

УДК 616.72-002.78:577.27

DOI: 10.15587/2519-4798.2018.127004

ПОРУШЕННЯ ПУРИНОВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ: ЗВ'ЯЗОК З ДИСАДИПОКІНЕМІЄЮ

© І. В. Орлова, М. А. Станіславчук

Метою роботи було вивчення особливостей обміну сечової кислоти у хворих на подагру чоловіків, що включає визначення рівня сечової кислоти сироватки крові, кліренс, добову екскрецію та фракційну екскрецію сечової кислоти, а також оцінка зв'язку між цими показниками з дисадипокінемією. Отримані результати демонструють відмінності між адипокіновим статусом хворих та контрольною групою; наявність зв'язку між дисадипокінемією та обміном сечової кислоти у хворих на подагру

Ключові слова: подагра, лептин, адипонектин, співвідношення адипонектин/лептин, обмін сечової кислоти

1. Вступ

Подагра – захворювання, що виникає внаслідок порушення обміну пуринів, підвищення рівня сечової кислоти крові та наступним відкладанням кристалів сечокислого натрію в суглобах, м'яких тканинах та органах. Подагра є серйозною проблемою у зв'язку зі зростанням поширеності у багатьох країнах світу [1, 2]. В США за даними дослідження National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES] на подагру страждають 8,3 млн. (3,9 %) американців, а гіперурикемію виявляють у 43,3 млн. (21,4 %) дорослого населення [3].

2. Обґрунтування дослідження

До кінця механізми виникнення гіперурикемії не відомі і той факт, що не у всіх осіб з гіперурикемією розвивається захворювання свідчить про наявність інших факторів, які впливають на розвиток та прогресування подагри. Тому пошук нових патогенетичних ланок формування подагричного артриту та його хронізації є перспективним завданням сучасної ревматології. В цьому контексті значний інтерес представляє вивчення ролі адипокінів, а саме лептину та адипонектину. Ці обидва адипокіни тісно пов'язані з ожирінням, резистентністю до інсуліну, метаболічним синдромом, що є частими коморбідними станами при подагрі [4]. Також наявні дані про те, що лептин асоціюється з сироватковим рівнем сечової кислоти (СК) у практично здорових осіб [5]. Однак, на сьогодні відсутні дані стосовно зв'язку між адипокіновим профілем та пуриновим обміном у хворих на подагру. Саме тому дане дослідження є досить актуальним.

3. Мета дослідження

Вивчити особливості обміну сечової кислоти у хворих на подагру та оцінити їх зв'язок з дисадипокінемією.

4. Матеріали і методи

До дослідження включено 151 хворого на подагру (100 % чоловіки), що знаходились на лікуванні в ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні імені М. І. Пирогова з 2012 по

2015 роки. Усі пацієнти були проінформовані щодо мети та завдань дослідження та підписали форму інформованої згоди. Критерії включення: чоловіки віком від 18 до 75 років (середній вік 52,4±9,2 років), зі встановленим діагнозом подагри не менше як за 12 тижнів до включення. До участі в дослідженні не включались пацієнти жіночої статі, пацієнти з супутніми захворюваннями в стадії декомпенсації, з алкогольною чи наркотичною залежністю, онкологічними захворюваннями.

Групу порівняння склали 31 практично здорових чоловіки, репрезентативні за віком (середній вік 52,0±7,8 років). Діагноз подагри встановлювався на основі критеріїв ACR/EULAR 2015 року [6]. Клінічне обстеження включало збір анамнестичних даних (тривалості захворювання, кількості нападів протягом останнього року, кількості вражених суглобів, наявності тофусів); фізикального огляду (виявлення болючих суглобів, підрахунок кількості тофусів). Визначення рівня СК, креатиніну в сироватці крові та в сечі здійснювали фосфорно-вольфрамовим методом за допомогою наборів «Філісіт діагностика», Україна. Кліренс креатиніну розраховували за формулою Кокрофта-Голта [7];

$$\begin{aligned} \text{КК (Кліренс креатиніну)} &= \\ &= (\text{константа} \times (140 - \text{вік (роки)}) \times \\ &\times (\text{масу тіла (кг)}) / \text{креатинін крові (мкмоль/л)}, \end{aligned}$$

де константа для чоловіків становить 1,23. Норма КК для чоловіків – 100–150 мл/хв.

