

10. The -174G>C IL-6 Gene Promoter Polymorphism and Diabetic Microvascular Complications / Rudofsky Jr. G. et. al. // Hormone and Metabolic Research. 2009. Vol. 41, Issue 4. P. 308–313. doi: <http://doi.org/10.1055/s-0028-1119373>
11. Inflammatory cytokine gene variants in coronary artery disease patients in Greece / Manginas A. et. al. // Coronary Artery Disease. 2008. Vol. 19, Issue 8. P. 575–582. doi: <http://doi.org/10.1097/mca.0b013e32831286e8>
12. IL-10 and IL-6 gene polymorphisms as potential host susceptibility factors in Brucellosis / Budak F. et. al. // Cytokine. 2007. Vol. 38, Issue 1. P. 32–36. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cyto.2007.04.008>
13. Белозеров Е. С. Бруцеллез. Ленинград: Медицина, 1985. 184 с.
14. TNF-alpha, TGF-beta, IL-10, IL-6 and IFN-gamma gene polymorphisms as risk factors for brucellosis / Karaoglan I. et. al. // New Microbiologica. 2009. Vol. 32, Issue 2. P. 173–178. URL: http://www.newmicrobiologica.org/pub/allegati_pdf/2009/2/173.pdf
15. The IL4-VNTR P1 Allele, IL4-VNTR P2P2 Genotype, and IL4-VNTR_IL6-174CG P2P1-GG Genotype Are Associated with an Increased Risk of Brucellosis / Gunal O. et. al. // Japanese Journal of Infectious Diseases. 2017. Vol. 70, Issue 1. P. 61–64. doi: <http://doi.org/10.7883/yoken.jjid.2015.550>

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Мороз Л. В.
Дата надходження рукопису 25.10.2018

Гусейнов Ельчин Мамед огли, кандидат медичних наук, доцент, кафедра інфекційних хвороб, Азербайджанський медичний університет, вул. Бакиханова, 23, Нарімановській район, м. Баку, Азербайджан, AZ1022
E-mail: elchinhuseynov@mail.ru

УДК: 616.12-008.331.1:616.151.5:616.153.857

DOI: 10.15587/2519-4798.2018.148791

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З СУПУТНЬОЮ ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

© М. С. Валігура

Метою дослідження було вивчення стану антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи гемостазу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, асоційованою з гіперурикемією.

Матеріали та методи. Нами було обстежено 133 хворих (80 – чоловічої статі та 53 – жіночої статі), середній вік яких склав $56,19 \pm 7,29$ років, усіх хворих було розподілено на 3 групи. Першу основну групу склали 54 хворих на артеріальну гіпертензію з супутньою гіперурикемією, другу групу склали 50 хворих на артеріальну гіпертензію з нормальним рівнем сечової кислоти і третю – 15 осіб з гіперурикемією без підвищення рівня АТ, контрольну групу склали 14 практично здорових осіб співставних за віком та статтю. Гіперурикемія визначалася при рівні сечової кислоти >7 мг/дл (>413 мкмоль/л). Активність антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу вивчалася внаслідок проведення спеціальних лабораторних досліджень: антитромбін III, протеїн С, плазміноген та ХІа-залежний фібриноліз. Для аналізу даних використовувались непараметричні методи статистики: U-Манна-Уїтні, вірогідними вважалися відмінності при $p < 0,05$.

Результати. При обстеженні пацієнтів ми виявили пригнічення активності антитромбіну III було більшим у I групі хворих на 23 %, по відношенню до групи контролю, в той час як міжгруповою відмінністю (I і II група хворих) склали 18,3 %. Активність протеїну С в I групі була знижена на 25,7 % порівняно з групою контролю та на 14,8 % менше за показники II групи. При порівнянні показників протизгортуючого потенціалу крові груп пацієнтів між собою визначено, що рівень АТ III був найнижчим у пацієнтів з I групи, а саме на 18,3 % при порівнянні з III групою ($p < 0,001$), та на 23,1 % при порівнянні з II групою ($p < 0,001$). Показник ПС був найнижчим у пацієнтів I групи на 14,8 % в порівнянні з III групою ($p < 0,001$), та на 25,7 % при порівнянні з II групою ($p < 0,001$).

