

УДК 616-002.78-085.036.8:616.12-008.331.1

Синиця Ю. П., аспірант

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2,

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Оцінка гіпотензивного лікування кверцетином хворих на артеріальну гіпертензію та подагру, які мають стабільно високу гіперурикемію

Резюме. Дослідження присвячено вивченню ефективності застосування кверцетину у хворих на артеріальну гіпертензію та подагру, котрі не змогли протягом 6-тижневої базисної гіпоурикемічної дієти досягти цільового рівня сечової кислоти (СК). Хворим була запропонована схема лікування із включенням кверцетину до базисної терапії за схемою: 2 г 3 рази на добу протягом 6 тижнів із наступним переходом на підтримуючі дози 2 г на ніч упродовж ще 12 тижнів. Ефективність лікування оцінювали на основі динаміки (через 6 та 12 тижнів) рівня СК крові, показника функціонального стану ендотелію (ΔD , %) та загального ниркового опору – індексу резистентності (PI) і повторного вимірювання артеріального тиску (АТ) на плечовій артерії. Під час дослідження було виявлено достовірне зниження рівня СК крові ($p < 0,001$), ΔD ($p < 0,001$) та PI з обох сторін ($p < 0,001$). Середньодобовий систолічний АТ зменшився через 6 тижнів на 2,6 %, а через 12 тижнів – на 6,3 % ($p < 0,001$), середньодобовий діастолічний АТ зменшився на 6,2 % через 6 тижнів і на 11,5 % через 12 тижнів лікування ($p < 0,001$). Отже, призначення метаболічної терапії (кверцетину) достовірно сприяє зниженню рівня СК і дозволяє знизити середньодобовий систолічний тиск на 6,3 %, а діастолічний – на 11,5 % без додавання чи збільшення дози антигіпертензивних препаратів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, подагра, кверцетин.

Вступ

Подагра – системне захворювання, що розвивається у зв'язку із запаленням у місцях відкладання кристалів сечової кислоти (СК) та є однією з найчастіших причин артритів [3]. За епідеміологічними даними, на подагру страждає близько 3–4 % дорослого населення, а гіперурикемію (ГУ) виявляють у 20 % випадках [4]. Актуальним постає питання своєчасного й адекватного лікування таких пацієнтів для досягнення цільового рівня СК (< 360 мкмоль/л) [10], що достовірно знижує частоту загострення подагри, її тривалість, вираженість больового синдрому та спричинює регресію тофусів. Некомпенсована подагра з часом переходить у хронічну форму, що супроводжується частими тривалими болючими загостреннями, а це, своєю чергою, погіршує якість життя, зменшує продуктивність праці та призводить до інвалідності пацієнта. Згідно з проведеним дослідженням, протягом 2005–2011 рр. на обстеження та лікування хворих на подагру в США було витрачено 31,8 млрд доларів [5].

Наявність подагри переважно супроводжується частими коморбідними станами. Так, за даними US National Health and Nutrition Survey 2007–2008 рр. серед хворих на подагру артеріальну гіпертензію (АГ) виявляють у 74 % випадків, хронічну хворобу нирок II стадії та вище – у 71 %, а цукровий діабет 2 типу чи сечокам'яну хворобу – у близько 25 % [11]. Імовірними

причинами таких частих супутніх захворювань може бути як безпосередня, так і опосередкована дія СК. Вона активує систему комплементу, лейкоцитів і тромбоцитів з наступним ураженням ендотелію судин та ініціацією запалення, а її метаболізм супроводжується утворенням активних форм кисню O_2^- і H_2O_2 , які легко реагують з NO, знижуючи його біодоступність, що є основною причиною ендотеліальної дисфункції [12].

Незважаючи на те що застосовують широко відомі препарати першої лінії для лікування подагри – інгібітори ксантиноксидази (алопуринол та фебуксостат), комплаєнс таких хворих лишається доволі низьким. Серед імовірних причин можуть бути: молодий вік пацієнтів, наявність супутньої патології, недовіра щодо ефективності цих препаратів, страх побічних ефектів [3]. Тому зрозумілим є пошук нових лікарських засобів, нових комбінацій. Одним із таких є рослинний флавоноїд – кверцетин. Внутрішньоклітинно він проявляє свої властивості як інгібітор ксантиноксидази [8], блокує активні центри цього ферменту, через які активується молібденове ядро. Експериментально на тваринах [6, 9] та *in vivo* серед чоловіків з ГУ [7] він продемонстрував позитивний гіпоурикемічний ефект.

