

## Функціональний стан ендотелію в чоловіків, які хворі на первинну подагру, з початковими ознаками ниркової дисфункції

І. О. Данюк\*, С. Я. Доценко, Д. Г. Рекалов

Запорізький державний медичний університет, Україна

Серед причин смертності у хворих на подагру переважають серцево-судинні ускладнення та хронічна ниркова недостатність (ХНН). Тому для ранньої діагностики уражень органів-мішеней актуальним є пошук маркерів початкових ознак ендотеліальної та ниркової дисфункції.

**Мета роботи** – дослідити показники ендотеліальної дисфункції в чоловіків, які хворі на первинну подагру, з нормальною ШКФ та ознаками ХНН 1 стадії.

**Матеріали та методи.** Дослідили 30 чоловіків із первинною подагрою та ШКФ > 90 мл/хв, 30 чоловіків із первинною подагрою та ШКФ = 89–60 мл/хв і 30 здорових чоловіків. Визначали вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1), васкулярної молекули клітинної адгезії-1 (VCAM-1), сумарних метаболітів оксиду азоту (NO), цистатину С (ЦС) у сироватці; досліджували рівень альбумінурії та ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД).

**Результати.** У осіб, які хворі на подагру, зі ШКФ >90 мл/хв встановлено збільшення вмісту NO, ЕТ-1, VCAM-1, ЦС і нормальні показники ЕЗВД та альбумінурії порівняно з контролем. У хворих на подагру з ХНН 1 стадії виявили збільшення ЕТ-1, VCAM-1, ЦС та альбумінурії, а також зменшення вмісту NO й показника ЕЗВД порівняно з хворими на подагру зі ШКФ >90 мл/хв.

**Висновки.** У хворих на первинну подагру без ознак ХНН спостерігали збільшення синтезу NO, що забезпечує збереження вазомоторної функції ендотелію. У хворих цієї категорії збільшення вмісту ЦС порівняно зі здоровими свідчить про початок погіршення фільтраційної здатності нирок. Для хворих на подагру з ХНН 1 стадії характерними є вірогідне погіршення вазомоторної функції ендотелію, збільшення синтезу прозапальних маркерів, зменшення продукції NO.

### Ключові слова:

подагра, ендотеліальна дисфункція, хронічна ниркова недостатність.

### Запорізький

медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 225–228

### DOI:

10.14739/2310-1210.2019.2.161500

### \*E-mail:

daniuk.inna.alex@gmail.com

## Функциональное состояние эндотелия у мужчин, больных первичной подагрой, с начальными признаками почечной дисфункции

И. А. Данюк, С. Я. Доценко, Д. Г. Рекалов

Среди причин смертности у больных подагрой преобладают сердечно-сосудистые осложнения и хроническая почечная недостаточность (ХПН). Поэтому для ранней диагностики пораженных органов-мишеней актуальным является поиск маркеров начальных признаков эндотелиальной и почечной дисфункции.

**Цель работы** – исследовать показатели эндотелиальной дисфункции у мужчин, больных первичной подагрой с нормальной СКФ и признаками ХПН 1 стадии.

**Материалы и методы.** Исследовано 30 мужчин с первичной подагрой и СКФ >90 мл/мин, 30 мужчин с первичной подагрой и СКФ = 89–60 мл/мин и 30 здоровых мужчин. Определяли содержание эндотелина-1 (ЭТ-1), васкулярной молекулы клеточной адгезии-1 (VCAM-1), суммарных метаболитов оксида азота (NO), цистатина С (ЦС) в сыворотке; исследовали уровень альбуминурии и эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД).

**Результаты.** У больных подагрой со СКФ >90 мл/мин установлено увеличение содержания NO, ЭТ-1, VCAM-1, ЦС и нормальные показатели ЭЗВД и альбуминурии по сравнению с контролем. У больных подагрой с ХПН 1 стадии отмечено увеличение ЭТ-1, VCAM-1, ЦС и альбуминурии, а также уменьшение содержания NO и показателя ЭЗВД по сравнению с больными подагрой без признаков ХПН.