Плазміноген (ПГ) був пригнічений у всіх групах пацієнтів: при ГХ на 16,7 % ($p < 0,01$), при гіперурикемії на 32,1 % ($p < 0,001$), при ГХ з супутньою гіперурикемією на 26,7 % ($p < 0,001$). Також було виявлене значне підвищення активності показників ХЗФ. У I групі в порівнянні з контрольною групою на 28,9 % ($p < 0,001$), у II групі пацієнтів цей показник виявився в 2,2 рази більшим, ніж у пацієнтів контрольної групи ($p < 0,001$), у III групі пацієнтів в 2,8 рази ($p < 0,001$).

Висновок. При гіпертонічній хворобі без супутньої гіперурикемії відмічалася зниження рівня АТ III та протеїну С, які відображують протизгортуючий потенціал плазми крові, а у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану супутньою гіперурикемією спостерігалася, ще більше зниження показників антикоагулянтної ланки плазмовеого гемостазу та подовження часу фібринолізу

Ключові слова: гіперурикемія, артеріальна гіпертензія, антитромбін III, протеїн С, ХІІ а-залежний фібриноліз, атеросклероз

1. Вступ

Система гемостазу корегується трьома функціонально-структурними компонентами, що взаємодіють між собою: стінками кровоносних судин; клітинами крові, насамперед тромбоцитами, плазмовими ферментними (протеолітичними) системами згортальної, плазмінової, фібринолітичної, калікреїн-кінінової систем і комплементу. Всі речовини, які забезпечують гемостаз, поділяються на дві великі групи: ті, які беруть участь у процесі згортання (коагулянти) і ті, які забезпечують протизгортання (антикоагулянти) [1]. Пропизгортуюча активність крові оцінюється за рівнем антитромбіну III (АТ III), який синтезується головним чином у печінці, але деяку кількість продукують клітини ендотелію. Ендотелій судин інактивує тромбін, а також за допомогою тромбіну може переривати каскад коагуляції за допомогою системи протеїну С (ПС). Крім того система ПС бере участь у регуляції проникності ендотелію та процесів запалення. Реакція посилення внутрішнього шляху згортання крові контролюється АТ III і ПС [2, 3]. Активація ПС, дія АТ III, фібринолітичної системи крові направлена на обмеження надмірного збільшення фібринового тромбу, що забезпечує не лише обмеження його зростання, а й видалення тромботичних мас з судинного русла після того, як фібриновий тромб виконав свою гемостатичну функцію. Протизгортуючий ефект ПС обумовлений гальмівною дією на фактори V та VIII, як у активованій, так і у неактивованій формі [4]. ПС у плазмі крові циркулює у вигляді проферменту і лише при активації він перетворюється на протеазу трипсिनного типу, як тромбін та Ха фактор. За рахунок часткового протеолізу відбувається інактивація факторів V, Va, VIII, VIIIa. Активованій ПС, та фактор Ха розщеплюють легкий ланцюг фактора V в одному і тому ж місці і це не призводить до його інактивації. Важкий ланцюг фактора V розщеплюється по-різному, під дією Ха фактора інактивація не відбувається, а активованій ПС інактивує незворотно V та Va, руйнуючи місце зв'язування Ха на Va [5]. Також до протизгортуючої системи відноситься фібриноліз, який є процесом ферментативного розщеплення плазміном фібрину кров'яного згустку, що призводить до руйнування тромбу. Фібринолітична система крові забезпечує постійне запобігання утворенню внутрішньо-судинних згустків у непошкоджених судинах. Лізис фібрину проходить дві стадії: перша забезпечується плазміногеном (ПГ), який включається у фібрин при його полімеризації. Плазміноген перетворюється у плазмін під впливом активаторів (XII фактор крові продукує речовини, які виділяються з пошкоджених тканин, наприклад урокіназа, речовин, які виділяються мікроорганізмами, наприклад стрептокіназа). Плазмін, може розщеплювати лише незначну кількість пептидних зв'язків, поки буде нейтралізовано альфа-2-антиплазмін; у другій стадії розщеплюється фібрин до розчинних фрагментів після активації ПГ, який зв'язаний з частково деградованим фібрином [4, 6, 7]. Ендотелій кровоносних судин, у нормальних

умовах, має високу тромборезистентність та відіграє важливу роль у підтриманні рідкого стану крові і запобігає тромбозам. На мембрані ендотеліальних клітин знаходиться глікопротеїн – тромбомодулін, який зв'язує тромбін, який втрачає здатність викликати згортання крові, в той час зберігаючи активуючий вплив на систему антикоагулянтів – протеїн С та S. А також на ендотелії відбувається фіксація комплексу гепарин – АТ III. В нормі ендотелій може стимулювати фібриноліз шляхом синтезу та секреції тканинного активатора плазміногену, та через систему протеїнів С та S, та еліминувати з крові активовані фактори згортання [8].