Мета дослідження

Мета роботи – вивчити ефективність застосування кверцетину на фоні базисної схеми терапії серед хворих на АГ та подагру, що мають стабільно високі показники рівня СК.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження включено 82 хворих на АГ II стадії та подагру чоловічої статі, що перебували на лікуванні в ревматологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 3 та в терапевтичному відділенні «Територіального медичного об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по місту Києву» за 2015–2016 рр. і не досягли цільового рівня СК. Середній вік пацієнтів у середньому становив $56,82 \pm 0,96$ років, індекс маси тіла (ІМТ) – $30,99 \pm 0,45$ кг/м², середньодобовий систолічний АТ (САТ) – $147,5 \pm 1,85$ мм рт. ст., середньодобовий діастолічний АТ (ДАТ) – $95,35 \pm 1,38$ мм рт. ст., тривалість подагри – $6,37 \pm 0,28$ років, тривалість АГ – $6,51 \pm 0,25$ років.

Основну групу становили 62 хворих, які не змогли досягти цільового рівня СК (> 360 мкмоль/л) після 6-тижневої базисної терапії, що включала приймання антагоніста рецептора ангіотензину II (лозартан) у дозі 100 мг/добу, а в разі недосягнення необхідного рівня АТ відповідно до рекомендації Українського кардіологічного товариства ($< 140/90$ мм рт. ст.) через 2 тижні додатково призначали блокатор кальцієвих каналів (амлодипін) у дозі 5 мг/добу, повторно проводили контроль АТ через 2 тижні й за потреби додатково збільшували дозу амлодипіну ще до 10 мг на добу. Базисна гіпоурикемічна терапія – алопуринол, починаючи зі 100 мг/добу, підвищуючи через 2 тижні на 100 мг до досягнення цільового рівня СК (< 360 мкмоль/л), а в разі недосягнення цього рівня дозу ще збільшували на 100 мг (сумарно до 300 мг/добу) із повторним контролем СК крові через 2 тижні. Усім хворим до базисної терапії було включено додатково гранули кверцетину в дозі 2 г, розчинені у 1/2 склянці теплої води, тричі на день, за 30 хвилин до їди, протягом 6 тижнів із наступним переходом на підтримуючі дози по 2 г на добу до 12 тижнів. Групу контролю становили 20 хворих на АГ і подагру чоловічої статі, що перебували лише на базисній терапії без додаткового включення кверцетину. Групи

дослідження статистично не відрізнялися за віком, значенням ІМТ, тривалістю подагри та АГ.

Усім хворим проводили до початку лікування та в динаміці (через 6 та 12 тижнів) оцінювання функціонального стану ендотелію методом ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД). Визначали висхідний та після декомпресії діаметр плечової артерії ($D_{\text{висх}}$ та $D_{\text{пдек}}$, мм); лінійну швидкість кровотоку ($\text{ЛШК}_{\text{висх}}$ та $\text{ЛШК}_{\text{пдек}}$, см/с). Якщо відсоток збільшення діаметра плечової артерії (ΔD , %) був менше 10 %, то це свідчило про порушення функції ендотелію. Також визначали час повного відновлення діаметра судини (Т, хв), який у нормі до 5 хв, збільшення цього показника також вказує на наявність ендотеліальної дисфункції (ЕД).

Для оцінювання загального ниркового опору проводили доплерографічне дослідження ниркових артерій за стандартною методикою із визначенням індексу резистентності (PI) з обох сторін.

Із лабораторних досліджень виконували аналіз крові з визначенням рівня СК; інтенсивність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом у сироватці крові малонового діальдегіду (МД) за методом Стальної І. Д. (1977 р.) [1], а як маркер антиоксидантної системи (АОС) оцінювали активність супероксиддисмутази (СОД) за методом Макаревич О. П. та Голікова П. П. (1983 р.) [2].

Кількісні дані представлено у вигляді $M \pm m$ (M – середнє арифметичне значення, m – середня похибка). Статистично достовірними вважали відмінності за $p < 0,05$.

Для визначення достовірності зрушень клінічно-лабораторних показників на фоні лікування кверцетином був застосований аналіз ANOVA для повторних досліджень (Repeated Measures Analysis of Variance with Effect Sizes and Powers) за допомогою програми STATISTICA 8.0.