**Выводы.** У больных первичной подагрой без признаков ХПН наблюдали увеличение синтеза NO, что обеспечивает сохранение вазомоторной функции эндотелия. У больных данной категории увеличение содержания ЦС по сравнению со здоровыми свидетельствует о начале ухудшения фильтрационной способности почек. Для больных подагрой с ХПН 1 стадии характерны достоверное ухудшение вазомоторной функции эндотелия, увеличение синтеза провоспалительных маркеров и уменьшение продукции NO.

### Ключевые слова:

подагра, эндотелий, хроническая почечная недостаточность.

### Запорожский

медический журнал. – 2019. – Т. 21, № 2(113). – С. 225–228

## Functional condition of the endothelium in men with primary gout and initial signs of renal dysfunction

I. O. Daniuk, S. Ya. Dotsenko, D. H. Rekalov

**Background.** Among the causes of mortality in patients with gout, cardiovascular complications and chronic renal failure are prevailed. The searching for the markers of the initial signs of endothelial and renal dysfunction is relevant for the early diagnosis of target organs damage.

**Objective.** To determine the indicators of endothelial dysfunction in men with primary gout with normal glomerular filtration rate (GFR) and men with stage 1 chronic renal failure (CRF).

**Materials and methods.** 30 men with primary gout and GFR >90 ml/min, 30 men with primary gout and GFR = 89–60 ml/min and 30 healthy men were examined. We determined the concentration of endothelin-1 (ET-1), vascular cell adhesion molecule-1

### Key words:

gout, endothelium, chronic renal failure.

### Zaporozhye

medical journal 2019; 21 (2), 225–228

(VCAM-1), total nitric oxide metabolites (NO), serum cystatin C, level of albuminuria and endothelium-dependent vasodilatation (EDVD).

**Results.** An increase in NO, ET-1, VCAM-1, cystatin C and normal values of EDVD and albuminuria were found in men with primary gout and normal GFR in comparison to the control. In patients with gout and CRF (stage 1), a significant increase in ET-1, VCAM-1, cystatin C, albuminuria and a decrease in NO and EDVD were detected compared to the men with primary gout and GFR >90 ml / min.

**Conclusions.** Patients with primary gout and normal GFR are characterized by NO hyperproduction providing the vasomotor endothelial function preservation. An increase in the level of cystatin C in these patients compared to the healthy men indicates the beginning of renal filtration function deterioration. Patients with gout and CRF (stage 1) are characterized by significant impairment of vasomotor endothelial function, an increased synthesis of pro-inflammatory markers and a decreased NO production.

Відомо, що гіперурикемія (ГУК) – фактор розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) та ураження нирок [1,2]. ЕД є однією з основних патогенетичних ланок у розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та їхніх ускладнень. Саме тому більшість хворих на подагру помирають від серцево-судинних ускладнень, що асоційовані з атеросклерозом [3].

Основою розвитку ЕД при подагрі є оксидативний стрес [4]. Посилена продукція прозапальних цитокінів відзначається не тільки при суглобовому запаленні, але і на стадії безсимптомної ГУК. У результаті на поверхні ендотеліальних клітин експресуються молекули адгезії, що зумовлюють ролінг моноцитів, лейкоцитів на поверхні ендотеліальних клітин із дальшою їх адгезією. У нормальному стані ендотелій судин являє собою неадгезивну поверхню для формених елементів крові. Порушуючи його функції, активуються фібринолітичні фактори, що призводить до тромбоутворення [5–7]. У ряді експериментів на тваринних моделях індукція ГУК призводила до порушення продукції оксиду азоту ендотелієм і збільшення синтезу ендотеліну-1 (ЕТ-1), що є одним із найбільш потужних вазоконстрикторів [8–10].

