись на даних світових багатоцентрових досліджень, для оптимізації діагностики, методології лікування таких пацієнтів і запобігання ускладненням з боку опорно-рухової і серцево-судинної систем [19].

Подагра та ГУ корелюють із ССЗ і смертністю [20]. Крім того, у хворих на подагру поширеність ІХС, АГ та порушень ліпідного обміну значно вища, ніж у загальній популяції [22]. Так, ризик смертності від ССЗ збільшується на 15 % при кожному зростанні рівня СК на 1 мг/дл [20].

За даними Національної програми дослідження здоров'я та харчування (National Health and Nutrition Examination Survey, 2012) США, у 74 % хворих на подагру було діагностовано АГ, у 71 % – хронічну хворобу нирок (ХХН) II ступеня, у 14,4 % – інфаркт міокарда, а у 10,4 % – інсульт [25]. У мета-аналізі, що включає 18 когортних досліджень за участю 55 607 осіб без АГ на початку дослідження, встановлено, що ГУ асоціюється зі збільшенням ризику розвитку АГ (відносний ризик (ВР) 1,41; 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 1,23 до 1,58). При цьому підвищення рівня СК на 1 мг/дл супроводжується збільшенням випадків АГ на 13 %. Поріг рівня СК, вище за який виникають умови для розвитку АГ, асоційованої ГУ, становить 400 ммоль/л. Саме в разі його перевищення починають відкладатися кристали моноурату натрію. Ізольована ГУ автоматично не призводить до утворення кристалів моноурату натрію. Фактори, які сприяють кристалоутворенню: холод, зниження рН, зміни складу сполучної тканини, її цілості, інтенсивності обміну, вивільнення глікозаміногліканів, травма, остеоартрит, збільшення концентрації деяких речовин (свинцю, кальцію, натрію), зміни уратного транспорту з накопиченням уратів у моноцитах [20].

Продемонстровано також зворотну залежність – зниження АТ на тлі зменшення урикемії в разі застосування алопуринолу та фебуксостату. У рандомізованому контрольованому дослідженні [29] із застосуванням алопуринолу було відзначено достовірне зниження систолічного (ВР 0,32; 95 % ДІ 0,15–0,50, $p < 0,001$), діастолічного АТ (ВР 0,26; 95 % ДІ 0,10–0,42, $p = 0,001$), а також рівня креатиніну (ВР 0,31; 95 % ДІ 0,01–0,62, $p = 0,044$) у хворих як на тлі застосування антигіпертензивних препаратів, так і без них порівняно з контрольною групою. Слід зазначити, що низькі дози алопуринолу (< 300 мг/добу) були ефективнішими при зниженні систолічного АТ, ніж високі (> 300 мг/добу). У рандомізованому дослідженні NU-FLASH [30] за участю 141 пацієнта з ГУ, яким проводили кардіохірургічні втручання, терапія фебуксостатом протягом 6 міс. поліпшувала вторинні наслідки, про що свідчать результати кардіо- та ренопротекції.

Погіршення прогнозу для хворих з АГ в поєднанні з подагрою

Взаємозв'язок між ГУ та ССЗ було помічено ще 2 століття тому [20]. Проведений в Італії 2016 року ретроспективний аналіз більше ніж 120 тис. осіб із загальної адміністративної бази та клінічного реєстру показав, що ризик госпіталізації з приводу ССЗ та ХХН пропорційно зростає з підвищенням рівня СК у крові, а також збільшуються середньорічні витрати на лікування одного такого хворого (від 1515 € при СК < 6 мг/дл до 3096 € при СК > 8 мг/дл) [6]. У численних дослідженнях (SURPHER, MRFIT, PIUMA, LAURA) продемонстровано негативний прогностичний вплив СК на розвиток ССЗ. Так, ризик виникнення ІХС збільшується на 60 % серед чоловіків середнього віку, хворих на подагру, а ймовірність інфаркту міокарда – на 30 % [8, 10].

Під час мета-аналізу 26 досліджень за участю 402 997 осіб було відзначено, що ризик розвитку ССЗ асоційований з ГУ незалежно від традиційних факторів ризику виникнення ССЗ. Причому ризик виникнення ССЗ більше виражений у жінок, ніж у чоловіків [33]. Численні дослідження показали, що підвищення рівня СК є фактором ризику розвитку ІХС [34], миготливої аритмії, а також смертності від серцево-судинних ускладнень [10]. Подібний метааналіз було проведено для пацієнтів із перенесеним інсультом у поєднанні з ГУ (16 досліджень, 238 449 осіб) і засвідчено, що ГУ підвищує ризик імовірності виникнення інсульту та смертності від нього незалежно від відомих факторів ризику, але без гендерних відмінностей [35]. Крім того, ГУ продемонструвала негативний прогноз при різних захворюваннях, зокрема у хворих з гострим інсультом, застійною серцевою недостатністю, гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST і хронічної ниркової недостатності [11, 12]. Однак в іншому метааналізі Clarkson L. E. і співавт. [36], який включав 6 досліджень (загалом охоплено 223 448 осіб), встановлено, що подагра асоційована з підвищенням ризику смертності від ССЗ (ВР 1,51; 95 % ДІ 1,17–1,84) та від ХХН (ВР 1,59; 95 % ДІ 1,25–1,94), але статистично не впливає на ймовірність розвитку інфаркту міокарда (ВР 1,29; 95 % ДІ 1,14–1,44). Аналізуючи інші проведені світові дослідження, наприклад, у США [37], де хворих на подагру чоловіків середнього віку (1123) порівняли з контрольною групою (11 743 осіб) і виявили, що ризик інфаркту міокарда не залежить від наявності порушення пуринового обміну (ВР 0,96; 95 % ДІ 0,66–1,44). Водночас, за даними канадських учених [38], підвищений ризик розвитку інфаркту міокарда мають жінки, хворі на подагру (ВР 1,57; 95 % ДІ 1,18–2,09), порівняно з чоловіками, в яких такої залежності не виявлено (ВР 1,19; 95 % ДІ 0,96–1,49).

Neogi T. і співавт. [39] продемонстрували у своїх дослідженнях, що підвищення рівня СК не асоційовано з хворобою серця, що супроводжується кальцинозом – доклінічного маркера ІХС. Водночас, за даними Krishnan E. і співавт. [40], рівень уратів корелює з наявністю та вираженістю кальцинатів вінцевих артерій у молодих чоловіків.

Підвищення рівня СК також пов'язують з гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів без ССЗ та з діастолічною дисфункцією в пацієнтів із серцевою недостатністю [41]. Гіперурикемія пришвидшує виникнення та загострення ССЗ через ремоделювання ЛШ.

У попередніх дослідженнях було виявлено, що серцево-судинні події пов'язані з подагрою. Під час Фрамінгемського дослідження (Framingham Heart Study) відзначено, що ризик розвитку ІХС серед хворих на подагру зростає на 60 % [42]. Дослідження MRFIT продемонструвало, що подагра була пов'язана зі збільшенням ризику розвитку гострого інфаркту міокарда на 26 % [43]. Епідеміологічно Кио та співавт. під час свого дослідження показали зв'язок між збільшенням ризику смертності від ССЗ та наявністю у таких пацієнтів подагри, а не ГУ [44]. Але до цього часу невідомо, чи є ГУ єдиною причиною органічного ремоделювання міокарда у хворих на подагру.

Згідно з останніми дослідженнями, в яких вивчали вплив подагри на розвиток серцевої недостатності і систолічної дисфункції на основі бази даних Фрамінгемського дослідження, було відібрано 4989 чоловіків і жінок без ІХС, хронічної серцевої та ниркової недостатності, з яких 228 мали діагноз подагричного артриту. Протягом 16-річного дослідження зареєстровано 202 випадки серцевої недостатності, причому серед пацієнтів з пода-

грою вона виникала значно частіше. Стандартизований відносний ризик виникнення цієї патології серед хворих на подагру становить 1,74 порівняно з контрольною групою 1,5 на 1000 чоловіко-років [45]. Також згідно з результатами ехокардіографії, у пацієнтів з подагрою частіше, ніж у контрольній групі, виявляли дилатацію ЛШ зі стоншенням його стінок і, як наслідок, зниження фракції викиду в 3,7 раза. Смертність серед пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) з/без подагри протягом експериментального періоду становила 73 % і 61 % відповідно. На думку вчених, така залежність між рівнем СК та розвитком міокардіальної дисфункції зумовлена тим, що високий рівень СК зумовлює пригнічення синтезу оксиду азоту клітинами ендотелію судин, який є потужним вазодилатором. Наслідком цього є звуження просвіту судин і тканинна гіпоксія [25]. Окрім того, СК корелює з маркерами оксидантного стресу й запалення, що також впливає на розвиток міокардіальної дисфункції.

