the cytoplasm of the endothelial cells in the form of specific electron-cellular inclusions, the so-called bodies of Weibel-Palade. Normally, vascular endothelium is impervious to blood components. However, being affected by a number of factors, and in particular histamine, endothelial cells lose contact with each other and decrease in number. This leads to the release of water and plasma proteins into the intercellular medium causing oedema. Due to the ability of the inner layer of vessels to produce a large number of biologically active substances, such changes can hardly be corrected by therapy.

DOI 10.31718/2077-1096.20.3.152

УДК: 616-008.9:616.72-002.78

Черняєва А. О.

ГІПЕРУРИКЕМІЯ ЯК МАРКЕР ІНТЕНСИВНОСТІ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ В ПОПУЛЯЦІЇ

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Розповсюдженість гіперурикемії в світі за останнє десятиріччя неухильно зростає. За даними різних авторів, частота асимптоматичної гіперурикемії в популяції коливається від 5 до 35,1 %. Дослідження зв'язку порушень пуринового обміну із станом перекисного окислення ліпідів залишаються досі актуальними, що обумовлено чисельними повідомленнями щодо зв'язку між процесами ура-тоутворення і вільнорадикального окислення. Тому метою дослідження було з'ясувати значення гіперурикемії як маркера інтенсивності перекисного окислення ліпідів у випадковій популяційній вибірці. Матеріали та методи дослідження. Група обстежених сформована за загальноприйнятими епідеміологічними підходами методом випадкової вибірки з числа робочих і службовців промислового підприємства (n=727 осіб) (457 чоловіків і 270 жінок). Вік обстежених був від 18 до 65 років, середній – (38,13±5,10) років. Метаболічний синдром діагностували згідно спільної проміжної заяви: Міжнародної федерації діабету, Національного інституту серця та легенів, Американської асоціації серця, Всесвітньої федерації серця, Міжнародного товариства атеросклерозу та Міжнародної асоціації з вивчення ожиріння. Оцінку стану глюкозного гомеостазу здійснювали згідно рекомендацій Дослідного товариства з вивчення діабету в Індії – Ендокринне товариство Індії, 2020 р. Зразки венозної крові отримували натще. Визначали рівень імунореактивного інсуліну імунохемілюмінесцентним методом, концентрації тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності – ферментативним колориметричним методом, ксантину і гіпоксантину методом С. В. Орешнікова та співавт., сечової кислоти – колориметричним методом, ацилгідроперекисей – за методикою В. Б. Гаврилова і М. І. Мішкорудної, малонового діальдегіду – за методом І. Д. Стального, Т. Г. Гарішвілі у модифікації Л. І. Андрєєвої та співавт., рівень сумарних відновлених SH-груп – фотометричним методом Елмана, активність ксантиноксидази – фотометричним методом, супероксиддисмутази – за методом Т. В. Сироти, каталази у плазмі та еритроцитах – за методом Н. Аєбі. Результати та їх обговорення. Гіперурикемію діагностовано у 118 (16,2 %) обстежених. Порушення глюкозного гомеостазу діагностовано у 76 обстежених (10,5 %): цукровий діабет 2 типу – у 22 (3,03 %), порушення толерантності до глюкози – у 47 (6,5 %), гіперглікемія натще – у 7 (0,96 %), відповідно. У представників випадкової популяційної вибірки з гіперурикемією концентрації проміжних і кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів в крові значуще вищі, ніж у осіб з нормоурикемією. Концентрація відновлювальних еквівалентів у формі вільних SH-груп суттєво не залежить від інтенсивності пуринового катаболізму. Максимальна інтенсивність перекисного окислення ліпідів спостерігається у представників випадкової популяційної вибірки з гіперурикемією за наявності порушення глюкозного гомеостазу. За цієї комбінації патологічних станів концентрації проміжних і кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів значуще вищі ніж за гіперурикемії в цілому і гіперурикемії в поєднанні з іншими компонентами метаболічного синдрому. Встановлені зв'язки між порушеннями пуринового обміну і активацією перекисного окислення ліпідів демонструють щільність інтеграції патології пуринового обміну в гормонально-метаболічні порушення діабетогенної і атерогенної спрямованості на рівні випадкової популяційної вибірки.

Ключові слова: перекисне окислення ліпідів, порушення глюкозного гомеостазу.

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» «Дослідження внеску порушень пуринового обміну у розвиток та прогресування цукрового діабету» 2017-2019 рр. (№ держреєстрації 0116U007261).