На другому місці смертності серед хворих цієї категорії – хронічна ниркова недостатність (ХНН), адже нирки є одними з основних органів-мішеней при подагрі. Серед механізмів, що зумовлюють ураження нирок, крім прямого нефротоксичного ефекту уратів, активно обговорюють активацію комплементу, взаємодію кристалів моноурату натрію з поліморфноядерними лейкоцитами, що призводить до виникнення запалення [11,12]. Згідно з даними О. В. Синяченка, морфологічні зміни клубочків і стромі нирок виявляють у 100 %, каналців – у 90 %, судин – у 70 % випадків. Зміни у 80 % мають схожість із мезангіопроліферативним гломерулонефритом, в інших – із мезангіокапілярним [12]. Враховуючи, що нирки при подагрі вражаються майже в 100 % випадків, стає зрозумілим, що проблема профілактики ХНН у цієї категорії хворих є вкрай необхідною. Також актуальним є пошук маркерів початкових ознак ниркової дисфункції та доповнення критеріїв діагностики хронічної хвороби нирок (ХХН).

## Мета роботи

Дослідити показники ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну подагру чоловіків із нормальною швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) та ознаками ХНН 1 стадії.

## Матеріали і методи дослідження

До першої групи дослідження увійшли 30 чоловіків, які хворі на первинну подагру, зі ШКФ >90 мл/хв (середній

вік –  $52,3 \pm 8,7$  року). Друга група – 30 чоловіків, які хворі на первинну подагру зі ШКФ = 89–60 мл/хв (середній вік  $54,3 \pm 7,7$  року). Третя група (контрольна) – 30 здорових чоловіків. ШКФ розраховували за формулою СКД-ері. Усі хворі добровільно дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Проводили дослідження вмісту сечової кислоти (СК), ЕТ-1, васкулярної молекули клітинної адгезії-1 (VCAM-1), сумарних метаболітів оксиду азоту (NO), цистатину С (ЦС) у сироватці крові. Розраховували показник альбумін/креатинін у вранішній порції сечі. Здійснили дослідження ендотелій-залежної вазодилатації у пробі з реактивною гіперемією реографічним методом.

Результати статистично опрацювали з використанням програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Аналіз нормальності розподілу показників визначали за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. Результати представлені у вигляді середнього арифметичного (М) і стандартного відхилення (m) при нормальному розподілі ознак та у вигляді медіани (Me) та нижнього й верхнього квантилів [Q25; Q75] при розподілі, що відмінний від нормального. Для порівняння груп використовували t-тест Стьюдента (у випадку нормального розподілу ознаки) та критерій Манна–Уїтні (при асиметричному розподілі). Для встановлення зв'язку між показниками використовували кореляційний аналіз із використанням коефіцієнта Пірсона (r) при нормальному розподілі ознаки, Спірмена (R) – при ненормальному. Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію значущості  $p < 0,05$ .

## Результати

Результати представлені в таблиці 1.

Встановили, що у хворих на подагру зі ШКФ = 89–60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> концентрація СК була вірогідно більшою, ніж у хворих на подагру з нормальною ШКФ. Також виявили зв'язок між вмістом СК та основними показниками функції ендотелію. Так, у першій групі дослідження виявили кореляцію між вмістом СК і концентрацією ЕТ-1 ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ) і VCAM-1 ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ). У другій групі дослідження рівень СК корелював із концентрацією ЕТ-1 ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ), VCAM-1 ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ) та NO ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,05$ ).

Виявили вірогідне збільшення концентрації сумарних метаболітів оксиду азоту на 26,16 % ( $p < 0,001$ ) у хворих першої групи порівняно з контрольною. Також встановили, що показник ЕЗВД у пробі з реактивною гіперемією у хворих на подагру без ознак ХНН порівняно зі здоровими не мав вірогідних відмінностей. Оскільки встановили кореляційний зв'язок між концентрацією

сумарних метаболітів оксиду азоту й показником ЕЗВД  $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ) у хворих на подагру з нормальною ШКФ, можна припустити, що збереження вазомоторної функції ендотелію забезпечується внаслідок компенсаторної гіперпродукції оксиду азоту.