Роль СК у розвитку ендотеліальної дисфункції

Залишається відкритим причинно-наслідковий зв'язок між рівнем СК та ССЗ. Виділяють два основні механізми в розвитку патології серцево-судинної системи: ендотеліальну дисфункцію та системне запалення [9].

У процесі синтезу СК в організмі людини відбуваються біохімічні реакції з деградацією нуклеїнових кислот під впливом лізосомальних ферментів нуклеаз чи фосфодіестераз до нуклеотидів (аденозинмонофосфату, інозинмонофосфату, гуанозинмонофосфату), які розщеплюються під дією 5'-нуклеотидази та неспецифічних фосфатаз до нуклеозидів (аденозин, інозин, гуанозин). На завершальних етапах синтезується пуринова основа – гіпоксантин, що перетворюється на ксантин, а він у свою чергу – на СК під дією ферменту ксантиноксиредуктази (КОР), що може бути у двох формах: ксантиноксидази та ксантиндегідрогенази. Ксантиноксидаза – більш активний та швидкий фермент, який забезпечує утилізацію більшості ксантину. Однак у разі дефіциту кисню, зниженні рН активнішою стає ксантиндегідрогеназа [33]. Функціонування ксантиноксидази супроводжується утворенням активних форм кисню, переважно O_2^- , а ксантиндегідрогенази – H_2O_2 . Активна форма кисню (O_2^-) взаємодіє з оксидом азоту (NO), унаслідок чого утворюється сильний окиснювач – пероксинітрил ($ONOO^-$). Це збільшує кількість реактивних форм кисню (ROS), нітрогену (RNS) та зменшує кількість оксиду азоту (NO) і спричинює оксидантний стрес, що сприяє окисненню ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) в інтимі судин (рисунок 2) й фактично обумовлює розвиток доклінічної стадії атеросклерозу [11]. Активність ксантиноксидази пригнічують алопуринол та фебуксостат, а ксантиндегідрогенази – оксипуринол (активний метаболіт алопуринолу) та фебуксостат.

Молекулярні механізми дії СК на ендотелій судин

Як уже зазначалося, процес функціонування КОР, що каталізує окиснення гіпоксантину до ксантину, а його в свою чергу до СК, супроводжується утворенням активних форм кисню O_2^- і H_2O_2 . Так, O_2^- легко реагує з NO, знижуючи його біодоступність, що є основною причиною ендотеліальної дисфункції. Насправді, реакція між O_2^- і NO відбувається в 3 рази швидше, ніж інактивація O_2^- за допомогою антиоксиданту супероксиддисмутази [33]. Активні форми кисню O_2^- і H_2O_2 не тільки безпосередньо зумовлюють окисне пошкодження клітин, а можуть брати участь у синтезі таких сполук, як пе-

роксинітрид (ONOO^-), гідроксил-аніон (OH^-) і гіпохлорна кислота (HOCl), які є більш токсичними щодо клітин, пошкоджуючи білки, ліпіди, вуглеводи, ДНК, РНК, субклітинні органели і клітинні системи. Наприклад, ONOO^- чинить цитотоксичну дію приблизно в 1000 разів вищу, ніж H_2O_2 . Підвищена активність КОР і оксидантний стрес спостерігаються в осіб із ССЗ і в експериментальних тварин [21]. Цікаво відзначити, що високий рівень активності КОР був ідентифікований у людських ендотеліальних клітинах з мікросудин. Вона зв'язується з поверхнею ендотеліальних клітин шляхом глікозаміногліканів та спричинює оксидантний стрес і дисфункцію ендотелію [23]. Під час проведення експериментальних дослідів на щурах виявлено, що пригнічення активності КОР сприяло поліпшенню функції ендотелію [16].

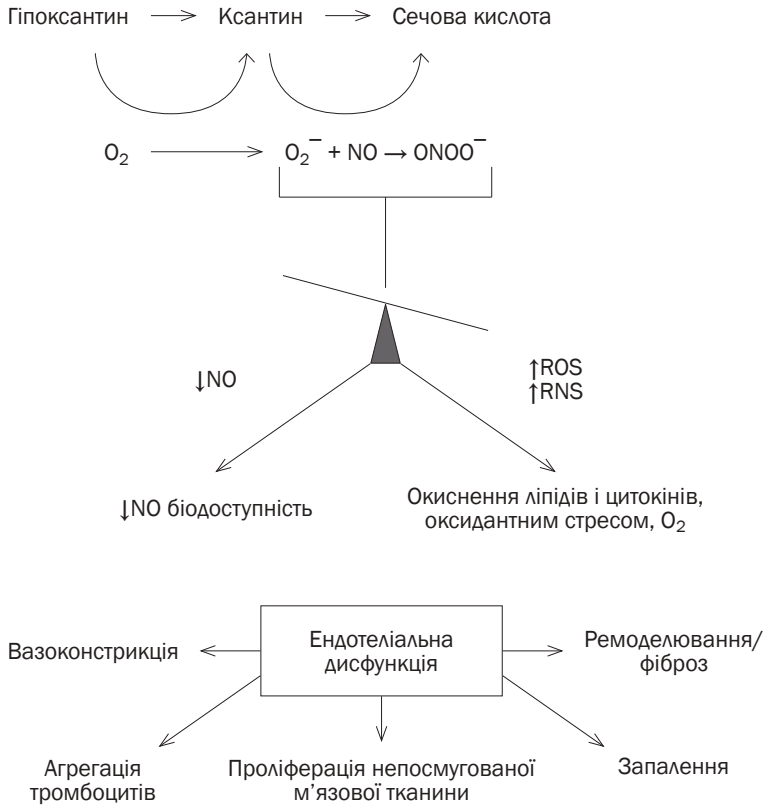


Рисунок 2. Схема розвитку ендотеліальної дисфункції при гіперурикемії (Sabán-Ruiz J., et al., 2013)

СК як про/антиоксидант

Сечова кислота по-різному діє на вільні радикали позаклітинно або внутрішньоклітинно. Вона виступає як антиоксидант в організмі людини, нейтралізуючи до 70 % вільних радикалів у плазмі крові [12]. Наприклад, СК захищає мембрану еритроцитів від пероксидного окиснення ліпідів і лізису, що індукується t-бутил гідропероксидом [21]. СК може вступати в реакцію з

ONOO⁻ з утворенням нітратизованих похідних, які вивільнюють NO і тим самим зумовлюють вазорелаксацію [17]. Сечова кислота також може виступати як хелатоутворювальне залізо в позаклітинній рідині [25]. Проте СК втрачає свою антиоксидантну властивість і може стати сильним прооксидантом у гідрофобних умовах [24]. Наприклад, вона може прискорити мідь-індуковану пероксидацію ліпопродеїдів низької щільності [25]. Крім того, коли СК потрапляє у внутрішньоклітинне середовище ендотелію, клітини гладких м'язів судин, моноцитів та інші клітини через специфічні транспортери, такі як URAT1 [16], то індукує внутрішньоклітинний та мітохондріальний оксидантний стрес через стимулювання NADPH-оксидази, а також синтез прозапальних цитокінів – моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 (MCP-1), високочутливого C-реактивного білка, інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), -6, -10, -18, ендотеліну-1 і фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП-α) [46]. Сечова кислота блокує інсуліновий та судинний фактор росту ендотелію (VEGF) – медіатора активації ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) і оксиду азоту (NO) [9]; посилює фосфорювання C-залежної протеїнкінази eNOS та ендоплазматичного ретикулума (ER) [17]; безпосередньо реагує з NO з утворенням 6-аміноурацилу [21]; блокує поглинання субстрату L-аргініну, стимулює деградацію L-аргініну [47], знижуючи NO біодоступності. У клітинах печінки блокує СК АМФ-активовану протеїнкіназу і стимулює глюконеогенез [21]. В адипоцитах вона зумовлює оксидантний стрес і знижує синтез адипонектину. Також СК спричинює оксидантний стрес і пригнічує ріст панкреатичних β-клітин [48]. Стимулює проліферацію клітин гладких м'язів судин і є причиною запальних змін у нирках. У цілому, ГУ сприяє прогресуванню ССЗ і багатьох інших захворювань унаслідок своїх оксидантних властивостей.