Результати

Аналіз динаміки середнього рівня крові серед хворих основної групи виявив достовірне ($p < 0,001$) зниження цього показника з $523,3 \pm 13,2$ мкмоль/л від початку лікування до рівня $469,6 \pm 11,2$ мкмоль/л (на 10,3 %) після 6 тижнів терапії, з поступовим зниженням до $371,1 \pm 5,6$ мкмоль/л (на 29,1 %) після 12 тижнів лікування (таблиця 1). У контрольній групі достовірне зниження рівня СК крові (на 11,3 %) спостерігалося лише через 12 тижнів лікування ($p = 0,01$).

Таблиця 1. Динаміка рівня середніх показників СК (мкмоль/л) серед хворих основної та контрольної груп через 6 та 12 тижнів ($M \pm m$)

Час спостереження	Основна група			Контрольна група		
	M	m	n	M	m	n
До лікування	523,3	13,2	62	496,3	14,3	20
Через 6 тижнів	469,6*	11,2	62	459,6	13,6	20
Через 12 тижнів	371,1**	5,6	62	439,8	11,7**	20

Примітка. *Вірогідність відмінності до лікування та через 6 тижнів, $p < 0,05$. **Вірогідність відмінності до лікування та через 12 тижнів, $p < 0,05$.

Під час аналізу показників ПОЛ та АОС на фоні проведеного лікування із включенням кверцетину також виявлено позитивну динаміку серед хворих основної групи. Статистично достовірні відмінності середнього рівня МД (маркера ПОЛ) спостерігалися на всіх етапах дослідження ($p < 0,001$). Уже через 6 тижнів на фоні лікування виявлено зниження середнього рівня МД на 25,5 %, а через 12 тижнів – на 32 % порівняно з даними лабораторного дослідження до лікування. Аналогічно було виявлено приріст середнього рівня СОД як основного маркера активності АОС серед хворих, які додатково приймали кверцетин ($p < 0,001$). Його рівень підвищився на 53 % після 6 тижнів лікування та на 74 % – після 12 тижнів лікування (таблиця 2). Серед хворих контрольної групи такої динаміки не виявлено. Середній рівень МД та СОД достовірно не змінився як через 6 тижнів, так і через 12 тижнів лікування на базисній терапії ($p = 0,56$ та $p = 0,49$, відповідно).

Таблиця 2. Динаміка рівня середніх показників МД (ммоль/л) та активності СОД (од./мг білка) у крові серед хворих основної та контрольної груп через 6 та 12 тижнів (М ± m)

Час спостереження	Основна група			Контрольна група		
	М	m	n	М	m	n
МД, ммоль/л						
До лікування	53,1	1,4	62	53,3	2,8	20
Через 6 тижнів	39,5*	1,1	62	51,1	2,2	20
Через 12 тижнів	36,1**	0,9	62	49,9	1,9	20
СОД, од./мг білка						
До лікування	0,4	0,01	62	0,46	0,01	20
Через 6 тижнів	0,7*	0,02	62	0,47	0,01	20
Через 12 тижнів	0,8**	0,02	62	0,49	0,01	20

Примітка. *Вірогідність відмінності до лікування та через 6 тижнів, $p < 0,05$. **Вірогідність відмінності до лікування та через 12 тижнів, $p < 0,05$.

На фоні позитивної динаміки змін систем ПОЛ та АОС серед хворих основної групи виявлено покращення показників, які характеризують функціональний стан ендотелію судин цих пацієнтів (таблиця 3). Протягом 12 тижнів лікування показано достовірні відмінності для таких критеріїв оцінювання ендотеліальної функції: $D_{\text{висх}}$, мм ($p < 0,001$), $D_{\text{пдек}}$, мм ($p < 0,001$), Т, хв ($p < 0,001$), ΔD , % ($p < 0,001$), $\text{ЛШСК}_{\text{вих}}$, см/с ($p < 0,001$), $\text{ЛШК}_{\text{пдек}}$, см/с ($p < 0,001$). Головний показник наявності дисфункції ендотелію – ΔD , уже після 6 тижня лікування достовірно підвищився на 120 % (від 5,86 % до 12,9 %) і продовжував поступово зростати при використанні підтримуючих доз кверцетину і підвищився на 144 % (від 5,86 % до 14,31 %). Інший важливий маркер ендотеліальної дисфункції – Т, достовірно зменшився в основній групі на 33 % (від 8,06 хв до 5,37 хв) через 6 тижнів комбінованої терапії та ще продовжував скорочуватися на 34 % при застосуванні підтримуючих доз кверцетину (від 8,06 хв до 5,36 хв) протягом іще 6 тижнів. Натомість у хворих контрольної групи лише через 12 тижнів базисного лікування спостерігалось достовірне покращення тільки ΔD ($p = 0,01$). У відсоткових розрахунках через 12 тижнів ΔD основної групи збільшився майже в 2,5 рази (144 %), а в контрольній – на 62,5 %.