Визначали кількість СК, що виділена з сечею за добу, концентрацію СК та обсяг сечі. Кліренс СК обчислювали за формулою:

$$\begin{aligned} &(\text{СК в сечі} / \text{СК в крові}) \times \\ &\times \text{обсяг сечі за час виділення}. \end{aligned}$$

Розрахунковим методом встановлювали фракційну екскрецію або індекс елімінації уратів (ІЕУ), зниження якого відповідає підвищенню канальцевої реабсорбції розчинних солей СК. Фракційну екскрецію СК визначали за співвідношенням кліренсів СК і креатиніну $\times 100$ % [8].

Вміст лептину (нг/мл) та адипонектину (мкг/мл) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за наборами “Human Leptin ELISA Kit” (DRG, Germany), “Human Adiponectin ELISA” (Mediagnost, Germany). Для комплексної оцінки дисадипокінемії визначалось логарифмоване відношення вмісту лептину до адипонектину (lg A/Л).

Статистична обробка матеріалу здійснювалась за допомогою статистичних програм MS Excel та Statistica SPSS22. Для оцінки відмінностей між групами використовували параметричний t-критерій Стюдента. Оцінка зв'язку між показниками здійснювалась за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона. Статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$.

5. Результати дослідження

Вік залучених у дослідження чоловіків становив $52,4 \pm 9,2$ років (табл. 1). За даними анамнезу тривалість захворювання була $8,9 \pm 6,6$ роки, а кількість нападів подагри за останній рік складала $3,8 \pm 2,7$. Середня кількість суглобів, що були залучені в патологічний процес була $8,0 \pm 5,4$. Близько третини обстежених хворих – 51 (33,7 %) мали наявні підшкірні тофуси, причому серед них 30 (58,8 %) пацієнтів мали більше 10 тофусів. Більшість хворих – 102 (67,5 %) мали ожиріння – індекс маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м^2 , який в середньому по групі становив $31,9 \pm 3,4 \text{ кг/м}^2$. Рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ та ДАТ) були $150,8 \pm 19,3$ та $96,8 \pm 11,1$ мм рт. ст. відповідно.

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених хворих

Показник	Значення	
	Чоловіки	n (%)
Вік, роки	$M \pm \sigma$	$52,4 \pm 9,2$
Тривалість захворювання, роки	$M \pm \sigma$	$8,9 \pm 6,6$
Кількість нападів протягом останнього року	$M \pm \sigma$	$3,8 \pm 2,7$
Кількість суглобів, що залучені під час атак	$M \pm \sigma$	$8,0 \pm 5,4$
Наявність тофусів	n (%)	51 (33,7)
ІМТ, кг/м^2	$M \pm \sigma$	$31,9 \pm 3,4$
ІМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$,	n (%)	102 (67,5)
САТ, мм рт. ст.	($M \pm \sigma$)	$150,8 \pm 19,3$
ДАТ, мм рт. ст.	($M \pm \sigma$)	$96,8 \pm 11,1$

Аналіз показників обміну СК у хворих на подагру та у групі порівняння (табл. 2) засвідчив, що у практично здорових осіб рівень СК в сироватці крові є достовірно нижчим, ніж у хворих на подагру, і в середньому складав $306,5 \pm 46,7$ мкмоль/л, тоді як

у хворих на подагру рівень СК сироватки становив $477,2 \pm 120,5$ мкмоль/л. З'ясувалось, що у хворих на подагру та у осіб контрольної групи між показниками добової екскреції СК не було достовірних відмінностей. У хворих на подагру зафіксовано зниження кліренсу СК – $6,4 \pm 3,2$ мл/хв, тоді як у практично здорових осіб він був на рівні $9,9 \pm 1,2$. Фракційна екскреція СК також була знижена у пацієнтів з подагрою – $6,2 \pm 3,7$ %, проти $8,5 \pm 1,1$ % в групі контролю. У хворих на подагру мало місце підвищення на 46 % рівня креатиніну в крові – $109,3 \pm 25,1$ проти $74,6 \pm 8,5$ мкмоль/л у осіб контрольної групи. При цьому кліренс креатиніну у хворих на подагру був на рівні $109,3 \pm 25,1$ мл/хв, а у практично здорових осіб – $118,3 \pm 11,0$ мл/хв.