Під гіперурикемією (ГУ) розуміють підвищення концентрації сечової кислоти (СК) в сироватці крові >360 мкмоль/л у жінок і > 420 мкмоль/л у чоловіків [1]. Розповсюдженість ГУ в світі за останнє десятиріччя неухильно зростає. За даними різних авторів, частота асимптоматичної ГУ в популяції коливається від 5 до 35,1% [2, 3].

ГУ – основна причина подагри і уратного нефролітіазу [4, 5].

Дослідженнями останніх років встановлено, що в патогенезі більшості захворювань, що визначають основну причину смертності і інвалідизації населення, важливу роль відіграє окисда- тивний стрес, що включає вільнорадикальне

окислення (ВРО) і перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), які призводять до пошкодження мембран і гибелі клітин [6]. Дослідження зв'язку порушень пуринового обміну (ПО) із станом ПОЛ залишаються досі актуальними, що обумовлено чисельними повідомленнями щодо зв'язку між процесами уратоутворення і ВРО [7, 8]. Зв'язок між цими процесами можна визначити як неоднозначний і складний. СК відіграє антагоністичну окислювальному стресу роль, у відповідності з її внутрішньоклітинною (антиоксидантна) і позаклітинною (прооксидантна) локалізацією [7]. Утворення активних форм кисню, індуковане СК, видається парадоксальним, оскільки остання вважається антиоксидантом [8]. Тобто, з одного боку, утворення СК відбувається в результаті ксантиноксидазної реакції (КОР), що індукує ПОЛ, з іншого боку – безпосередньо СК притаманні антиоксидантні властивості.

Мета дослідження

З'ясування значення гіперурикемії як маркера інтенсивності перекисного окислення ліпідів у випадковій популяційній вибірці.

Матеріали та методи дослідження

Група обстежених сформована за загальноприйнятими епідеміологічними підходами методом випадкової вибірки з числа робочих і службовців промислового підприємства ПАТ «Новокраматорський машинобудівний завод». Згідно договорів №1/17-К від 03.04.2017 р., №2/17-К від 17.11.2017 р., №1/18-К від 19.02.2018 р. і №1/19-К від 06.02.2019 р., укладених між ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» і первинною профспілковою організацією підприємства, обстежено 727 осіб (457 чоловіків і 270 жінок). Вік обстежених був від 18 до 65 років, середній – (38,13±5,10) років.

Метаболічний синдром (МС) діагностували згідно спільної проміжної заяви IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS і IASO [9]. МС діагностували за наявності хоча б трьох із п'яти компонентів: 1) абдомінальне ожиріння (обвід талії (ОТ) у чоловіків >90 см, у жінок >80 см за критеріями IDF і WHO); 2) рівень тригліцеридів (ТГ) >1,7 ммоль/л; 3) рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільнос-

ті (ХС-ЛПВЩ) <1,03 ммоль/л у чоловіків і <1,3 ммоль/л у жінок; 4) систолічний артеріальний тиск (САТ) ≥ 130 мм.рт.ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) ≥ 85 мм.рт.ст.; 5) глікемія натще (Глю0) ≥ 5,56 ммоль/л.

Обвід талії (ОТ) (см) вимірювали у вертикальному положенні хворого на середині відстані між нижнім краєм грудної клітки і гребнем клубової кістки по середньопухвинній лінії.

Рівень артеріального тиску вимірювали на плечовій частині лівої верхньої кінцівки на рівні серця за допомогою автоматичного сфігмоманометра (OMRON Corporation, Kyoto, Japan) з манжетою відповідного розміру. Вимірювання проводили після 5-10 хв перебування хворого в стані спокою в положенні сидячи. Рівень САТ і ДАТ визначали як середнє двох послідовних вимірювань. Артеріальну гіпертензію діагностували за рівня >140/90 мм. рт. ст. [10].

Оцінку стану глюкозного гомеостазу здійснювали згідно рекомендацій RSSDI-ESI Consensus group 2020 р. [11]. Рівень глюкози в плазмі венозної крові визначали глюкозооксидазним методом на аналізаторі «Biosen C-line» (EKF, Німеччина). Пероральний тест толерантності до глюкози проводили особам з гіперглікемією натще (ГН).

Зразки венозної крові отримували з кубітальної вени після 12-годинного голодування. Рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) визначали імунохемілюмінесцентним методом з використанням набору Insulin Elisa, («ELISA» DRG Diagnostics, США).

Дослідження концентрації ТГ, ХС-ЛПВЩ проводили ферментативним колориметричним методом з використанням аналізатора Флюорат-02-АВЛФ-Т.

Проводили фотометричне визначення концентрації проміжних продуктів ПО в сироватці крові – ксантину, гіпоксантину методом С. В. Орешнікова та співавт. (2008 р.). Концентрацію пуринових основ виражали в одиницях екстинції (о.е). Референтні значення концентрацій пуринових метаболітів були підібрані при обстеженні 25 осіб контрольної групи методом випадкової вибірки. Істотного впливу статті і віку представників контрольної групи не встановлено.