Таблиця 3. Динаміка показників, які характеризують функціональний стан ендотелію, через 6 та 12 тижнів терапії кверцетином ($M \pm m$)

Час спостереження	Основна група			Контрольна група		
	M	m	n	M	m	n
$D_{\text{висх}}, \text{мм}$						
До лікування	4,80	0,07	62	4,84	0,11	20
Через 6 тижнів	4,90	0,07	62	4,87	0,11	20
Через 12 тижнів	4,98**	0,07	62	4,87	0,11	20
$D_{\text{пдек}}, \text{мм}$						
До лікування	5,10	0,08	62	5,16	0,11	20
Через 6 тижнів	5,62*	0,07	62	5,25	0,12	20
Через 12 тижнів	5,84**	0,06	62	5,37	0,13	20
T, хв						
До лікування	8,06	0,39	62	8,55	0,59	20
Через 6 тижнів	5,37*	0,25	62	8,15	0,55	20
Через 12 тижнів	5,36**	0,25	62	8,15	0,55	20
$\Delta D, \%$						
До лікування	5,86	0,72	62	6,4	1,2	20
Через 6 тижнів	12,90*	0,74	62	7,9	0,9	20
Через 12 тижнів	14,31**	0,66	62	10,4**	1,0	20
$\text{ЛШК}_{\text{висх}}, \text{см/с}$						
До лікування	70,03	2,18	62	75,8	4,11	20
Через 6 тижнів	72,65	1,74	62	75,1	4,11	20
Через 12 тижнів	83,12**	1,46	62	75,1	4,11	20
$\text{ЛШК}_{\text{пдек}}, \text{см/с}$						
До лікування	70,03	2,18	62	70,15	4,11	20
Через 6 тижнів	72,65	1,74	62	70,15	4,11	20
Через 12 тижнів	83,12**	1,46	62	70,15	4,11	20

Примітка. *Вірогідність відмінності до лікування та через 6 тижнів, $p < 0,05$. **Вірогідність відмінності до лікування та через 12 тижнів, $p < 0,05$.

Для оцінювання загального ниркового опору обрали показник PI, його норма коливається в межах 0,56–0,7. Збільшення PI свідчить про підвищення загального ниркового опору, що сприяє підвищенню АТ. Дослідження динаміки середнього рівня показника PI справа серед хворих основної групи засвідчило достовірне ($p < 0,001$) зниження його рівня з $0,71 \pm 0,01$ від початку лікування до рівня $0,61 \pm 0,01$ після 12 тижнів лікування. Аналогічна динаміка ($p < 0,001$) спостерігається і для PI зліва. Так, його середній рівень знизився від початку терапії з $0,71 \pm 0,01$ до $0,61 \pm 0,01$ на фоні 12-тижневої терапії кверцетином (таблиця 4).

Таблиця 4. Динаміка РІ справа та зліва у хворих основної та контрольної груп (M ± m)

Час спостереження	Основна група			Контрольна група		
	M	m	n	M	m	n
РІ справа						
До лікування	0,71	0,01	62	0,71	0,01	20
Через 6 тижнів	0,71	0,01	62	0,69	0,01	20
Через 12 тижнів	0,61*	0,01	62	0,69	0,01	20
РІ зліва						
До лікування	0,71	0,01	62	0,69	0,01	20
Через 6 тижнів	0,70	0,01	62	0,68	0,01	20
Через 12 тижнів	0,61*	0,01	62	0,67	0,01	20

Примітка. *Вірогідність відмінності до лікування та через 12 тижнів, $p < 0,05$.

Отже, на фоні включення кверцетину до базисного лікування хворих на АГ та подагру виявлено достовірні зрушення РІ на 16,3 % справа та зліва вже через 12 тижнів терапії.