Сечова кислота безпосередньо впливає на активність ренін-ангіотензинової системи, збільшує синтез циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), інгібує NO-синтетазу, підвищує синтез вазоконстриктора ендотеліну-1, стимулює проліферацію клітин гладких м'язів судин через міоген-активовану протеїнкіназу, екстрацелюлярно-регульовану кіназу та пригнічує тромбоцитарний фактор росту і його рецептори, стимулює прозапальні цитокіни: ІЛ-6, C-реактивного білка, ФНП-α [16].

Можливий вплив ГУ на посилення адгезії та агрегації тромбоцитів [41], негативний вплив на стан ліпідного та вуглеводного обміну [12], порушення функції нирок через зниження ниркового кровообігу в разі підвищення ниркового та системного судинного опору й зниження ниркової екскреції уратів [42]. Виявлена пряма залежність між екскрецією СК та натрію, можливо, через вплив на гідростатичний та онкотичний тиск у перитубулярних капілярах. Також є експериментальні роботи, які демонструють збільшення агрегації еритроцитів при нормальному рН із додаванням СК, що пов'язують із зниженням z-потенціалу на поверхні еритроцитів [49]. У свою чергу збільшення в'язкості крові зумовлює розвиток атеротромбозу, атеросклерозу. Рівень СК корелює з екскрецією альбумінів із сечею, що є предиктором розвитку нефросклерозу, а порушення ниркової гемодинаміки передусє порушенню метаболізму СК у пацієнтів з нефропатією [30].

Кристали СК можуть депонуватися в тканинах суглобів, зв'язок, хребта та очей, субендокардіально. Утворені кристали фагоцитуються макрофагами (моноцитами), унаслідок чого відбувається активація інфламасом, каспази-1, ІЛ-1β, що призводить до розвитку запального процесу в місцях відкладення кристалів СК, зокрема в ендотелії судин [10, 41, 42].

Активовані макрофаги експресують молекули адгезії прозапальних цитокінів (ІЛ-1, -2, -4, -6, -8, ФНП- α), що сприяють фібробластному переродженню клітин інтерстицію нирок із втратою їх синтетичної функції. Відбувається затримка натрію та води, збільшується об'єм циркулюючої крові, загального периферичного опору судин, активація симпатичної нервової системи і, як наслідок, розвиток АГ.

Підвищення рівня ФНП- α у сироватці крові сприяє зростанню фібробластів і стимулює ангіогенез, пригнічує синтез колагену і протеогліканів, підвищує проникність судин, посилює хемотаксис, що дає цитотоксичний ефект [16].

Як антиоксидант СК зменшує лабільність пероксиду, тим самим захищає судинну стінку. Також вона виступає в ролі медіатора синтезу амінокарбонілових радикалів, які прооксидантно впливають на молекули холестерину ЛПНЩ [22]. Сечова кислота також безпосередньо реагує з іншими хімічними речовинами, включаючи оксид азоту. Нормальна генерація оксиду азоту має важливе значення для судинної релаксації, тоді як СК знижує біологічну доступність оксиду азоту шляхом перетворення його в інші молекули, такі як глутатіон [16].

Сечова кислота може виступати в ролі антиоксиданту і прооксиданту. До кінця не вивчено, за яких умов вона може проявляти ті чи інші властивості. Є гіпотези, що СК в екстрацелюлярному просторі проявляє себе як антиоксидант, а внутрішньоклітинно набуває прооксидантних та прозапальних властивостей. СК є антиоксидантом тільки в гідрофільному середовищі, що, ймовірно, є основним обмеженням її антиоксидантної функції [12].

З іншого боку, СК проявляє свої анти/прооксидантні властивості залежно від її рівня в плазмі крові. Так, Waring W. і співавт. в своїх роботах продемонстрували антиоксидантний ефект СК у здорових людей. Було показано збільшення антиоксидантної ємності сироватки, що корелює з рівнем СК крові у відповідь на індукований оксидантний стрес [43]. Разом з тим були отримані дані про вплив СК як антиоксиданту при ішемічному інсульті, серцевій недостатності [13, 24]. Однак у разі підвищення рівня СК більше ніж на 526,5 мкмоль/л у хворих з АГ, в поєднанні з ожирінням, достовірно виникає порушення функції ендотелію, що проявляється погіршенням показників ендотелій-залежної вазодилатації та зростанням маркерів оксидантного стресу ($p < 0,02$) [25]. Інше дослідження демонструє, що при нормальних значеннях і помірній ГУ переважає її антиоксидантний ефект, при вищому рівні (більше ніж 600 мкмоль/л) – прооксидантний [26]. Отже, роль СК у розвитку ендотеліальної дисфункції залишається актуальною і до кінця не вивченою. Розуміння цього процесу допоможе як у профілактиці ССЗ, так і корекції лікування пацієнтів із ГУ.

За результатами інших досліджень показано, що розчинна СК індукує проліферацію гладких м'язових клітин судин (VSMC) [26]. Подальші дослідження довели, що індукована проліферація VSMC здійснюється розчинною СК за допомогою мітоген-активованої протеїнкінази (MAPKs). Крім того, вона також чинить протизапальну дію на клітини судин. У VSMC СК індукує утворення MCP-1 шляхом активації транскрипції ядерного фактора каппа-В (NF- κ B) і ЦОГ-2 [21]. Сечова кислота також підвищує регуляцію С-реактивного білка в VSMCs і ендотеліальних клітинах [12, 26], що належить до проатерогенних властивостей розчинної СК.

Дослідження на щурах виявили, що ГУ сприяє появі гіпертензивного синдрому через стимуляцію ренін-ангіотензинової системи, зниження рівня

ендотеліальної (eNOS) та інгібування нейрональної синтази оксиду азоту (nNOS) в нирках [12]. Сечова кислота також стимулює проліферацію гладких м'язових клітин судин. Це безпосередньо призводить до розвитку недостатності ниркових мікросудин – аферентних артеріол, що також зумовлює підвищення АТ.

Експериментальна робота [15] на щурах пояснює взаємозв'язок між ГУ і змінами в судинній стінці при 16-тижневій дієті, багатій на пурини, через збільшення активності ксантиоксикинази в тканинах серця, що в свою чергу проявлялося гіпертрофією кардіоміоцитів, оксидантним стресом, інтерстиціальним фіброзом, а також порушенням діастолічної релаксації через активацію S6 кінази-1, профіброзного TGF β 1/Smad2/3 сигнального шляху та активацію макрофагальної прозапальної поляризації.

Взаємозв'язок порушення функції ендотелію, діастолічної дисфункції та загального периферичного опору у хворих з АГ в поєднанні з подагрою

Згідно з попередніми дослідженнями Mitsuhashi H. та співавт., доведено вплив підвищеного рівня СК на розвиток гіпертрофії ЛШ у пацієнтів без ССЗ [11] та діастолічної дисфункції у хворих із серцевою недостатністю [12]. ГУ прискорює розвиток та погіршує прогноз для пацієнтів із ССЗ через виникнення ремоделювання ЛШ. Все ще залишається відкритим питання, як саме СК сприяє розвитку ремоделювання ЛШ. Є лише поодинокі дослідження, де вивчали взаємозв'язок між діастолічною дисфункцією ЛШ та подагрою.