Таблиця 1
Показники концентрації пуринових метаболітів в сироватці крові в контрольній групі

Показник	Середнє значення ($\bar{X} \pm s\bar{x}$),	Межі референтного інтервалу
Ксантин, о.е	142±0,8	100-188
Гіпоксантин, о.е	165±1,9	104-217

Концентрацію СК в сироватці крові визначали колориметричним методом за допомогою набору реагентів «Спайн Лаб, UricasePOD» (Україна).

Активність ксантиноксидози (КО) визначали фотометричним методом, заснованим на принципі «сендвіч» імуноферментного аналізу відповідно до інструкції тест-системи Xanthine

Oxidase Assay Kit (Sigma-aldrich, USA). Контрольна група становила 30 практично здорових осіб. Отримані результати представлені у нмоль/хв/мл. Статистично значущі відмінності між основною та контрольною групами за демографічними ознаками виявлено не було (табл. 2).

Таблиця 2
Показники рівня активності ксантиноксидази в сироватці крові в контрольній групі

Показник	Середнє значення ($\bar{X} \pm s\bar{X}$)	Межі референтного інтервалу	Статистичний показник
КО _{хол} , нмоль/хв/мл	2,51±0,29	1,79-3,40	P<0,001
КО _{жін} , нмоль/хв/мл	2,50±0,19	1,69-3,31	P<0,001

Інтенсивність процесів ПОЛ оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА) (кінцевий продукт ПОЛ), сумарних відновлених SH-груп (SH), ацилгідроперекису (АГП), а також за активністю ферментів антиоксидантної системи: еритроцитарної супероксиддисмутази (СОД), каталази та активністю КО, які оцінюються стандартними методами. Концентрацію АГП в сироватці крові визначали за методикою Гаврилова В. Б. та Мішкорудної М. І. [12]. Концентрацію МДА – за методом Стального І. Д., Гарішвілі Т. Г. у модифікації Андреевої Л. І. та співавт. у співвідношенні до 1 мл сироватки і 1 мг загальних ліпідів (ЗЛ) [13]. Вміст загальних ліпідів (ЗЛ) визначали з допомогою наборів реактивів фірми «Фелісит-Діагностика» (м. Дніпро, Україна). Концентрацію SH в сироватці крові проводили фотометричним методом Елмана [14]. Визначення активності супероксиддисмутази в сироватці крові визначали за методикою Сироти Т. В. [15], активності каталази у плазмі (П-Кат) та еритроцитах (Е-Кат) методом Аebi Н. [16].

Розрахунок інтегрального показника функціонування ферментів антирадикального захисту проводили за формулою Петровича Ю. А. [17]:

$ІПФАРЗі = СОД / (КАТ / 100)$, де 100 – розрахунковий коефіцієнт у одиниці активності.

Використовували наступне програмне забезпечення: UTHSCSA ImageTool (США); EOS Utility 2.14.10 (Canon, Японія); STATISTICA 10.0 (США).

Параметрично-статистичний аналіз отриманих даних проведено аналітичним комплексом «STATISTICA Base», програмним додатком «STATISTICA 10.0». За допомогою критерію Колмагорова-Смирнова здійснювали перевірку гіпотези щодо нормального розподілення статистичних сукупностей. У разі, якщо не могли відкинути гіпотезу, що закон розподілення є нормальним, було використано критерій Шапіро-Уїлка для незалежних вибірок. Для порівняння парних перемінних в групах з нормальним розподілом змінних застосовували критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Зв'язок між кількісними перемінними з нормальним розподілом встановлювали за допомогою кореляційного аналізу (r). Перевірка нульових гіпотез проведена на рівні значущості $P \leq 0,05$. Отримані результати представлено в таблицях у вигляді $\bar{X} \pm s$; $\bar{X} \pm s\bar{X}$, де $\bar{X}$ – середнє

арифметичне, s – стандартне відхилення, $s\bar{X}$ – середнє відхилення.

Результати та їх обговорення

ГУ діагностовано у 118 (16,2%) обстежених. Порушення глікозного гомеостазу (ПГГ) діагностовано у 76 обстежених (10,5%): цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) – у 22 (3,03%), ПТГ – у 47 (6,5%), ГН – у 7 (0,96%), відповідно.