Сечова кислота є кінцевим продуктом метаболізму пуринів у людини, який в основному регулюється ферментом ксантиноксидоредуктази, що перетворює гіпоксантин в ксантин і в подальшому в сечову кислоту. Як відомо динамізм рівня сечової кислоти залежить не лише від харчових уподобань пацієнтів: м'ясо, морепродукти, фруктоза, алкоголь, які збільшують рівень сечової кислоти в сироватці крові, натомість кава і аскорбінова кислота – зменшують його [9]. Підвищують рівень сечової кислоти і деякі медикаментозні препарати, так, тіазидові діуретики не показані пацієнтам із подагрою, рівень сечової кислоти може підвищувати, зокрема і ацетилсаліцилова кислота в низьких дозах. Цікавим видалось те, що аллопуринол в дозі 600 мг, як інгібітор ксантиноксидази ввійшовши в стандарти лікування хворих із стабільною стенокардією в 2013 році через розкриті антиангінальні властивості став тим містком який наблизив процеси атерогенеза і метаболічних зрушень, зокрема гіперурикемії. Суперечливість впливу сечової кислоти (СК) на серцево-судинну систему пояснюється так званим «парадоксом сечової кислоти». З однієї сторони СК виступаючи потужним антиоксидантом нейтралізує до 70 % вільних радикалів у плазмі крові, збільшує продукцію NO, а отже вазодилатацію. З іншої за наявності гідрофобних умов, виступаючи як прооксидант, індукує внутрішньоклітинний і мітохондріальний оксидантний стрес через стимулювання NADPH-оксидази і синтез прозапальних цитокінів – С реактивного протеїну, інтерлейкіну-1, 6, 10, 18, ендотеліну-1, тумор-некротичного фактору.

Високий рівень сечової кислоти за останніми даними літератури може бути незалежним фактором ризику артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, і серцевої недостатності. В останні роки також повідомлялося про незалежний взаємозв'язок між гіперурикемією, серцево-судинними захворюваннями і смертністю. Гіперурикемія була представлена, як незалежний фактор ризику гострого інфаркту міокарда, і встановлений незалежний взаємозв'язок подагри і загальної серцево-судинної смерті, при цьому смертність у пацієнтів збільшувалась з підвищенням рівня сечової кислоти. Так, при кожному збільшенні рівня сечової кислоти на 1 мг/дл на 15 % збільшується загальний ризик смертності. Ці результати викликали зростаючу зацікавленість до досліджень

та про можливі переваги зниження вмісту сечової кислоти при серцево-судинних захворюваннях [10, 11]. Так, за результатами мета-аналізу 10 досліджень при використанні аллопуринолу в дозі 200 мг двічі на день впродовж 7 тижнів у хворих із гіперурикемією і м'якою артеріальною гіпертензією відмічалось зниження рівня систолічного АТ на 3,3 мм рт. ст. і діастолічного АТ на 1,3 мм рт. ст.

2. Обґрунтування дослідження

Були проведенні дослідження в яких повідомлялось, що підвищення сечової кислоти асоціюється з атеросклерозом коронарних артерій [12] і сонних артерій [13, 14], особливо у жінок. Ризик атеросклерозу в дослідженні (ARIC) показало, що рівень сечової кислоти був асоційований з товщиною інтима-медіа при ультрасонографічному дослідженні (вважається ранньою ознакою атеросклероза).

Гіперурикемія пов'язана з шкідливим впливом на ендотеліальну дисфункцію, окислювальний обмін, клейкість тромбоцитів, гемореологію та агрегацію. Атеросклеротична бляшка містить значну кількість сечової кислоти, яка може збільшити адгезію тромбоцитів і потенціювати утворення тромбу [15].

Відомо, що ендотелію притаманна тромборезистентність із здатністю виділяти природні антикоагулянти (антитромбін III, гепариноїди), активатори та інгібітори фібринолізу а також адсорбувати антикоагулянти з плазми крові, перешкоджаючи адгезії і агрегації тромбоцитів на своїй поверхні (гепарин, протеїн С) [16, 17].