Одним із таких було дослідження Jing-Chi Lin та співавт. [42], під час якого відібрали 173 особи та розділили на три групи залежно від рівня СК: 1-а група мала рівень СК до 6,5 мг/дл (< 390 мкмоль/л); 2-а – від 6,5 до 8,5 мг/дл (390–510 мкмоль/л); 3-я група – більше ніж 8,5 мг/дл (> 510 мкмоль/л). Середній рівень СК у цих групах становив $5,03 \pm 1,07$, $7,63 \pm 0,52$ і $10,05 \pm 1,17$ мг/дл відповідно ($p < 0,001$). Хворі стандартизовані за віком, статтю, рівнем креатиніну в сироватці крові, наявністю гіпертензії та гіперхолестеринемії. Усім пацієнтам було проведено ехокардіографію з визначенням показників систолічної та діастолічної дисфункції. Після отриманих даних з'ясували, що всі три групи суттєво не відрізнялися між собою щодо показників діастолічної та систолічної функції, однак 3-я група, в якій рівень СК > 510 мкмоль/л, асоційована зі збільшенням показників стінки ЛШ, маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) та індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ). У цьому дослідженні було виділено основну групу із хворих на подагру ($n = 108$) і контрольну – пацієнти без подагри ($n = 65$). Основна група достовірно мала вищі показники СК, ніж контрольна ($8,19 \pm 2,04$ мг/дл, ($p < 0,001$), та значно гірші показники функції нирок (креатинін $1,34 \pm 1,09$ мг/дл, $p < 0,001$ і швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) $75,05 \pm 34,32$ мл/хв, $p = 0,059$). Хворі на подагру мали достовірно збільшену товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) ($10,49 \pm 1,66$ мм, $p = 0,004$), задню стінку ЛШ ($10,49 \pm 1,66$ мм, $p = 0,006$), ММЛШ ($193,90 \pm 52,59$ г/м², $p < 0,001$), ІММЛШ ($107,18 \pm 29,51$ г/м², $p = 0,009$). Показники діастолічної дисфункції E, A, Am та E/A вірогідно не відрізнялися між основною та контрольною групами, однак Em був нижчим у хворих на подагру ($7,03 \pm 2,02$ проти $8,45 \pm 2,7$, $p = 0,001$). Співвідношення Em/Am також нижче у хворих на подагру ($0,82 \pm 0,31$, $p < 0,001$), а E/Em вище ($10,07 \pm 2,91$, $p = 0,008$). Поширеність помірної та тяжкої діастолічної дисфункції ЛШ була вищою у пацієнтів з подагрою, ніж без неї (23 % проти 8 %, $p = 0,016$).

Отже, подагра впливає на діастолічну дисфункцію ЛШ, а діастолічне ремоделювання може бути предиктором несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з подагрою. Діастолічна дисфункція належить до аномалії діастолічного розтягнення, наповнення або релаксації ЛШ. Також діастолічна дисфункція ЛШ є негативною для лівого передсердя (ЛП), за допомогою якого кров, що надходить з легеневих вен, потрапляє у ЛШ [11, 33]. Висновки ехокардіографічного дослідження підтвердили роль діастолічної дисфункції як незалежного фактора ризику для серцевої недостатності [23]. Діастолічна дисфункція ЛШ збільшує постнавантаження передсердя, воно збільшується в розмірах, його стінки стоншуються, що може зумовити розвиток фібриляції передсердь (ФП). Значний ризик виникнення ФП спостерігають у багатьох дослідженнях [34]. Тяжкість діастолічної дисфункції ЛШ і збільшення ЛП є предиктором серцево-судинних подій.

Відзначають зв'язок між підвищеним рівнем СК у сироватці крові та розвитком діастолічної дисфункції у хворих з хронічною серцевою недостатністю з ФВ ЛШ < 45 % через опосередкований вплив вільних радикалів кисню на ендотелій судин унаслідок підвищеної активності ксантинооксидази [41]. Згідно з проведеними дослідженнями Krishnan E. та співавт. [45], показники рівня СК прямо пропорційні збільшенню маси ЛШ, кінцево-діастолічного розміру та ТМШП порівняно з хворими без ГУ, що також пов'язують зі збільшенням впливу ксантинооксидази на ендотелій судин. У цьому дослідженні вивчали такі показники діастолічної дисфункції: E/A, Em, Am, E/Em та максимальний індекс наповнення ЛП. Цікаво зазначити, що ці дані суттєво не відрізнялися між групами з нормальним та підвищеним рівнем СК у крові. Але група пацієнтів з подагрою мала найнижчий показник Em та найвищий E/Em порівняно з пацієнтами з ГУ та нормальним рівнем СК. Також поширеність діастолічної дисфункції від помірної до тяжкої більше виражена у хворих з подагрою, ніж без неї (23 % проти 8 %, p = 0,016). Можливим поясненням отриманих даних може бути те, що у хворих на подагру кристали моноурату натрію індукують запалення через активацію цитокінів, таких як ФНП- α та ІЛ-1, роль яких вивчена в патогенезі міокардіальної дисфункції [16]. Максимальний індекс наповнення ЛП був також більше в пацієнтів з подагрою, ніж без неї, і не було ніякої різниці між групами з нормоурикемією та ГУ. Розширення ЛП є результатом перевантаження об'ємом та компенсаторним збільшенням тиску, а отже є ризиком розвитку ФП [34]. Таким чином, збільшення об'єму ЛП може відображати тяжкість діастолічної дисфункції у хворих з подагричним артритом.

Слід пам'ятати про генетичні аспекти виникнення та розвитку серцево-судинних ускладнень. Так, вивчаючи поліморфізм гена rs734553 SNP у транспортері уратів GLUT9, виявилось, що він, окрім ГУ, прогнозує також розвиток ниркової недостатності, підвищення систолічного АТ та потовщення комплексу інтима-медіа сонних артерій, що призводить до подвоєння ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [21].

Ще одним дискусійним питанням є роль СК у розвитку функціональної недостатності нирок у хворих з АГ. За даними ретроспективного дослідження [24] за участю 111 992 пацієнтів з ГУ (> 7 мг/дл), після 36-місячного застосування уратознижувальної терапії у пацієнтів, які досягли рівня СК < 6 мг/дл у крові, спостерігалось підвищення ШКФ на 37 % (ВР 0,63; 95 % ДІ 0,5–0,78, p < 0,0001). Також експериментальні роботи на щурах [15] підтверджують взаємозв'язок між уратами, ендотеліальною дисфункцією, розвитком ХХН

(прямо пропорційно знижується ШКФ та зростає протеїнурія), активацією юкстагломерулярного апарату та АГ.

Роль антигіпертензивних препаратів, інгібіторів ксантинооксидази та кверцетину в лікуванні хворих з АГ в поєднанні з подагрою

Ураховуючи вищенаведені аргументи впливу СК на розвиток та погіршення перебігу АГ, порушення функції ендотелію, виникнення запальних процесів, погіршення прогнозу хворих із ССЗ, актуальним стає питання оптимізації лікування та пошук нових шляхів корекції метаболічних розладів у цих хворих. Не можна забувати, що деякі антигіпертензивні препарати ще більше зумовлюють затримку СК в організмі, а відповідно і зростання рівня СК у крові. У разі застосування гіпотензивних препаратів у хворих на подагру необхідно враховувати складні метаболічні зв'язки, щоб не спровокувати вторинну лікарсько-індуковану подагру. Так, за даними Choi H. K. та співавт. [27], було виявлено, що застосування блокаторів кальцієвих каналів (БКК) та лозартану мають низький рівень ризику розвитку подагри в осіб з АГ, навіть при тривалому застосуванні та високих дозах препаратів. Призначення БКК збільшує ШКФ, а отже, збільшує виведення з організму СК та креатиніну. Застосування амлодипіну та ніфедипіну зменшує ризик розвитку подагри на 21 % і 13 % відповідно, водночас лозартан зменшує реабсорбцію уратів, не впливаючи на їх фільтрацію. Комбінація БКК та лозартану посилює їх гіпоурикемічний ефект. Інші антигіпертензивні препарати (діуретики, блокатори бета-адренорецепторів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і блокатори рецепторів ангіотензину II, за винятком лозартану) підвищують ризик розвитку подагри, і ця залежність зростає при збільшенні тривалості застосування та дози препарату. Лікування тіазидними і тіазидоподібними діуретиками у 50 % хворих з АГ призводить до підвищення рівня СК у крові через значне зменшення ниркового кліренсу СК. Однак торасемід меншою мірою, ніж інші діуретики, блокує транспортну систему ниркових каналців, а саме транспортера MRP-4, що локалізується на епітеліоцитах проксимальних каналців, та бере активну участь у транспорті СК [27].