У хворих на подагру зі ШКФ = 89–60 мл/хв виявили зменшення вмісту сумарних метаболітів оксиду азоту на 30,76 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем і вірогідне зниження ЕЗВД у пробі з реактивною гіперемією ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем і хворими на подагру зі ШКФ >90 мл/хв ( $p < 0,001$ ).

Встановили вірогідне збільшення концентрації ET-1 і VCAM-1 у хворих першої та другої груп порівняно з контрольною. У хворих на подагру зі ШКФ = 89–60 мл/хв концентрація ET-1 і VCAM-1 були на 18,3 % ( $p = 0,003$ ) та 12,25 % ( $p = 0,01$ ) відповідно більшими, ніж у хворих першої групи.

Досліджуючи маркери ниркової функції, виявили, що у хворих першої групи концентрація ЦС у крові була на 34,34 % ( $p < 0,001$ ) вірогідно більшою, ніж у групі контролю, водночас за рівнем альбумінурії вказані групи не мали статистичних розбіжностей. У хворих другої групи встановили збільшення як концентрації ЦС на 69,70 % ( $p < 0,001$ ), так і рівня альбумінурії ( $p < 0,001$ ) порівняно з контрольною групою. Також у хворих другої групи виявили вірогідне збільшення ЦС на 26,31 % ( $p = 0,001$ ) та альбумінурії ( $p = 0,001$ ) порівняно з хворими першої групи.

У хворих на подагру зі збереженою ШКФ виявили кореляцію між концентрацією ЦС і рівнем ET-1 ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ) і VCAM-1 ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ). Показник альбумінурії вірогідно корелював із показником вмісту ET-1 ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ).

У хворих на подагру зі ШКФ = 89–60 мл/хв також встановили вірогідний зв'язок між функціональним станом нирок і показниками функції ендотелію. Концентрація ЦС корелювала з рівнем ET-1 ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ), VCAM-1 ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ), NO ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ) і ЕЗВД ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,05$ ). Показник альбумінурії у хворих цієї категорії мав кореляцію зі значенням ET-1 ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ), VCAM-1 ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ), NO ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ), та ЕЗВД ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ).

## Обговорення

Результати показують зв'язок між функціональним станом ендотелію та роботою нирок. Показали, що в осіб, які хворі на первинну подагру без ознак ХНН, спостерігається вірогідне збільшення концентрації ET-1 і VCAM-1 порівняно зі здоровими, а нормальна вазомоторна функція ендотелію забезпечується шляхом компенсаторної гіперпродукції оксиду азоту. Результати, що одержали, узгоджуються з рядом робіт щодо дослідження стану функції ендотелію у хворих на первинну подагру. Так, у роботі Н. М. Кушнарєнко показано, що у 64,6 % чоловіків, які хворі на первинну подагру, виявлено ЕД, що характеризувалась активацією нітросипродукуючої здатності ендотелію та збільшенням концентрації ET-1 [13]. Аналогічні результати отримала А. М. Шангіна, дослідження якої продемонструвало зв'язок між збільшенням синтезу оксиду азоту, ET-1 і вазомоторними властивостями ендотелію у хворих на подагру [14].

Згідно з результатами нашої роботи, у хворих на по-

**Таблиця 1.** Маркери ендотеліальної та ниркової функції обстежених ( $M \pm m$ ), (Me (Q25; Q75))

Показник, одиниці вимірювання	1 група (n = 30)	2 група (n = 30)	3 група (n = 30)
СК, мкмоль/л	489,43 ± 70,67	543,37 ± 59,43*	314,97 ± 64,99**
Ендотелін-1, пг/мл	8,03 ± 1,48	9,50 ± 2,16*	7,11 ± 1,59**
VCAM-1, нг/мл	910,91 ± 150,82	1022,47 ± 187,78*	806,60 ± 84,25**
NO, ммоль/л	31,83 ± 7,80	17,47 ± 5,47*	25,23 ± 4,70**
Цистатин С, мг/л	1,33 ± 0,35	1,68 ± 0,40*	0,99 ± 0,12**
Альбумін/креатинін, мг/г	19 [12; 23]	31,5 [25; 35]*	15 [10; 19,5]**
ЕЗВД, %	21,13 [10,2; 32,94]	13,37 [5,36; 26,24]**	24,05 [12,8; 33,38]**

\*: вірогідна різниця між 1 та 2 групами; \*\*: вірогідна різниця між 1 та 3 групами;

∞: вірогідна різниця між 2 та 3 групами.