Багато досліджень проведено з метою вивчення особливостей системи гемостазу при гіпертонічній хворобі. Однією з таких причин розвитку ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу являються порушення в системі гемостазу і можуть бути як самостійним захворюванням, так і ланцюгом патогенезу і мати вплив на перебіг та наслідки захворювання. Тому рання діагностика порушень системи гемостазу за допомогою доступних та інформативних методів дає змогу визначити сумарний серцево-судинний ризик пацієнтів на гіпертонічну хворобу без явних ознак серцево-судинних захворювань та запобігти їх виникненню [18].

Визначення зв'язку гіперурикемії з антикоагулянтною та фібринолітичною ланками системи гемостазу є досить актуальним, що дозволить визначити ризик розвитку тромботичних ускладнень та проводити ранню медикаментозну корекцію даних станів.

3. Мета дослідження

Вивчення та порівняльне оцінювання стану антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу за наявності гіперурикемії.

4. Матеріали і методи

Дослідження проводилось на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного

медичного університету імені О. О. Богомольця, на базі Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2 філії «ЦОЗ» ПАТ «Укрзалізниця». Впродовж 2017–2018 років було обстежено 133 хворих (80 – чоловічої статі та 53 – жіночої статі), середній вік яких склав $56,19 \pm 7,29$ років, усіх хворих було розподілено на 3 групи. Першу основну групу склали 54 хворих на артеріальну гіпертензію з супутньою гіперурикемією, другу групу склали 50 хворих на артеріальну гіпертензію з нормальним рівнем сечової кислоти і третю – 15 пацієнтів з нормальним рівнем АТ та підвищеним рівнем сечової кислоти, контрольну групу склали 14 практично здорових осіб співставних за віком та статтю. Діагноз гіпертонічної хвороби верифікувався на підставі загальноклінічних методів обстеження: аналізу скарг, анамнезу, фізикального обстеження, електрокардіографії, ехокардіографії, добового моніторингу артеріального тиску. Гіперурикемія визначалася при рівні сечової кислоти >7 мг/дл (>413 мкмоль/л). Дослідження крові здійснювали з дотриманням усіх вимог, які необхідні для коагулологічних досліджень. У хворого після 12-ти годинного голодування, здійснювався забір крові з ліктьової вени полістироловим шприцом 9 мл після чого кров змішували у полістироловій пробірці з 1 об'ємом 3,8 % розчину цитрату натрію. Дослідження проводили в бідній на тромбоцити плазмі, згідно загальноприйнятих методик. З цієї метою цитратну кров центрифугували при швидкості 3000 обертів/хвилину протягом 20 хвилин. Активність антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу вивчалася внаслідок проведення спеціальних лабораторних досліджень: антитромбін III, протеїн С, плазміноген та Хагеманзалежний фібриноліз. Показники системи плазмоземостазу (активність антитромбіну III, активність системи протеїну С, плазміноген, час XIIа залежного фібринолізу) визначали з використанням реактивів «Ренам» (Росія) на коагулометрі «Amellung» КС 4А (фірми «Еко-Med-Poll», Австрія). Статистична обробка даних виконана з використанням статистичного пакету Portable Statistica 10, StatSoft, Inc., США. Для аналізу даних використовувались непараметричні методи статистики: U-Манна-Уїтні, Вірогідними вважалися відмінності при $p < 0,05$.

5. Результати та їх обговорення

З огляду на те, що більшістю досліджень виявлений негативний вплив моноурату натрію на ендотелій судин нами було досліджено стан власної антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою гіперурикемією, на гіпертонічну хворобу без гіперурикемії та хворих з гіперурикемією без підвищеного рівня АТ. Дані результатів дослідження наведені у табл. 1.

При аналізі показників антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу ми отримали наступні результати: пригнічення активності антитромбіну III у групі хворих з ГХ і гіперурикемією

на 23 % було більшим по відношенню до групи контролю (79,4 проти 103,3 ($p<0,001$), в той час як міжгрупова відмінність (I і II групи) склала 18,3 % (79,4 проти 97,14 ($p<0,001$)). Односпрямовані зміни спостерігаються також з боку системи протеїну С. Активність протеїну С в групі хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою гіперурикемією була знижена на 25,7 % порівняно з групою контролю (0,75 проти 1,01 ($p<0,001$)) та на 14,8 % менше за групу хворих на ГХ без гіперурикемії (0,75 проти 0,88 ($p<0,001$)).