Аналіз показників середньодобового САТ і ДАТ показав, що через 6 тижнів лікування кверцетином САТ знизився на 2,6 %, а через 12 тижнів – на 6,3 % ($p < 0,001$), зважаючи на те, що ці хворі не приймали інші антигіпертензивні препарати й не збільшували дози тих, які вони вже приймали на момент включення в дослідження. Аналогічну динаміку демонструє ДАТ із поступовим зниженням на 6,2 % через 6 тижнів і на 11,5 % через 12 тижнів лікування ($p < 0,001$). Зміни САТ і ДАТ у контрольній групі достовірно не відрізнялися (таблиця 5).

Таблиця 5. Динаміка САТ і ДАТ серед хворих основної та контрольної груп (M ± m)

Час спостереження	Основна група			Контрольна група		
	M	m	n	M	m	n
САТ, мм рт. ст.						
До лікування	147,5	1,9	62	149,0	3,8	20
Через 6 тижнів	143,7	1,3	62	147,5	2,9	20
Через 12 тижнів	138,3**	1,3	62	143,2	1,6	20
ДАТ, мм рт. ст.						
До лікування	95,4	1,4	62	98,1	2,1	20
Через 6 тижнів	89,4*	1,1	62	97,1	1,9	20
Через 12 тижнів	84,4**	0,8	62	96,4	1,6	20

Примітка. *Вірогідність відмінності до лікування та через 6 тижнів, $p < 0,05$. **Вірогідність відмінності до лікування та через 12 тижнів, $p < 0,05$.

Висновки

1. Призначення метаболічної терапії (кверцетину) через покращення окисно-відновлювальних процесів, функції ендотелію та зниження загального ниркового опору дозволяє знизити середньодобовий систолічний тиск на 6,3 %, а діастолічний – на 11,5 % без додавання чи збільшення дози антигіпертензивних препаратів.

2. Включення кверцетину до базисної гіпоурикемічної медикаментозної терапії достовірно впливає на зниження рівня СК у середньому на 10,3 %

уже через 6 тижнів комплексної терапії та із продовженням її подальшого зниження (у разі приймання підтримуючої дози кверцетину) – до 29,1 %.

3. Уже на 6-му тижні лікування достовірно покращилися показники ендотеліальної функції судин (ΔD збільшився понад 2 рази) та показники ПОЛ (зниження МД на 25,5 %) і АОС (збільшення СОД на 53 %). Позитивна динаміка продовжувала спостерігатися й через 12 тижнів лікування.

4. Кверцетин достовірно впливає на зниження загального ниркового опору на 16,3 % лише після 12-тижневого лікування.

Synytsia I. P., Postgraduate Student

Department of Propedeutics of Internal Medicine no. 2,

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Evaluation hypotensions effect of using quercetin in patients with hypertension and gout with stable high hyperuricemia

Abstract

Aim. Studies exam the effectiveness of quercetin among patients with hypertension and gout that could not achieve target levels of uric acid (UA) after 6-week basic therapy.

Materials and methods. Patients received quercetin: 2 grams 3 times per day during 6 weeks, and after that – 2 grams per night for a further 12 weeks. Efficacy of treatment was evaluated based on dynamics (after 6 and 12 weeks) of UA blood level; also we assessed arterial flow-mediated dilatation (endothelium-dependent dilatation – ΔD , %) and total renal resistance index (RI); the re-measurement of blood pressure (BP) in the brachial artery.

Results. The study shows a significant reduction of UA blood level ($p < 0.001$), ΔD ($p < 0.001$) and RI on both sides ($p < 0.001$). The average daily systolic BP decreased after 6 weeks to 2.6 % and after 12 weeks – to 6.3 % ($p < 0.001$), and the average diastolic BP decreased to 6.2 % after 6 weeks and to 11.5 % after 12 weeks of treatment ($p < 0.001$).

Conclusion. The purpose of metabolic therapy (quercetin) is to significantly reduces the UA level and reduce systolic BP to 6.3 % and diastolic – to 11.5 % without adding or increasing the dose of antihypertensive drugs.