дагру зі ШКФ >90 мл/хв рівень альбумінурії вірогідно не відрізнявся від рівня альбумінурії у здорових, а вміст ЦС був вірогідно більшим. Дані, що отримали, збігаються з результатами досліджень, в яких показано: концентрація цистатину С у крові починає збільшуватись до початку підвищення сироваткового рівню креатиніну та появи альбумінурії [15,16].

Встановили, що хворі на первинну подагру з першою стадією ХНН мають погіршену вазомоторну, нітросипродукуючу функції ендотелію, вірогідне збільшення ET-1, VCAM-1 та альбумінурію порівняно з особами, які хворі на подагру без ознак ХНН. Результати збігаються з результатами робіт із дослідження маркерів ЕД у хворих із початковими ознаками ХНН і порушеннями пуринового обміну [1,9]. Курапова М. В., досліджуючи хворих із ХНН 1 стадії, встановила, що у хворих цієї категорії спостерігається вірогідне наростання вазоконстрикторних маркерів (передусім ET-1), що є причиною системної зміни мікроциркуляторного річища та розвитку ішемії [17].

## Висновки

1. Чоловіки, які хворі на первинну подагру без ознак ХНН, мають вірогідне збільшення ендотеліну-1, VCAM-1 порівняно зі здоровими чоловіками і компенсаторну гіперпродукцію оксиду азоту, що забезпечує збереження вазомоторної функції ендотелію.

2. У хворих на первинну подагру зі ШКФ >90 мл/хв спостерігається вірогідне збільшення вмісту цистатину С у крові порівняно зі здоровими, що свідчить про субклінічне порушення фільтраційної здатності нирок на етапі прогресування ХНН.

3. У хворих на первинну подагру з ознаками ХНН 1 стадії спостерігається вірогідне погіршення вазомоторної функції ендотелію, падіння синтезу оксиду азоту та збільшення концентрації ET-1 і VCAM-1 порівно з хворими на подагру зі збереженою нирковою функцією.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у дослідженні динаміки показників ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну подагру з початковими ознаками ниркової дисфункції на тлі гіпоурікемічної терапії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

**Відомості про авторів:**

Данюк І. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішніх хвороб З, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
 Доценко С. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб З, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
 Рекалов Д. Г., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб З, Запорізький державний медичний університет, Україна.

**Сведения об авторах:**

Данюк И. А., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней З, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
 Доценко С. Я., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренних болезней З, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
 Рекалов Д. Г., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней З, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

**Information about authors:**

Daniuk I. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Diseases З, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
 Dotsenko S. Ya., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Diseases З, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
 Rekalov D. H., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases З, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