Визначено, що досліджувані показники стану ПО корелюють між собою: рівень урикемії з концентрацією гіпоксантину ($r=0,41$; $P<0,001$), ксантину ($r=0,68$; $P<0,001$); активність КО з концентрацією гіпоксантину ($r=0,23$; $P<0,01$), ксантину ($r=0,28$; $P<0,01$), рівнем урикемії ($r=0,86$; $P<0,001$); концентрація ксантину з концентрацією гіпоксантину ($r=0,46$; $P<0,001$). Встановлені лінійні асоціації проміжних продуктів ПО між собою і кінцевим його продуктом – СК з активністю КО вказують на переважно метаболічний ґенез ГУ в випадковій популяційній вибірці. На користь цього свідчать результати порівняльного аналізу досліджуваних клініко-лабораторних показників (основних складових МС) у представників випадкової популяційної вибірки з/без ГУ (табл. 3).

На наступному етапі дослідження проводили порівняльний аналіз досліджуваних показників системи ПОЛ у представників випадкової популяційної вибірки з урахуванням рівня урикемії (табл. 4).

У осіб з ГУ було встановлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем СОД та індексом СОД/КАТ ($r=0,14$; $P=0,049$). Також виявлено достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнями активності КО та СОД ($r=-0,32$; $P=0,042$).

У осіб із ГУ виявлено активацію процесів ВРО ліпідів, більш виразну на стадії первинних продуктів ПОЛ, про що свідчить підвищення концентрації АГП (табл. 4). Концентрація МДА як кінцевого продукту ПОЛ у осіб з ГУ перевищувала її значення у осіб без ГУ. За результатами кореляційного аналізу встановлено наявність лінійної асоціації між концентрацією СК і АГП ($r=0,22$; $P<0,05$), СК і МДА ($r=0,29$; $P<0,0001$). Встановлено, що концентрація МДА в крові позитивно корелює з активністю КО ($r=0,24$; $P<0,05$), концентрацією гіпоксантину ($r=0,43$; $P<0,001$) і ксантину ($r=0,21$; $P<0,05$).

Таблиця 3
Клініко-лабораторні показники в випадковій популяційній вибірці з урахуванням рівня урикемії, ($\bar{X} \pm s$)

Показник	Особи без гіперурикемії (n=209)	Особи з гіперурикемією (n=118)	P
ОТ, см	87,3±16,74	100,2±13,8	<0,001
САТ, мм.рт.ст.	130,2±1,4	138,6±3,6	<0,01
ДАТ, мм.рт.ст.	83,6±0,8	89,2±1,4	<0,01
Глю0, ммоль/л	5,46±0,12	7,85±0,69	<0,01
ІРІ, мкОд/мл	18,02±8,83	25,36±7,23	<0,05
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,36±0,32	1,12±0,24	<0,02
ТГ, ммоль/л	1,11±0,34	2,06±0,52	<0,0001
СК в крові, мкмоль/л	282,6±2,8	418,0±8,2	<0,001
Ксантин, у.о	125,6±0,5	178,6±0,3	<0,001
Гіпоксантин, у.о	153,6±1,2	208,8±1,6	<0,001
Активність КО, нмоль/хв/мл	2,56±0,19	3,58±0,30	<0,01

Таблиця 4
Показники системи ПОЛ у представників випадкової популяційної вибірки з урахуванням рівня урикемії, ($\bar{X} \pm s$)

Показник	Особи без гіперурикемії (n=209)	Особи з гіперурикемією (n=118)
ЗЛ, г/л	6,4±0,2	9,78±0,22*
АГП, у.о	0,28±0,03	0,89±0,09*
АГП, нмоль/мг ЗЛ	5,0±0,02	7,2±0,03*
МДА, нмоль/мл	208,5±16,2	262,4±10,4*
SH, нмоль/мг	16,7±1,01	17,12±1,81
Активність КО, нмоль/хв/мл	2,56±0,19	3,58±0,30*
Активність СОД, ум. од. акт./мл	46,79±2,23	29,77±2,51*
ІПФАРЗі, у.о	15,65±0,8	7,05±0,05*
Е-кат, мкмоль/(хв мг білка)	299,11±38,42	422,0±33,59*
П-кат, мкмоль/(хв мг білка)	80,27±12,11	146,61±11,15*

Примітка. * – вірогідність відмінностей ($P < 0,05$) між групами

У групі осіб з ГУ концентрації проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ в крові виявилися значуще вищими ніж у осіб з нормоурикемією, спостерігається зниження антиоксидантного потенціалу плазми крові та відмічається зростання активності ферментів Е-кат і П-кат (див. табл. 4). При цьому концентрація відновлювальних еквівалентів (антиоксиданти) у формі вільних SH-груп сут-

тєво не залежить від інтенсивності пуринового катаболізму.