Key words: hypertension, gout, quercetin.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
2. Макаревич О. П. Активность СОД крови в острый период различных заболеваний / О. П. Макаревич, П. П. Голиков // Лабораторное дело. – 1983. – № 6. – С. 24–27.
3. Keenan R. T. Limitations of the Current Standards of Care for Treating Gout and Crystal Deposition in the Primary Care Setting : A Review / R. T. Keenan // Clinical Therapeutics. – 2017. – Vol. 39. – Vol. 2. – P. 430–441.
4. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study / C. F. Kuo, M. J. Grainge, C. Mallen, [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2015. – Vol. 74. – P. 661–667.
5. Annual medical care expenditures among US adults with gout, 2005–2011 / M. G. Cisternas, L. B. Murphy, D. J. Pasta, [et al.] // Arthritis Rheum. – 2014. – Vol. 66 (10). – Mode to access: <http://acrabstracts.org/abstract/annual-medical-care-expenditures-among-us-adults-with-gout-2005-2011/>. – Last access: 2017
6. Quercetin regulates organic ion transporter and uromodulin expression and improves renal function in hyper-

-
- uricemic mice / Q. H. Hu, X. Zhang, X. Wang, [et al.] // *Eur J Nutr.* – 2012. – Vol. 51 (5). – P. 593–606.
7. 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.
8. 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 (7). – P. 1693–1699.
9. Quercetin and Allopurinol Ameliorate Kidney Injury in STZ-Treated Rats with Regulation of Renal NLRP3 Inflammasome Activation and Lipid Accumulation // Wang C., Pan Y., Zhang Q. Y., [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7 (6). – P. e38285. doi: 10.1371/journal.pone.0038285
10. Khanna D. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis / D. Khanna, P. P. Khanna, J. D. Fitzgerald // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2012. – Vol. 64 (10). – P. 1447–1461.
11. 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 (4). – P. 322–328.
12. 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.

REFERENCES

1. Stalnaya I. D., Garishvili T. G. (1977) Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty [The method for determining malondialdehyde with tyobarbiturov acid]. *Sovremennye metody v biokhimi* [Modern methods in biochemistry]. Moscow, Meditsina, pp. 66–68. (in Russ.)
2. Makarevich O. P., Golikov P. P. (1983) Aktivnost SOD krovi v ostryy period razlichnykh zabolevaniy [SOD activity in blood during acute period of different diseases]. *Laboratornoe delo*, vol. 6, pp. 24–27. (in Russ.)
3. Keenan R. T. (2017) Limitations of the current standards of care for treating gout and crystal deposition in the primary care setting. Review. *Clinical Therapeutics*, vol. 39, no. 2, pp. 430–441.
4. Kuo C. F., Grainge M. J., Mallen C., Zhang W., Doherty M. (2015) Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 74, pp. 661–667.
5. Cisternas M. G., Murphy L.B., Pasta D. J., Yelin E. H., Helmick C. (2014) Annual medical care expenditures among US adults with gout 2005–2011. *Arthritis Rheumatology*, vol. 66, no. 10. Available at: <http://acrabstracts.org/abstract/annual-medical-care-expenditures-among-us-adults-with-gout-2005-2011/> (accessed 15.02.2017)
6. Hu Q. H., Zhang X., Wang X., Jiao R. Q., Kong L. D. (2012) Quercetin regulates organic ion transporter and uromodulin expression and improves renal function in hyperuricemic mice. *European journal of nutrition*, vol. 51, no. 5, pp. 593–606.
7. Shi Y., Williamson G. (2016) Quercetin lowers plasma uric acid in pre-hyperuricaemic males: a randomised, double-blinded, placebo-controlled, cross-over trial. *The British Journal of Nutrition*, vol. 115, pp. 800–806.
8. 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.
9. Wang C., Pan Y., Zhang Q. Y., Wang F. M., Kong L. D. (2012) Quercetin and Allopurinol Ameliorate Kidney Injury in STZ-Treated Rats with Regulation of Renal NLRP3 Inflammasome Activation and Lipid Accumulation. *PLoS One*, vol. 7, no. 6, p. e38285. doi: 10.1371/journal.pone.0038285
10. Khanna D., Khanna P. P., Fitzgerald J. D., Singh M. K., Bae S., Neogi T., Pillinger M. H., Merill J., Lee S., Prakash S., Kaldas M., Gogia M., Perez-Ruiz F., Taylor W., Lioté F., Choi H., Singh J. A., Dalbeth N., Kaplan S., Niyyar V., Jones D., Yarows S. A., Roessler B., Kerr G., King C., Levy G., Furst D. E., Edwards N. L., Mandell B., Schumacher H. R., Robbins M., Wenger N., Terkeltaub R. (2012) 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis care and research*, vol. 64, no. 10, pp. 1447–1461.
11. 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.
12. Chen C., Lü J.-M., Yao Q. (2016) Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: an overview. *Medical science monitor*, vol. 22, pp. 2501–2512.

Стаття надійшла в редакцію 22.03.2017 р.