**Список літератури**

- [1] Wang Yu. Effects of uric acid endothelial dysfunction early chronic kidney disease and its mechanisms / YuWang, BaoXiaorong // *Eur. J. Med. Res.* – 2013. – Vol. 18. – Issue 1. – P. 26.
- [2] Uric Acid And Chronic kidney disease: which is chasing which? / R.J. Johnson, T. Nakagawa, D. Jalal // *Nephrol.Dial.Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – Issue 9. – P. 2221–2228.
- [3] Lottmann K. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review / K. Lottmann, X. Chen, P.K. Schadlich // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2012. – Vol. 14. – Issue 2. – P. 195–203.
- [4] Пристром А.М. Оксидативный стресс и сердечно-сосудистые заболевания. Часть I / А.М. Пристром, М. Бенхамед // *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал.* – 2012. – №1(23). – С. 21–28.
- [5] Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications / A.S. Storch, J.D. de Mattos, R. Alves, et al. // *International Journal of Cardiovascular Sciences.* – 2017. – Vol. 30. – Issue 3. – P. 262–273.
- [6] Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases / C.M. Steyers, F.J.Jr. Miller // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15. – Issue 7. – P. 11324–11349.
- [7] The Vascular Endothelium and Human Diseases / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel, et al. // *Int. J. Biol. Sci.* – 2013. – Vol. 9. – Issue 10. – P. 1057–1069.
- [8] Zhen H. The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction / H. Zhen, F. Gui // *Biomed.Rep.* – 2017. – Vol. 7. – Issue 4. – P. 325–330.
- [9] Uric Acid Causes Kidney Injury Through inducing fibroblast expansion, Endothelin-1 expression, and inflammation / M.M. Romi, N. Arfian, U. Tranggono, et al. // *B.M.C Nephrol.* – 2017. – Vol. 18. – Issue 1. – P. 326.
- [10] Clinical value of the determination of markers forendothelial dysfunction (endothelin-1, microalbuminuria) and tubulointerstitialtissuelesion (β2-microglobulin, monocytechemotactic protein-1) in hypertensive patients with uric acid metabolic disorders / T.I. Stakhova, A.V. Shcherbak, L.V. Kozlovskaja, et al. // *Ter Arkh.* – 2014. – Vol. 86. – Issue 6. – P. 45–51.
- [11] Gout Risk Of Chronic Kidney Disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies / M.J. Roughley, J. Belcher, C.D. Mallen, et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. – Vol. 17. – P. 90.
- [12] Сняченко О.В. Подагрическая нефропатия / О.В. Сняченко. – Донецк : Юго-Восток, 2006. – 221 с.
- [13] Кушнарченко Н.Н. Сердечно-сосудистые нарушения у мужчин с подагрой: клинические особенности, механизмы развития, прогнозирование : автореф. дис. на соискание ученой степени д.мед.н.: спец. 14.01.04 – «Внутренние болезни» / Н.Н. Кушнарченко. – Чита, 2012. – 53 с.
- [14] Шангина А.М. Клинико-патогенетическое значение нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и показателей микроциркуляции у больных первичной подагрой : автореф. дис. на соискание ученой степени д.мед.н.: спец. 14.01.04 – «Внутренние болезни» / А.М. Шангина. – Чита, 2012. – 24 с.

- [15] Cystatin C Versus Creatinine In Determining risk based on Kidney function / M.G. Shlipak, K. Matsushita, J. Arnlöv, et al. // *N.Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – Issue 10. – P. 932–43.
- [16] Cystatin C Identifies cardiovascular risk better than Creatinine-based estimates glomerular filtration in middle-aged individual without a history of cardiovascular disease / P. Svensson-Färbom, M. Ohlson Andersson, P. Almgren // *J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 275. – Issue 5. – P. 506–21.
- [17] Курапова М.В. Клинико-диагностическое значение эндотелиальной дисфункции у больных хронической болезнью почек : дис. на соискание ученой степени д.мед.н. : спец. 14.01.04 – «Внутренние болезни» / М.В. Курапова. – Самара, 2015. – 145 с.