Встановлено, що максимальна інтенсивність ПОЛ спостерігається у осіб із ГУ за наявності ПГГ. За цієї комбінації концентрації АГП і МДА значуще вищі ніж за ГУ в цілому і ГУ в поєднанні з іншими компонентами МС (табл. 5).

Таблиця 5
Показники системи ПОЛ у представників випадкової популяційної вибірки в залежності від наявності компонентів МС, ($\bar{X} \pm s$)

Показник	Особи з ГУ (n=118)	Особи з ПГГ+ГУ (n=44)	Особи з ожирінням+ГУ (n=75)	Особи з АГ+ГУ (n=31)	Особи з дисліпідемією+ГУ (n=32)
ЗЛ, г/л	9,78±0,22	9,38±0,22	9,36±0,20	9,36±0,30	9,18±0,22
АГП, у.о	0,89±0,09	1,39±0,08*	1,37±0,10*	1,29±0,08*	1,35±0,09*
АГП, нмоль/мг ЗЛ	7,2±0,03	8,32±0,02*	8,27±0,01*	7,35±0,02	7,37±0,02
МДА, нмоль/мл	262,4±10,4	288,2±10,2*	276,9±10,1*	266,1±12,2	268,6±11,5
SH, нмоль/мг	17,12±1,81	18,06±1,82	18,29±2,06	18,38±2,11	18,11±1,91
Активність КО, нмоль/хв/мл	3,58±0,3	5,0±0,9*	4,5±0,4*	3,86±0,8	4,1±1,0
Активність СОД, ум. од. акт./мл	29,77±2,51	22,87±2,29	24,93±2,83	28,65±2,36	27,59±2,56
ІПФАРЗі (СОД/КАТ), у.о	7,05±0,05	6,39±0,03	6,72±0,05	6,49±0,07	6,28±0,03
Е-кат, мкмоль/(хв мг білка)	422,0±33,6	424,0±33,1	436,1±25,8	441,5±32,2	439,3±39,3
П-кат, мкмоль/(хв мг білка)	146,6±11,2	137,8±8,8	139,6±6,5	142,2±7,6	149,5±7,2

Примітка. * – вірогідність відмінностей ($P < 0,05$) між групами

Порушення спряженої дії ензимів СОД і КАТ проявлялося зниженням коефіцієнта ІПФАРЗі (СОД/КАТ), особливо у осіб із ГУ за наявності ПГГ (6,39 порівняно з 15,65 у.о в контрольній групі ($P < 0,001$)).

Це дозволило висунути припущення, що зв'язок між ПГГ і порушеннями ПО опосередкований через процеси ВРО. На активацію ВРО як за ЦД 2 типу *de novo*, так і за тривалого анамнезу захворювання вказують і інші дослідники [18,

19]. Посередником може бути КОР окислення пуринів, яка може виступати джерелом супероксид аніон-радикалу за так званої $D \rightarrow O$ трансформації КО [20]. Вірогідно, вже на ранніх стадіях ПГГ (ГН+ПТГ) створюються умови, що сприяють трансформації КО, обумовлюючи зв'язок між процесами уратоутворення і активації ПОЛ. До факторів, що сприяють $D \rightarrow O$ трансформації КО, відносять субстратну перенасиченість (висока концентрація гіпоксантину і/або ксантину) КОР,

висока інтенсивність ПОЛ, активація протеолізу, тканинна гіпоксія, дефіцит SH-груп тощо [21]. Останній фактор, як виявилось, не притаманний випадковій популяційній вибірці (див. табл. 4).

Що стосується зв'язку між активністю КО і високою інтенсивністю ПОЛ, то можна припустити, що завдяки подібного механізму (активація ПОЛ – D→O трансформація КО – активація ПОЛ) підтримується висока інтенсивність ВРО. Визначити причинно-наслідковий зв'язок між цими взаємопов'язаними і, можливо, синергічними процесами не представляється можливим. З усіх перелічених факторів, що сприяють D→O трансформації КО, і пояснюють зв'язок між ПГГ, порушеннями ПО і інтенсивністю ПОЛ в випадковій популяційній вибірці, фактор субстратної перенасиченості КОР представляється найбільш привабливим. У осіб з ГУ висока активність КО сполучається з значуще вищими концентраціями субстратів КОР – гіпоксантину і ксантину. Виявилось, що субстрати КОР значуще позитивно, а не негативно, як це можна було очікувати в відповідності до принципу «чим активніше фермент, тим менше субстрату», корелюють з КО.