В іншому дослідженні за участю 751 пацієнтів з АГ (313 чоловіків і 438 жінок), які отримували діуретики, бета-блокатори і/або альфа-1-блокатори, рівень СК був значно вищим, ніж у пацієнтів, які не приймали ці препарати. Блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину, включаючи лозартан, не підвищують рівень СК в крові [5].

Оскільки ксантинооксидаза є важливим ферментом для синтезу СК і реактивних форм кисню, вона стає важливою мішенню для лікарських засобів при лікуванні як подагри і ГУ, так і патогенетично пов'язаних захворювань. Нині відомі 3 основні лікарські засоби, що належать до групи інгібіторів ксантинооксидази: алопуринол, фебуксостат і топіроксостат.

Алопуринол – препарат, що пригнічує синтез СК в організмі. Він має специфічну здатність інгібувати фермент ксантинооксидазу, що бере участь у перетворенні гіпоксантину в ксантин та ксантину в СК. В організмі алопуринол швидко перетворюється в оксипуринол (алоксантин). Пригнічення активності ксантинооксидази відбувається за рахунок приєднання до її молібден-птеринового центру [37].

Застосування алопуринолу у хворих на подагру істотно знижує рівень урикемії, зменшує кількість гострих нападів, сприяє зменшенню розмірів та кількості тофусів. Також він дає інші важливі ефекти: сповільнює прогресу-

сування ХХН [8], поліпшує скоротливу здатність міокарда внаслідок відновлення чутливості міокарда до кальцію та реактивності β -адренорецепторів при серцевій недостатності [29], поліпшує функцію ендотелію [7], зменшуючи окисні пошкодження, зменшує потребу міокарда в кисні, може зменшити концентрацію реніну в плазмі, що призводить до зниження АТ.

Так, у нещодавно проведеному метааналізі щодо впливу алопуринолу на ендотелій-залежну вазодилатацію доведено, що він поліпшує функціональний стан ендотелію, і цей ефект не залежить від рівня СК у крові досліджуваних, він однаково працював як у хворих з рівнем СК вище ніж 7 мг/дл, так і серед осіб з рівнем СК нижче ніж 7 мг/дл [28].

У рандомізованому контрольованому дослідженні [39] із застосуванням алопуринолу було показано достовірне зниження систолічного (ВР 0,321; 95 % ДІ 0,145–0,497, $p < 0,001$) і діастолічного АТ (ВР 0,260; 95 % ДІ 0,102–0,417, $p = 0,001$), рівня креатиніну (ВР 0,312; 95 % ДІ 0,008–0,615, $p = 0,044$) у хворих як на тлі застосування антигіпертензивних препаратів, так і без них порівняно з групою контролю. Важливо зазначити, що низькі дози алопуринолу (< 300 мг/добу) були ефективнішими при зниженні систолічного АТ, ніж високі (> 300 мг/добу).

Однак, за даними німецьких науковців, алопуринол знижує АТ і чинить вазопротекторну дію лише в осіб молодого віку при дозі > 300 мг/добу. Чи є подібні позитивні ефекти в осіб літнього віку, ще невідомо. За їхніми даними, препарат у літніх пацієнтів з АГ у високих дозах лише спричинює алергічні реакції [14].

Фебуксостат – це пуринова сполука, що була відкрита японськими вченими у 1998 році. Фебуксостат інгібує ксантиноксидазу шляхом приєднання до його молібденового центру, утворює стійкі високоафінні зв'язки з обома формами ензиму – редукованою та окисованою [33]. Він фактично не впливає на інші ферменти пуринового та піримідинового метаболізму, що дає змогу називати його селективним інгібітором ксантиноксидази. Фебуксостат має вираженішу гіпоурикемічну активність та меншу токсичність, ніж алопуринол [11, 29].

Проте декілька наукових досліджень показали, що фебуксостат також може призвести до шкірних побічних ефектів приблизно у 2 % пацієнтів [33, 29]. Крім того, висока частка гепатотоксичності була виявлена серед хворих, які тривалий час приймали фебуксостат, також він індукує рамбдоміоліз [21]. Таким чином, фебуксостат нині не рекомендують для лікування безсимптомної ГУ. Хоча він так, як і алопуринол, знижує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, поліпшує функцію нирок у хворих з ГУ в поєднанні з гіпертензивним синдромом. Також фебуксостат чинить кардіопротекторну дію завдяки інгібуванню мітохондріально-залежного апоптозу кардіоміоцитів [10].

У рандомізованому дослідженні NU-FLASH у 141 пацієнта з ГУ, яким проводили кардіохірургічні втручання, терапія фебуксостатом протягом 6 міс. порівняно з лікуванням алопуринолом поліпшувала вторинні наслідки, що відображають ефекти кардіо- та ренопротекції [18].

Топіроксостат – ще один інгібітор ксантиноксидази, схвалений у Японії в 2013 році для лікування хворих з ГУ та подагрою [31]. Він не тільки утворює ковалентний зв'язок з молібденом за допомогою кисню в реакції гідроксилювання проміжних продуктів, а й взаємодіє з амінокислотними залишками каналу розчинника [32]. Топіроксостат має високу біологічну доступність і без-

печний у разі застосування на тваринах. Інформації про безпеку його застосування в людей недостатньо через малу тривалість клінічних випробувань.

Розробка нових інгібіторів КОД залишається актуальною. Безперервно тривають дослідження та наукові розробки нових ліків, які можна буде безпечно застосовувати для боротьби з ГУ, враховуючи те, що вона є незалежним ризик-фактором розвитку ССЗ, захворювань нирок тощо. Контроль над рівнем СК може бути ефективною стратегією у профілактиці та лікуванні асоційованих з ГУ та подагрю захворювань.

Застосування природного антиоксиданту

Ураховуючи патогенетичні особливості ураження серцево-судинної системи у хворих на подагру, а точніше роль СК як прооксиданту, що спричиняє розвиток оксидантного стресу, зрозумілим є застосування антиоксидантів. Серед таких препаратів природного походження можна виділити кверцетин (рослинний флавоноїд). Його антиоксидантний ефект проявляється кількома шляхами. Перший – це пряма дія кверцетину на активні форми кисню та вільні радикали через їх інгібування. Другий – активація глутатіон-S-трансфераз та інших глутатіон-залежних ферментів, супероксиддисмутази [49]. Антиоксидантна дія проявляється і мембраностабілізуючим ефектом кверцетину. Останнім часом інтерес до нього значно зріс завдяки відкриттю нових його властивостей: імуностимулювальної, протипроменевої, інгібування 5-ліпооксигенази і циклооксигенази. Експерименти довели протизапальну, діуретичну та гіпоурикемічну дію кверцетину.

Кверцетин також показав себе як інгібітор ксантиноксидази. Учені з Каліфорнійського університету [9] вивчили комплекс рентгенівської структури ссаєвців ксантиноксидази з кверцетином як його інгібітора при оптичному розділенні 2.0 Å. Він приймає єдину орієнтацію з фрагментом бензопірану, блокуючи канал, який веде до активного центру молібдену.

Нещодавно було проведено рандомізоване, подвійне, сліпе, плацебо-контрольоване дослідження за участю 22 здорових чоловіків віком від 19 до 60 років, які мали рівень СК вище ніж 339 мкмоль/л. Досліджувані протягом 4 тижнів приймали кверцетин у дозі 500 мг на добу. Окрім рівня СК в крові визначали також екскрецію СК в сечі, глюкозу крові та вимірювали АТ. Після 4-тижневого приймання кверцетину концентрація СК в сироватці крові була знижена на 26,5 мкмоль/л, при цьому концентрація СК в сечі не змінилася, так само як і глюкоза крові та показники АТ. Отже, кверцетин зменшує утворення СК, не впливаючи на її екскрецію [50].

Висновки

Більшість клінічних досліджень підтвердили, що ГУ є істотним і незалежним чинником ризику розвитку ССЗ, АГ, діабету і багатьох інших захворювань. Патофізіологічна роль ГУ полягає в тому, що вона спричиняє оксидантний стрес, ендотеліальну дисфункцію і системне запалення. Уратознижувальна терапія може відігравати важливу роль у боротьбі з ГУ, асоційованими з нею ССЗ та іншими захворюваннями. Наявні на сьогодні препарати інгібітори ксантиноксидази, включаючи алопуринол і фебуксостат, часто дають істотні побічні ефекти, такі як реакції медикаментозної гіперчутливості, що обмежує їх широкое застосування. Таким чином, існує нагальна потреба в розробці нових лікарських засобів з мінімальними побічними ефектами, підтверженою їхньою ефективністю та доступністю для пацієнтів.