Таблиця 1

Показники власної антикоагулянтної системи гемостазу та фібринолітичної ланки гемостазу у пацієнтів на гіпертонічну хворобу II ст.

Показник (одиниці вимірювання)	Контрольна група (n=14)	I група (ГХ+гіперурикемія) (n=54)	II група (ГХ) (n=50)	III група (гіперурикемія) (n=15)
АТ III (%)	103,3 ($\sigma=10,2$)	63,3*** ($\sigma=8,2$)	80,4* ($\sigma=4,2$)	68,8** ($\sigma=5,2$)
ПС (НВ)	0,99 ($\sigma=0,19$)	0,60*** ($\sigma=0,08$)	0,88* ($\sigma=0,09$)	0,69** ($\sigma=0,05$)
ПГ (%)	90 ($\sigma=0,17$)	63,3*** ($\sigma=1,8$)	74,6* ($\sigma=1,4$)	60,8*** ($\sigma=1,6$)
ХЗФ (хв.)	10,64 ($\sigma=2,43$)	29,5*** ($\sigma=11,5$)	19,4* ($\sigma=9,4$)	24,9** ($\sigma=9,8$)

Примітка: достовірність змін за критерієм Манна-Уїтні (U Test) по відношенню до групи контролю, * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$

Суттєві зміни відбувались в усіх групах хворих з боку фібринолітичної активності крові. При дослідженні фібринолізу ми отримали наступні результати: ПГ був пригнічений у всіх групах пацієнтів: при ГХ на 16,7 % ($p<0,01$), при гіперурикемії на 32,1 % ($p<0,001$), при ГХ з супутньою гіперурикемією на 26,7 % ($p<0,001$) в порівнянні з групою контролю. Також було виявлене значне підвищення активності показників ХЗФ: у хворих на ГХ без гіперурикемії ($p<0,001$), а ГХ з гіперурикемією в порівнянні з контрольною групою на 28,9 % ($p<0,001$). У групі пацієнтів з ГХ цей показник виявився в 2,2 рази більшим,

ніж у пацієнтів контрольної групи ($p<0,001$), у групі пацієнтів з гіперурикемією на 2,8 рази ($p<0,001$), з поєднаним перебігом – в 3,5 разів ($p<0,001$). При порівнянні показників активності фібринолітичної системи у групах пацієнтів ми виявили, що рівень ПГ у пацієнтів з поєднаною патологією був на 13,3 % нижчим, порівняно з групою пацієнтів хворих на ГХ ($p<0,001$), та на 8,3 % вищим, ніж у пацієнтів групи з гіперурикемією ($p<0,001$). Рівень ХЗФ виявився найвищим у групі пацієнтів з поєднаною патологією, а саме на 2,33 % порівняно з аналогічним показником при ГХ ($p<0,001$) та на 19 % – при гіперурикемії ($p<0,05$).

6. Обговорення результатів дослідження

Отримані результати дослідження свідчать про вплив підвищеного рівня сечової кислоти на показники протизгортуючого потенціалу крові. При порівнянні груп пацієнтів між собою визначено, що рівень АТ III був найнижчим у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та гіперурикемією, як і показник ПС, який був найнижчим у пацієнтів поєднаною патологією. Відомо, що ендотелію притаманна тромборезистентність із здатністю виділяти природні антикоагулянти (антитромбін III, гепариноїди), активатори та інгібітори фібринолізу а також адсорбувати антикоагулянти з плазми крові, перешкоджаючи адгезії і агрегації тромбоцитів на своїй поверхні (гепарин, протеїн С) [4, 19]. А в результаті пошкодження ендотелію хронічним підвищенням рівня сечової кислоти ці процеси порушуються, що ми спостерігаємо по результатах дослідження.

7. Висновки

1. З викладених даних можна зробити висновок, що гіперурикемія справляє найбільш виражений вплив на активність власної антикоагулянтної системи гемостазу, виснажуючи систему АТ III і протеїну С.

2. У пацієнтів з ізольованим перебігом гіперурикемії та поєднанням ГХ з гіперурикемією спостерігається значне пригнічення активності фібринолітичної системи крові. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою без гіперурикемії ці зміни відбуваються меншою мірою.