За інсулінорезистентності (IP) посилюється пуриновий катаболізм [22]. Недостатня утилізація за IP м'язами енергоносіїв, у тому числі глюкози, запускає катаболізм пуриномістких сполук (нуклеїнові кислоти, аденозинтрифосфат, гуанозинтрифосфат), що призводить до збільшення пулу пуринових основ в організмі і субстратній перенасиченості КОР, яка забезпечує D→O трансформацію КО, сприяючи активації ПОЛ. Це пояснює природу щільного зв'язку між ПГГ, порушеннями ПО і процесами ВРО.

Таким чином, представлені дані демонструють щільність інтеграції патології ПО в гормонально-метаболическі порушення діабетогенної і атерогенної спрямованості на рівні випадкової популяційної вибірки, які прийнято об'єднувати в кластер факторів ризику кардіоваскулярних захворювань – метаболический синдром. Встановлено зв'язок між порушеннями ПО і активацією ПОЛ, який можна розглядати як універсальну патогенетичну складову порушень глюкозного гомеостазу.

Висновки

1. У представників випадкової популяційної вибірки з гіперурикемією концентрації проміжних і кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів в крові значуще вищі ніж у осіб з нормоурикемією.

2. Концентрація відновлювальних еквівалентів у формі вільних SH-груп суттєво не залежить від інтенсивності пуринового катаболізму.

3. Максимальна інтенсивність перекисного окислення ліпідів спостерігається у представників випадкової популяційної вибірки з гіперурикемією за наявності порушень глюкозного гомеостазу. За цієї комбінації патологічних станів концентрації проміжних і кінцевих продуктів перекисного окис-

лення ліпідів значуще вищі ніж за гіперурикемії в цілому і гіперурикемії в поєднанні з іншими компонентами метаболического синдрому.

4. Встановлені зв'язки між порушеннями пуринового обміну і активацією перекисного окислення ліпідів демонструють щільність інтеграції патології пуринового обміну в гормонально-метаболическі порушення діабетогенної і атерогенної спрямованості на рівні випадкової популяційної вибірки.

Література

- Chizyński K, Rózycka M. Hyperuricemia. Pol Merkur Lekarski. 2005 Nov;19(113):693-6. PMID: 16498814.
- Eliseev MS, Vyholec IT, Kruglova IV i dr. Rasprostranennost' giperurikemii u professional'nykh sportsmenov i ee rol' v geneze razlichnykh patologicheskikh sostoyaniy i obmennyykh narusheniy. [Prevalence of hyperuricemia in professional athletes and its role in the Genesis of various pathological conditions and metabolic disorders]. Sovremennaya revmatologiya. 2018; 12(3):82-88. doi:org/10.14412/1996-7012-2018-3-82-88. (Russian).
- Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. BMC Public Health. 2004 Mar;25;4:9. doi: 10.1186/1471-2458-4-9.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. Arthritis Rheum. 2011 Oct;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520.
- Li Q, Li X, Kwong JS et al. Diagnosis and treatment for hyperuricaemia and gout: a protocol for a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. BMJ Open. 2017 Jun 23;7(6):e014928. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014928.
- Lankin VZ, Postnov AYU, Rodnenkov OV i dr. Okislitel'nyy stress kak faktor riska oslozhneniya serdечно-sosudistyykh zabolevaniy i prezhd'veremennogo stareniya pri deystvii neblagopriyatnykh klimaticheskikh usloviy [Oxidative stress as a risk factor for complications of cardiovascular diseases and premature aging under adverse climatic conditions]. Kardiolog. vestn. 2013; 8(20):18-22. (Russian).
- Kang DH, Ha SK. Uric Acid Puzzle: Dual Role as Antioxidant and Pro-oxidant. Electrolyte Blood Press. 2014 Jun;12(1):1-6. doi: 10.5049/EBP.2014.12.1.1.
- Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. Curr Pharm Des. 2005;11(32):4145-51. doi: 10.2174/138161205774913255.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009 Oct 20;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2019 Feb;72(2):160. doi: 10.1016/j.rec.2018.12.004.
- Rajeev C, Madhu SV, Makkar BM, Sujoy Ghosh, Banshi Saboo, Sanjay Kalra. RSSDI-ESI Clinical Practice Recommendations for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus 2020, On behalf of the RSSDI-ESI Consensus Group Indian. Indian J Endocrinol Metab. Jan-Feb 2020;24(1):1-122. doi: 10.4103/ijem.IJEM_225_20.
- Gavrilov VB, Mishkorudnaya MI. Spektrofotometricheskoe opredelenie soderzhaniya gidroperekisej lipidov v plazme krovi [Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in blood plasma]. Laboratornoe delo. 1983; 3: 33-36. http://ngmu.ru. (Russian).
- Stal'noj DM, Garishvili TG. Metod opredeleniya malonovogo al'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoj kisloty. Sovremennyye metody v biohimii [Method of determination of malonic aldehyde with thiobarbituric acid]. M.: Medicina, 1977. 66-68. https://www.nehudit.ru. (Russian)
- Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. Arch. Biochem. Arch Biochem Biophys. 1959 May;82(1):70-7. doi: 10.1016/0003-9861(59)90090-6.
- Sirota TV. Ispol'zovanie nitrosinogo tetrazoliya v reakcii avtookisleniya adrenalina dlya opredeleniya aktivnosti superoksiddismutazy [The use of nitro blue tetrazolium in the reaction of autooxidation of adrenaline to determine the activity of superoxide dismutase]. Biomeditsinskaya himiya. 2013; 59(4): 399-410. doi: 10.18097/pbm20135904399. (Russian).