**References**

- [1] Wang, Yu., & Xiaorong, Bao (2013). Effects of uric acid endothelial dysfunction early chronic kidney disease and its mechanisms. *Eur. J. Med. Res.*, 18(1), 26. doi: 10.1186/2047-783X-18-26
- [2] Johnson, R. J., Nakagawa, T., Jalal, D., Sánchez-Lozada, L. G., Kang, D. H., & Ritz, E. (2013). Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 28(9), 2221–2228. doi: 10.1093/ndt/gft029
- [3] Lottmann, K., Chen, X., & Schadlich, P. K. (2012). Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 14(2), 195–203. doi: 10.1007/s11926-011-0234-2
- [4] Pristrom, A. M., & Benhamed, M. (2012). Оксидативный стресс и сердечно-сосудистые заболевания. Часть I [Oxidative stress and cardiovascular diseases. Part I]. *Lechebnoe delo: nauchno-prakticheskij terapevticheskij zhurnal*, 1(23), 21–28. [in Russian].
- [5] Storch, A. S., de Mattos, J. D., Alves, R., dos Santos Galdino, I., & Rocha, H. N. M. (2017). Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 30(3), 262–273. http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20170034
- [6] Steyers, C. M., & Miller, F. J. Jr. (2014). Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 15(7), 11324–49. doi: 10.3390/ijms150711324
- [7] Rajendran, P., Rengarajan, T., Thangavel, J., Nishigaki, Y., Sakthisekaran, D., Sethi, G., & Nishigaki, I. (2013). The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int. J. Biol. Sci.*, 9(10), 1057–69. doi: 10.7150/ijbs.7502
- [8] Zhen, H., & Gui, F. (2017). The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction. *Biomed. Rep.*, 7(4), 325–330. doi:10.3892/br.2017.966
- [9] Romi, M. M., Arfian, N., Tranggono, U., Setyaningsih, W. A. W., & Sari, D. C. R. (2017). Uric Acid Causes Kidney Injury Through inducing fibroblast expansion, Endothelin-1 expression, and inflammation. *B.M.C Nephrol.*, 18(1), 326. doi: 10.1186/s12882-017-0736-x
- [10] Stakhova, T. I., Shcherbak, A. V., Kozlovskaja, L. V., Taranova, M. V., & Balkarov, I. M. (2014). Clinical value of the determination of markers forendothelial dysfunction (endothelin-1, microalbuminuria) and tubulointerstitialtissuelesion (β2-microglobulin, monocytechemotactic protein-1) in hypertensive patients with uric acid metabolic disorders. *Ter Arkh.*, 86(6), 45–51.
- [11] Roughley, M. J., Belcher, J., Mallen, C. D., & Roddy, E. (2015) Gout Risk Of Chronic Kidney Disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther*, 17, 90. doi: 10.1186/s13075-015-0610-9
- [12] Sinyachenko, O. V. (2006). *Подагрическая нефропатия [Gouty nephropathy]*. Doneck: Yugo-Vostok. [in Russian].
- [13] Kushnarenko, N. N. (2012). *Serdechno-sosudistye narusheniya u muzhchin s podagroy: klinicheskie osobennosti, mekhanizmy razvitiya, prognozirovaniye* (Avto-ref. dis... dokt. med. nauk) [Clinical and pathogenetic significance of the violation of vascular-platelet hemostasis and microcirculation indices in patients with primary gout Dr. med. sci. diss.]. Chita. [in Russian].
- [14] Shangina, A. M. (2012). *Kliniko-patogeneticheskoe znachenie narusheniya sosudisto-trombocitarnogo gemostaza i pokazatelej mikrociirkulyacii u bol'nykh pervichnoj podagroy* (Avto-ref. dis... dokt. med. nauk) [Clinical and pathogenetic significance of the violation of vascular-platelet hemostasis and microcirculation indices in patients with primary gout Dr. med. sci. diss.]. Chita [in Russian].
- [15] Shlipak, M. G., Matsushita, K., Arnlöv, J., Inker, L. A., Katz, R., Polkinghorne, K. R., et al. (2013). Cystatin C Versus Creatinine In Determining risk based on Kidney function. *N.Engl. J. Med.*, 369(10), 932–43. doi: 10.1056/NEJMoa1214234
- [16] Svensson-Färbom, P., Ohlson Andersson, M., Almgren, P., Hedblad, B., Engström, G., Persson, M., et al. (2014). Cystatin C Identifies cardiovascular risk better than Creatinine-based estimates glomerular filtration in middle-aged individual without a history of cardiovascular disease. *J. Intern. Med.*, 275(5), 506–21. doi: 10.1111/ijom.12169
- [17] Kurapova, M. V. (2015). *Kliniko-diagnosticheskoe znachenie e'ndotelial'noj disfunkcii u bol'nykh khronicheskoy bolezniyu pochek* (Dis... dokt. med. nauk). [Clinical and diagnostic value of endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. Dr. med. sci. diss.]. Samara. [in Russian].