Peculiarities of arterial hypertension in patients with hyperuricemia (gout) and modern methods of treatment

Summary. Review is dedicated to the important medical problem – gout and hyperuricemia (HU). Recent epidemiological data suggests that gout affects about 3–4 % of the adult population and HU – at least 4–20 %. Over the last 20 years the incidence of gout has increased more than 2 times, especially in industrialized countries due to the eating habits, increasing life expectancy and the presence of comorbidity. By studying the structure of the most common comorbid conditions, first place is occupied by cardiovascular disease (CVD) such as hypertension and coronary heart disease. This article provides an overview of the last researches on the influence of uric acid on the development of CVD. A detailed analysis of the latest scientific data breach study of the functional state of the endothelium, the total resistance of the renal arteries and diastolic heart function in patients with gout in combination with cardiovascular pathology. On the basis of these disorders based modern approaches to the treatment of these patients. Showed the effects of the use of well-known drugs to treat gout and new safer for the human body – quercetin.

Key words: hyperuricemia, gout, hypertension, endothelial dysfunction, quercetin.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гендерные особенности факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов Украины и Европы по данным EUROASPIRE IV: общая практика / В. М. Коваленко, М. Н. Долженко, Е. Г. Несукай [и др.] // Украинский кардиологический журнал (додаток). – 2016. – № 3. – С. 15–23.
2. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік / за ред. В. В. Шафранського. – К., 2016. – 452 с.
3. Sellin L. Hyperuricemia – more than gout: Impact on cardiovascular risk and renal insufficiency / L. Sellin, J. T. Kielstein, K. de Groot // *Z Rheumatol.* – 2015. – Vol. 74. – No. 4. – P. 322–328.
4. Sattui S. E. Comorbidities in patients with crystal diseases and hyperuricemia / S. E. Sattui, J. A. Singh, A. L. Gaffo // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2014. – Vol. 40. – No. 2. – P. 251–278.
5. Gibson T. J. Hypertension, its treatment, hyperuricaemia and gout / T. J. Gibson // *Curr Opin Rheumatol.* – 2013. – Vol. 25. – No. 2. – P. 217–222.
6. Hyperuricemia is associated with increased hospitalization risk and healthcare costs: Evidence from an administrative database in Italy / L. Degli Esposti, G. Desideri, S. Saragoni, [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2016. – Vol. 26. – No. 10. – P. 951–961.
7. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: national health and nutrition examination survey, 1999–2006 / L. F. Loeffler, A. Navas-Acien, T. M. Brady, [et al.] // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59. – P. 811–817.
8. The effects of urate lowering therapy on inflammation, endothelial function, and blood pressure (SURPHER) study design and rationale / M. B. Saddekni, K. G. Saag, T. Dudenbostel, [et al.] // *Contemp Clin Trials.* – 2016. – Vol. 50. – P. 238–244.
9. Cao H. X-ray crystal structure of a xanthine oxidase complex with the flavonoid inhibitor quercetin / H. Cao, J. M. Pauff, R. Hille // *J Nat Prod.* – 2014. – Vol. 77. – No. 7. – P. 1693–1699.
10. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study / P. Verdecchia, G. Schillaci, G. P. Reboldi, [et al.] // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 1072–1078.
11. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat as a novel agent postulated to act against vascular inflammation / J. Sabán-Ruiz, A. Alonso-Pacho, M. Fabregate-Fuente, [et al.] // *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* – 2013. – Vol. 12. – P. 94–99.

12. Sautin Y. Y. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox / Y. Y. Sautin, R. J. Johnson // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. – 2008. – Vol. 27. – No. 6. – P. 608–619.
13. Serum uric acid correlates with extracellular superoxide dismutase activity in patients with chronic heart failure / H. Alcaïno, D. Greig, M. Chiong, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2008. – Vol. 10. – P. 646–651.
14. Manger B. Allopurinol is positively associated with cardiovascular health / B. Manger // *Dtsch Med Wochenschr*. – 2016. – Vol. 141. – No. 9. – P. 598.
15. Stack A. Detrimental role of hyperuricemia on the cardio-reno-vascular system / A. Stack, A. J. Manolis, E. Ritz // *Curr Med Res Opin*. – 2015. – Vol. 31. – No. 2. – P. 21–26.
16. Chen C. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: an overview / C. Chen, J.-M. Lü, Q. Yao // *Med Sci Monit*. – 2016. – Vol. 22. – P. 2501–2512.
17. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: A mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction / P. Li, L. Zhang, M. Zhang, [et al.] // *Int J Mol Med*. – 2016. – Vol. 37. – No. 4. – P. 989–997.
18. Vargas-Santos A. B. Gout classification criteria: update and implications / A. B. Vargas-Santos, W. J. Taylor, T. Neogi // *Curr Rheumatol Rep*. – 2016. – Vol. 18. – No. 7. – P. 46–62.
19. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis / L. E. Clarson, P. Chandratte, S. L. Hider, [et al.] // *Eur J Prev Cardiol*. – 2015. – Vol. 22. – No. 3. – P. 335–343.
20. Imaging in gout and other crystal-related arthropathies / P. Omoumi, P. Zufferey, J. Malghem, [et al.] // *Rheum Dis Clin North Am*. – 2016. – Vol. 42. – No. 4. – P. 621–644.
21. A genetic marker of hyperuricemia predicts cardiovascular events in a meta-analysis of three cohort studies in high risk patients / A. Testa, S. Prudente, D. Leonardis, [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2015. – Vol. 25. – No. 12. – P. 1087–1094.
22. Cross-sectional and longitudinal associations between serum uric acid and metabolic syndrome: Results from Fangchenggang Area Male Health and Examination Survey in China / D. Chen, H. Zhang, Y. Gao, [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2015. – Vol. 446. – P. 226–230.
23. Okamoto K. Chemical nature and reaction mechanisms of the molybdenum cofactor of xanthine oxidoreductase / K. Okamoto, T. Kusano, T. Nishino // *Curr Pharm Des*. – 2013. – Vol. 19. – P. 2606–2614.
24. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia / G. D. Levy, N. Rashid, F. Niu, [et al.] // *J Rheumatol*. – 2014. – Vol. 41. – No. 5. – P. 955–962.
25. Молодан Д. В. Порушення функціонального стану ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з ожирінням і безсимптомною гіперурикемією / Д. В. Молодан // *Кардіологія: от науки к практике*. – 2016. – № 4 (17). – С. 5–19.
26. Халфина Т. Н. Мочевая кислота как про-/антиоксидант у пациентов с подагрой / Т. Н. Халфина, И. Х. Валеева, И. Г. Салихов // *Практическая медицина*. – 2011. – № 4 (11). – С. 129–132.
27. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study / H. K. Choi, L. C. Soriano, Y. Zhang, [et al.] // *BMJ*. – 2012. – Vol. 12. – P. 344–353.
28. Hyperuricaemia: more than just a cause of gout? / N. Katsiki, A. Karagiannis, V. G. Athyros, [et al.] // *J Cardiovasc Med*. – 2013. – Vol. 14. – P. 397–402.
29. Qu L. H. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis / L. H. Qu, H. Jiang, J. H. Chen // *Ann Med*. – 2016. – Vol. 30. – P. 1–30.
30. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (NU-FLASH trial for CKD) / A. Sezai, M. Soma, K. Nakata, [et al.] // *J Cardiol*. – 2015. – Vol. 66. – No. 4. – P. 298–303.
31. Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese male hyperuricemic patients with or without gout: An exploratory, phase 2a, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study / T. Hosoya, T. Sasaki, H. Hashimoto, [et al.] // *J Clin Pharm Ther*. – 2016. – Vol. 41. – No. 3. – P. 298–305.
32. FYX-051: a novel and potent hybrid-type inhibitor of xanthine oxidoreductase / K. Matsumoto, K. Okamoto, N. Ashizawa, [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2011. – Vol. 336. – No. 1. – P. 95–103.
33. Battelli M. G. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: New emerging roles for a multitasking enzyme / M. G. Battelli, A. Bolognesi, L. Polito // *Biochim Biophys Acta*. – 2014. – Vol. 1842. – No. 9. – P. 1502–1517.