Література

1. New Fundamentals in Hemostasis / Versteeg H. H. et. al. // Physiological Reviews. 2013. Vol. 93, Issue 1. P. 327–358. doi: <http://doi.org/10.1152/physrev.00016.2011>
2. Определение активности протеина С и его роль в клинической лабораторной диагностике / Платонова Т. Н. и др. // Лабораторна діагностика. 2013. № 3. С. 3–8.
3. Endogenous Tissue Plasminogen Activator Enhances Fibrinolysis and Limits Thrombus Formation in a Clinical Model of Thrombosis / Lucking A. J. et. al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2013. Vol. 33, Issue 5. P. 1105–1111. doi: <http://doi.org/10.1161/atvbaha.112.300395>
4. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Москва: Ньюдиамед, 2001. 296 с.
5. Droste D. W., Ringelstein E. B. Evaluation of Progression and Spread of Atherothrombosis // Cerebrovascular Diseases. 2002. Vol. 13. P. 7–11. doi: <http://doi.org/10.1159/000047783>
6. Leys D. Atherothrombosis: A Major Health Burden // Cerebrovascular Diseases. 2001. Vol. 11. P. 1–4. doi: <http://doi.org/10.1159/000049137>

7. Бокарев И. Н., Бокарев М. И. Тромбофилии, венозные тромбозы и их лечение // Клиническая медицина. 2002. № 5. С. 4–8.
8. Uric acid lowering therapy in cardiovascular diseases / Volterrani, M. et. al. // International Journal of Cardiology. 2016. Vol. 213. P. 20–22. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.088>
9. Tuttle K. R., Short R. A., Johnson R. J. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease // The American Journal of Cardiology. 2001. Vol. 87, Issue 12. P. 1411–1414. doi: [http://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)01566-1](http://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01566-1)
10. Платонова Т. М., Савчук О. М., Чернищенко Т. М. (2000). Визначення активності тканинного активатора плазміногену і вмісту розчинного фібрину в плазмі хворих при різних патологічних станах // Лабораторна діагностика. № 2. С. 15–17.
11. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease / Borghi C. et. al. // Journal of Hypertension. 2015. Vol. 33, Issue 9. P. 1729–1741. doi: <http://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000701>
12. Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis / Crouse J. R. et. al. // Stroke. 1987. Vol. 18, Issue 6. P. 990–996. doi: <http://doi.org/10.1161/01.str.18.6.990>
13. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? // Nieto F. J. et. al. // Atherosclerosis. 2000. Vol. 148, Issue 1. P. 131–139. doi: [http://doi.org/10.1016/s0021-9150\(99\)00214-2](http://doi.org/10.1016/s0021-9150(99)00214-2)
14. Uric Acid Stimulates Monocyte Chemoattractant Protein-1 Production in Vascular Smooth Muscle Cells Via Mitogen-Activated Protein Kinase and Cyclooxygenase-2 / Kanellis J. et. al. // Hypertension. 2003. Vol. 41, Issue 6. P. 1287–1293. doi: <http://doi.org/10.1161/01.hyp.0000072820.07472.3b>
15. Uric Acid-Induced C-Reactive Protein Expression: Implication on Cell Proliferation and Nitric Oxide Production of Human Vascular Cells / Kang D.-H. et. al. // Journal of the American Society of Nephrology. 2005. Vol. 16, Issue 12. P. 3553–3562. doi: <http://doi.org/10.1681/asn.2005050572>
16. Fang J., Alderman M. H. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey // Jama. 2000. Vol. 283, Issue 18. P. 2404–2410. doi: <http://doi.org/10.1001/jama.283.18.2404>
17. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin–angiotensin system / Corry D. B. et. al. // Journal of Hypertension. 2008. Vol. 26, Issue 2. P. 269–275. doi: <http://doi.org/10.1097/hjh.0b013e-3282f240bf>
18. Romney G., Glick M. An Updated Concept of Coagulation With Clinical Implications // The Journal of the American Dental Association. 2009. Vol. 140, Issue 5. P. 567–574. doi: <http://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0227>
19. Endogenous Tissue Plasminogen Activator Enhances Fibrinolysis and Limits Thrombus Formation in a Clinical Model of Thrombosis / Lucking A. J. et. al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2013. Vol. 33, Issue 5. P. 1105–1111. doi: <http://doi.org/10.1161/atvbaha.112.300395>

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Мальчевська Т. Й.
Дата надходження рукопису 18.09.2018*

Валігура Марія Слав'янівна, аспірант, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: marrigo85@gmail.com