16. Aebi H. Methods of Enzymatic Analysis, Hans Ulrich Bergmeyer. Verlag Chemie; 1974, 565 p. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-091302-2.50032-3>.
17. Petrovich YUA i dr. Integral'nyj koeficient, harakterizuyushchij svobodnoradikal'noe okislenie i antioksidantnyu zashchitu, i novyj «ostatochnyj» koeficient, otrazhayushchij rezul'tativnost' primeneniya antioksidantov pri parodontе [An integral coefficient that characterizes free radical oxidation and antioxidant protection, and a new "residual" coefficient that reflects the effectiveness of the use of antioxidants in periodontal disease]. Stomatologiya. 2001; (1): 38-41. (Russian).
18. Smirnova OM, Nikonova TV. Svobodno-radikal'noe okislenie i antioksidantnaya zashchita pri saharom diabete [Free radical oxidation and antioxidant protection in diabetes]. M: Medicina; 2003; 40 p. (Russian).
19. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. Diabetes. 1991 Apr;40(4):405-12. doi: 10.2337/diab.40.4.405.
20. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. Diabetes. 2013 Oct;62(10):3307-15. doi: 10.2337/db12-1814.
21. Zanozina OV, Borovkov NN, Herbatyuk TG. Svobodno-radikal'noe okislenie pri saharom diabete 2-go tipa: istochniki obrazovaniya, sostavlyayushchie, patogeneticheskie mekhanizmy toksichnosti [Free radical oxidation in type 2 diabetes: sources of formation, components, pathogenetic mechanisms of toxicity]. STM. 2010; (3): 104-112. (Russian).
22. Mortada I. Hyperuricemia, Type 2 Diabetes Mellitus, and Hypertension: an Emerging Association. Curr Hypertens Rep. 2017 Sep;19(9):69. doi: 10.1007/s11906-017-0770-x.

Реферат

ГИПЕРУРИКЕМИЯ КАК МАРКЕР ИНТЕНСИВНОСТИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПОПУЛЯЦИИ
Черняева А.А.

Ключевые слова: гиперурикемия, перекисное окисление липидов, нарушение глюкозного гомеостаза

Распространенность гиперурикемии в мире за последнее десятилетие неуклонно растет. По данным различных авторов, частота асимптоматической гиперурикемии в популяции колеблется от 5 до 35,1%. Исследование связи нарушений пуринового обмена с состоянием перекисного окисления липидов остается до сих пор актуальным, что обусловлено многочисленными сообщениями о связи между процессами мочеобразование и свободнорадикального окисления. Поэтому, целью исследования было выяснить значение гиперурикемии как маркера интенсивности перекисного окисления липидов в случайной популяционной выборке. Материалы и методы исследования. Группа обследованных сформирована по общепринятым эпидемиологическим подходами методом случайной выборки из числа рабочих и служащих промышленного предприятия (n=727 человек) (457 мужчин и 270 женщин). Возраст обследованных был от 18 до 65 лет, средний – (38,13±5,10) лет. Метаболический синдром диагностировали согласно общего промежуточного заявления Международной федерации диабета, Национального института сердца и легких, Американской ассоциации сердца, Всемирной федерации сердца, Международного общества атеросклероза и Международной ассоциации по изучению ожирения. Оценку состояния глюкозного гомеостаза осуществляли согласно рекомендациям исследовательского общества по изучению диабета в Индии – Эндокринное общества Индии, 2020. Образцы венозной крови получали натощак. Определяли уровень иммунореактивного инсулина иммунохемилюминесцентным методом, концентрацию триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности – ферментативным колориметрическим методом, ксантина и гипоксантина методом С. В. Орешникова и соавт., мочевой кислоты – колориметрическим методом, ацилгидроперекисей – по методике В. Б. Гаврилова и М. И. Мишкорудной, малонового диальдегида – по методу И. Д. Стального, Т. Г. Гаришвили в модификации Л. И. Андреевой и соавт., уровень суммарных восстановленных SH-групп – фотометрическим методом Элмана, активность ксантиноксидазы – фотометрическим методом, супероксиддисмутазы – по методу Т. В. Сироты, каталазы в плазме и эритроцитах – по методу Н. Аebi. Результаты и их обсуждение. Гиперурикемией диагностирован у 118 (16,2%) обследованных. Нарушение глюкозного гомеостаза диагностирован у 76 обследованных (10,5%): сахарный диабет 2 типа – у 22 (3,03%), нарушение толерантности к глюкозе – у 47 (6,5%), гипергликемия натощак – у 7 (0, 96%), соответственно. У представителей случайной популяционной выборки с гиперурикемией концентрации промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в крови значимо выше, чем у лиц с нормоурикемией. Концентрация восстановительных эквивалентов в форме свободных SH-групп существенно не зависит от интенсивности пуринового катаболизма. Максимальная интенсивность перекисного окисления липидов наблюдается у представителей случайной популяционной выборки с гиперурикемией при наличии нарушения глюкозного гомеостаза. По этой комбинации патологических состояний концентрации промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов значимо выше, чем при гиперурикемии в целом и гиперурикемии в сочетании с другими компонентами метаболического синдрома. Установленные связи между нарушениями пуринового обмена и активацией перекисного окисления липидов демонстрируют тесную интеграцию патологии пуринового обмена в гормонально-метаболические нарушения диабетогенных и атерогенной направленности на уровне случайной популяционной выборки.