34. Impact of gout on the risk of atrial fibrillation / C. F. Kuo, M. J. Grainge, C. Mallen, [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2016. – Vol. 55. – No. 4. – P. 721–728.
35. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis / S. Y. Kim, J. P. Guevara, K. M. Kim, [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 61. – No. 7. – P. 885–892.
36. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis / L. E. Clarson, P. Chandratne, S. L. Hider, [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* – 2015. – Vol. 22. – No. 3. – P. 335–343.
37. Gout and the risk of acute myocardial infarction / E. Krishnan, J. F. Baker, D. E. Furst, [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 2688–2696.
38. The independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study / M. A. De Vera, M. M. Rahman, V. Bhole, [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1162–1164.
39. Serum urate is not associated with coronary artery calcification: the NHLBI Family Heart Study / T. Neogi, R. Terkeltaub, R. C. Ellison, [et al.] // *J Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 111–117.
40. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis – data from a prospective observational cohort study / E. Krishnan, B. J. Pandya, L. Chung, [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2011. – Vol. 13. – P. 66.
41. Uric acid promotes left ventricular diastolic dysfunction in mice fed a Western diet / G. Jia, J. Habibi, B. P. Bostick, [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65. – P. 531–539.
42. Gout, not hyperuricemia alone, impairs left ventricular diastolic function / J.-C. Lin, C.-L. Lin, M.-C. Chen, [et al.] // *Arthritis Research Therapy.* – 2015. – Vol. 17. – P. 323–330.
43. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults / Waring W. S., Convery A., Mishra V., [et al.] // *The Biochemical Society. Clinical Science.* – 2003. – Vol. 105. – No. 4. – P. 425–430.
44. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality / C. F. Kuo, L. C. See, S. F. Luo, [et al.] // *Rheumatology.* – 2010. – Vol. 49. – P. 141–146.
45. A novel collagen matricryptin reduces left ventricular dilation post-myocardial infarction by promoting scar formation and angiogenesis / M. L. Lindsey, R. P. Iyer, R. Zamilpa, [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 66. – No. 12. – P. 1364–1374.
46. Reactive oxygen species derived from NAD(P)H oxidase play a role on ethanol-induced hypertension and endothelial dysfunction in rat resistance arteries / J. A. Simplicio, G. T. do Vale, N. A. Gonzaga, [et al.] // *J Physiol Biochem.* – 2016. – Vol. 17. – P. 1877–1884.
47. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia / L. G. Sánchez-Lozada, E. Tapia, R. López-Molina, [et al.] // *American journal of physiology. Renal physiology.* – 2007. – Vol. 292. – P. 1238–1244.
48. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic β cells / Y. Zhang, T. Yamamoto, I. Hisatome, [et al.] // *Mol Cell Endocrinol.* – 2013. – Vol. 375. – No. 1–2. – P. 89–96.
49. Entacapone is an antioxidant more potent than vitamin C and vitamin E for scavenging of hypochlorous acid and peroxynitrite, and the inhibition of oxidative stress-induced cell death / A. Y. Chen, J. M. Lü, Q. Yao, [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2016. – Vol. 22. – P. 687–696.
50. Shi Y. Quercetin lowers plasma uric acid in pre-hyperuricaemic males: a randomised, double-blinded, placebo-controlled, cross-over trial / Y. Shi, G. Williamson // *Br J Nutr.* – 2016. – Vol. 115. – P. 800–806.

REFERENCES

1. Kovalenko V. M., Dolzhenko M. N., Nesukay E. H., D'yachenko Ya. S., Nudchenko A. O., Faradzh K. (2016) Gendernye osobennosti faktorov serdechno-sosudistogo riska u patsientov Ukrainy i Yevropy po dannyim EUROASPIRE IV: obshchaya praktika [Gender-specific factors of cardiovascular risk in patients in Ukraine and Europe according to EUROASPIRE IV: general practice]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal (dodatok)*, vol. 3, pp. 15–23. (in Russ.)
2. Shafranskyi V. V. (ed.) (2016) *Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naseleennia, sanitarno-epidemiologichnu situatsiiu ta rezultatu diialnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy. 2015 rik* [The annual report on the state of health, sanitary and epidemiological situation and the results of the health system in Ukraine. 2015]. Kyiv, 453 p. (in Ukr.)
3. Sellin L., Kielstein J. T., de Groot K. (2015) Hyperuricemia – more than gout : Impact on cardiovascular risk and renal insufficiency. *Zeitschrift für Rheumatologie*, vol. 74, no. 4, pp. 322–328.

4. Sattui S. E., Singh J. A., Gaffo A. L. (2014) Comorbidities in patients with crystal diseases and hyperuricemia. Review. *Rheumatic disease clinics of North America*, vol. 40, no. 2, pp. 251–278.
5. Gibson T. J. (2013) Hypertension, its treatment, hyperuricaemia and gout. *Current opinion in rheumatology*, vol. 25, no. 2, pp. 217–222.
6. Degli Esposti L., Desideri G., Saragoni S., Buda S., Pontremoli R., Borghi C. (2016) Hyperuricemia is associated with increased hospitalization risk and healthcare costs: Evidence from an administrative database in Italy. *Nutrition, Metabolism, Cardiovascular Diseases*, vol. 26, no. 10, pp. 951–961.
7. Loeffler L. F., Navas-Acien A., Brady T. M., Miller E. R., Fardowski J. J. (2012) Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: national health and nutrition examination survey, 1999–2006. *Hypertension*, vol. 59, pp. 811–817.
8. Saddekni M. B., Saag K. G., Dudenbostel T., Oparil S., Calhoun D. A., Sattui S. E., Feig D. I., Muntner P., Redden D. T., Foster P. J., Rahn E. J., Biggers S. R., Li P., Gaffo A. L. (2016) The effects of urate lowering therapy on inflammation, endothelial function, and blood pressure (SURPHER) study design and rationale. *Contemporary clinical trials*, vol. 50, pp. 238–244.
9. Cao H., Pauff J. M., Hille R. (2014) X-ray crystal structure of a xanthine oxidase complex with the flavonoid inhibitor quercetin. *Journal of natural products*, vol. 77, no. 7, pp. 1693–1699.
10. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G., Santeusano F., Porcellati C., Brunetti P. (2000) Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the PIUMA study. *Hypertension*, vol. 36, pp. 1072–1078.
11. Sabán-Ruiz J., Alonso-Pacho A., Fabregate-Fuente M., de la Puerta González-Quevedo C. (2013) Xanthine oxidase inhibitor febuxostat as a novel agent postulated to act against vascular inflammation. *Anti-inflammatory and anti-allergy agents in medicinal chemistry Journal*, vol. 12, pp. 94–99.
12. Sautin Y. Y., Johnson R. J. (2008) Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids Journal*, vol. 27, no. 6, pp. 608–619.
13. Alcaïno H., Greig D., Chiong M., Verdejo H., Miranda R., Concepcion R., Vukasovic J. L., Diaz-Araya G., Mellado R., Garcia L., Salas D., Gonzalez L., Godoy I., Castro P., Lavandero S. (2008) Serum uric acid correlates with extracellular superoxide dismutase activity in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, vol. 10, pp. 646–651.
14. Manger B. (2016) Allopurinol is positively associated with cardiovascular health. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, vol. 141, no. 9, pp. 598.
15. Stack A., Manolis A. J., Ritz E. (2016) Detrimental role of hyperuricemia on the cardio-reno-vascular system. *Current medical research and opinion*, vol. 31, no. 2, pp. 21–26.
16. Chen C., Lü J.-M., Yao Q. (2016) Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: an overview. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, vol. 22, pp. 2501–2512.
17. Li P., Zhang L., Zhang M., Zhou C., Lin N. (2016) Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: a mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *International journal of molecular medicine*, vol. 37, no. 4, pp. 989–997.
18. Vargas-Santos A. B., Taylor W. J., Neogi T. (2016) Gout classification criteria: update and implications. *Current rheumatology reports*, vol. 18, no. 7, pp. 46–62.
19. Clarson L. E., Chandratte P., Hider S. L., Belcher J., Heneghan C., Roddy E., Mallen C. D. (2015) Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*, vol. 22, no. 3, pp. 335–343.
20. Omoumi P., Zufferey P., Malghem J., So A. (2016) Imaging in gout and other crystal-related arthropathies. *Rheumatic diseases clinics of North America*, vol. 42, no. 4, pp. 621–644.
21. Testa A., Prudente S., Leonardi D., Zoccali C. (2015) A genetic marker of hyperuricemia predicts cardiovascular events in a meta-analysis of three cohort studies in high risk patients. *Nutrition, Metabolism, Cardiovascular Diseases*, vol. 25, no. 12, pp. 1087–1094.
22. Chen D., Zhang H., Gao Y., Lu Z., Yao Z., Jiang Y., Lin X., Wu C., Yang X., Tan A., Mo Z. (2015) Cross-sectional and longitudinal associations between serum uric acid and metabolic syndrome: results from fangchenggang area male

health and examination survey in China. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, vol. 446, pp. 226–230.

23. Okamoto K., Kusano T., Nishino T. (2013) Chemical nature and reaction mechanisms of the molybdenum cofactor of xanthine oxidoreductase. *Current pharmaceutical design*, vol. 19, pp. 2606–2614.
24. Levy G. D., Rashid N., Niu F., Cheetham T. C. (2014) Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *Journal of Rheumatology*, vol. 41, no. 5, pp. 955–962.
25. Molodan D. V. (2015) Porushennia funktsionalnoho stanu endoteliyu u khvorykh na hipertonichnu khvorobu, asotsiiovanu z ozhyrinniam i bezsymptomnoiu hiperurykemiieiu [Disturbances of the functional state of the endothelium in hypertensive patients with asymptomatic hyperuricemia]. *Kardiologiya: ot nauki k praktike*, vol. 4, no. 17, pp. 5–19. (in Ukr.)
26. Khalfina T. N., Valeeva I. Kh., Salikhov I. G. (2011) Mochevaya kislota kak pro-/antioksidant u patsientov s podagroy [Uric acid as pro-/antioxidant in patients with gout]. *Prakticheskaya meditsina*, vol. 4, no. 11, pp. 129–132. (in Russ.)
27. Choi H. K., Soriano L. C., Zhang Y., Rodríguez L. A. (2012) Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *British Medical Journal*, vol. 12, pp. 344–353.
28. Katsiki N., Karagiannis A., Athyros V. G., Mikhailidis D. P. (2013) Hyperuricaemia: More than just a cause of gout? *Journal Cardiovascular Medicine*, vol. 14, pp. 397–402.
29. Qu L. H., Jiang H., Chen J. H. (2016) Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Annual Medicine Journal*, vol. 30, pp. 1–30.
30. Sezai A., Soma M., Nakata K., Osaka S., Ishii Y., Yaoita H., Hata H., Shiono M. (2015) Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (NU-FLASH trial for CKD). *Journal Cardiology*, vol. 66, no. 4, pp. 298–303.
31. Hosoya T., Sasaki T., Hashimoto H., Sakamoto R., Ohashi T. (2016) Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese male hyperuricemic patients with or without gout: an exploratory, phase 2a, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal Clinical Pharmacy Therapy*, vol. 41, no. 3, pp. 298–305.
32. Matsumoto K., Okamoto K., Ashizawa N., Nishino T. (2011) FYX-051: a novel and potent hybrid-type inhibitor of xanthine oxidoreductase. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 336, no. 1, pp. 95–103.
33. Battelli M. G., Bolognesi A., Polito L. (2014) Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: new emerging roles for a multitasking enzyme. *Biochimica and Biophysica Acta*, vol. 1842, no. 9, pp. 1502–1517.
34. Kuo C. F., Grainge M. J., Mallen C., Zhang W., Doherty M. (2016) Impact of gout on the risk of atrial fibrillation. *Rheumatology (Oxford)*, vol. 55, no. 4, pp. 721–728.
35. Kim S. Y., Guevara J. P., Kim K. M., Choi H. K., Heitjan D. F., Albert D. A. (2009) Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism*, vol. 61, no. 7, pp. 885–892.
36. Clarson L. E., Chandratne P., Hider S. L., Belcher J., Heneghan C., Roddy E., Mallen C. D. (2015) Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, vol. 22, no. 3, pp. 335–343.
37. Krishnan E., Baker J. F., Furst D. E., Schumacher H. R. (2006) Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis and Rheumatism*, vol. 54, pp. 2688–2696.
38. DeVera M. A., Rahman M. M., Bhole V., Kopec J. A., Choi H. K. (2010) Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 69, pp. 1162–1164.
39. Neogi T., Terkeltaub R., Ellison R. C., Hunt S., Zhang Y. (2011) Serum urate is not associated with coronary artery calcification: the NHLBI Family Heart Study. *Journal of Rheumatology*, vol. 38, pp. 111–117.
40. Krishnan E., Pandya B. J., Chung L., Dabbous O. (2011) Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis – data from a prospective observational cohort study. *Arthritis Research and Therapy*, vol. 13, pp. 66.
41. Jia G., Habibi J., Bostick B. P., Ma L., DeMarco V. G., Arora A. R., Hayden M. R., Whaley-Connell A. T., Sowers J. R. (2016) Uric acid promotes left ventricular diastolic dysfunction in mice fed a Western diet. *Hypertension*, vol. 65, pp. 531–539.
42. Lin J. C., Lin C. L., Chen M. C., Chang P. J., Chang S. T., Chung C. M., Pan K. L. (2015) Gout, not hyperuricemia alone, impairs left ventricular diastolic function. *Arthritis Research and Therapy*, vol. 17, pp. 323–330.
43. Waring W. S., Convery A., Mishra V., Shenkin A., Webb D. J., Maxwell S. R. (2003) Uric acid reduces exercise-

- induced oxidative stress in healthy adults. *The Biochemical Society. Clinical Science*, vol. 105, no. 4, pp. 425–430.
44. Kuo C. F., See L. C., Luo S. F., Ko Y. S., Lin Y. S., Hwang J. S., Lin C. M., Chen H. W., Yu K. H. (2010) Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology*, vol. 49, pp. 141–146.
45. Lindsey M. L., Iyer R. P., Zamilpa R., Yabluchanskiy A., DeLeon-Pennell K. Y., Hall M. E., Kaplan A., Zouein F. A., Bratton D., Flynn E.R., Cannon P. L., Tian Y., Jin Y. F., Lange R. A., Tokmina-Roszyk D., Fields G. B., de Castro Brás L. E. (2015) A novel collagen matricryptin reduces left ventricular dilation post-myocardial infarction by promoting scar formation and angiogenesis. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 66, no. 12, pp. 1364–1374.
46. Simplicio J. A., do Vale G. T., Gonzaga N. A., Leite L. N., Hipólito U. V., Pereira C. A., Tostes R. C., Tirapelli C. R. (2016) Reactive oxygen species derived from NAD(P)H oxidase play a role on ethanol-induced hypertension and endothelial dysfunction in rat resistance arteries. *Journal of Physiology Biochemistry*, vol. 17, pp. 1877–1884.
47. Sánchez-Lozada L. G., Tapia E., López-Molina R., Nepomuceno T., Soto V., Avila-Casado C., Nakagawa T., Johnson R. J., Herrera-Acosta J., Franco M. (2007) Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *American journal of physiology. Renal physiology*, vol. 292, pp. 1238–1244.
48. Zhang Y., Yamamoto T., Hisatome I., Li Y., Cheng W., Sun N., Cai B., Huang T., Zhu Y., Li Z., Jing X., Zhou R., Cheng J. (2013) Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic β cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 375, no. 1–2, pp. 89–96.
49. Chen A. Y., Lü J. M., Yao Q., Chen C. (2016) Entacapone is an antioxidant more potent than vitamin C and vitamin E for scavenging of hypochlorous acid and peroxyxynitrite, and the inhibition of oxidative stress-induced cell death. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, vol. 22, pp. 687–696.
50. Shi Y., Williamson G. (2016) Quercetin lowers plasma uric acid in pre-hyperuricemic males: a randomised, double-blinded, placebo-controlled, cross-over trial. *The British Journal of Nutrition*, vol. 115, pp. 800–806.

Статья поступила в редакцию 04.11.2016 г.