Summary

HYPERURICEMIA AS A MARKER OF LIPID PEROXIDATION INTENSITY IN A POPULATION
Chernyaeva A. A.

Key words: hyperuricemia, lipid peroxidation, impaired glucose homeostasis

The prevalence of hyperuricemia in the world has been steadily increasing over the past decade. According to various authors, the frequency of asymptomatic hyperuricemia in the population ranges from 5 to 35.1

per cent. The study of the relationship between purine metabolism disorders and the state of lipid peroxidation is still relevant due to numerous reports on the relationship between the processes of urate formation and free radical oxidation. Therefore, the aim of the study was to find out the value of hyperuricemia as a marker of the intensity of lipid peroxidation in a random population sample. Materials and methods. The group of participants was formed according to generally accepted epidemiological approaches using a random sample of workers and employees of an industrial enterprise (n=727 people, 457 men and 270 women, age ranged from 18 to 65 years, the average age was 38.13 ± 5.10 years. Metabolic syndrome was diagnosed according to the recommendations of International Diabetes Federation, National Heart, Lung and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, and International Association for the Study of Obesity. Glucose homeostasis was evaluated according to the recommendations of the research society for the study of diabetes in India, Endocrine Society of India, 2020. Venous blood samples were taken on an empty stomach. We assessed the immunoreactive insulin content by immunochemiluminescent method, the concentration of triglycerides, cholesterol, high density lipoprotein by enzyme colorimetric method, xanthine and hypoxanthine were assessed by the method of S. V. Oreshnikov et al., uric acid was evaluated by colorimetric method, acylhydrazines – by the method of V. B. Gavrilov and M. I. Mishkorudny, malonic dialdehyde was assessed by the method of I. D. Steel, Garishvili T. G. in modification of L. I. Andreeva et al.; the level of total reduced SH groups was evaluated by the Elman photometric method, xanthine oxidase activity was studied by the photometric method, superoxide dismutase was examined by the T. V. Sirota method, and catalase in plasma and red blood cells – by the H. Aebi method. Results and discussion.

Hyperuricemia was diagnosed in 118 (16.2%) patients. Violation of glucose homeostasis was diagnosed in 76 patients (10.5%); type 2 diabetes was found in 22 (3.03%) patients, glucose tolerance disorders were found in 47 (6.5%) patients, fasting hyperglycemia – in 7 (0, 96%), respectively. In a random population sample with hyperuricemia, the concentration of intermediate and final products of lipid peroxidation in the blood is significantly higher than in individuals with normouricemia. The concentration of reducing equivalents in the form of free SH groups does not significantly depend on the intensity of purine catabolism. The maximum intensity of lipid peroxidation is observed in the representatives of a random population sample with hyperuricemia in the presence of impaired glucose homeostasis. For this combination of pathological conditions, the concentrations of intermediate and final products of lipid peroxidation are significantly higher than for hyperuricemia by itself and hyperuricemia in combination with other components of the metabolic syndrome. The established links between disorders of purine metabolism and activation of lipid peroxidation demonstrate a close integration of purine metabolism pathology into hormonal and metabolic disorders of diabetogenic and atherogenic orientation at the level of a random population sample.