Таблиця 2

Показники обміну СК та креатиніну у хворих на подагру та у групі порівняння ($M \pm \sigma$)

Показники	Хворі на подагру (n=151)	Група контролю (n=31)
СК в сироватці крові, мкмоль/л	$477,2 \pm 120,5$	$306,5 \pm 46,7^*$
Добова екскреція СК, мкмоль/л	$2868,4 \pm 1012,4$	$3014,9 \pm 608,8$
Кліренс СК, мл/хв	$6,4 \pm 3,2$	$9,9 \pm 1,2^*$
Фракційна екскреція СК, %	$6,2 \pm 3,7$	$8,5 \pm 1,1^*$
Креатинін, мкмоль/л	$100,2 \pm 25,8$	$74,6 \pm 8,5^*$
Кліренс креатиніну, мл/хв	$109,3 \pm 25,1$	$118,3 \pm 11,0^*$

Примітка: * – достовірні відмінності стосовно контрольної групи ($p < 0,05$)

Проаналізовано кліренс та фракційну екскрецію СК у хворих на подагру в залежності від наявності тофусів (рис. 1, 2).

Аналіз кліренсу СК (рис. 1) засвідчив достовірні відмінності між групами хворих на подагру з наявністю або відсутністю тофусів та контрольною групою. У хворих на подагру з наявністю тофусів медіана та інтервал $[P_{25}; P_{75}]$ для кліренсу СК відповідали діапазону 4,7 (3,2; 5,9), у хворих на подагру без тофусів – 5,9 (4,6; 9,0), у практично здорових осіб – 9,9 (9,2; 10,6).

Результати процентиального розподілу фракційної екскреції СК показали також достовірні відмінності між групами хворих та контрольною групою (рис. 2). Так, у хворих на подагру з наявністю тофусів фракційна екскреція виявилася найнижчою і становила 4,6 (3,4; 5,7), тоді як у хворих без тофусів вона виявилася дещо вищою 5,7 (3,9; 8,5) (достовірні відмінності між групами хворих $p < 0,05$). Найвищий показник фракційної екскреції був зафіксований у осіб контрольної групи – 8,6 (7,7; 9,3).

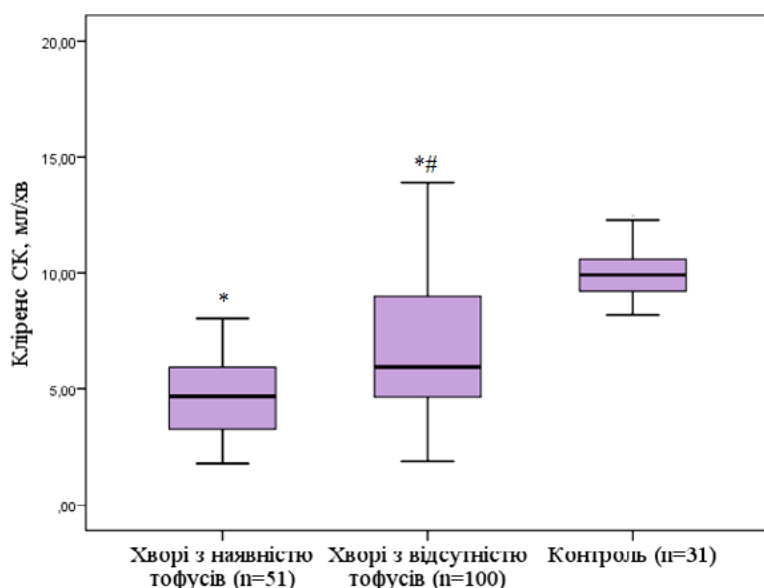


Рис. 1. Кліренс СК у практично здорових осіб та хворих на подагру залежно від наявності тофусів. Примітка. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана: * – $p < 0,05$ відносно контрольної групи; # – $p < 0,05$ відносно групи хворих з наявністю тофусів

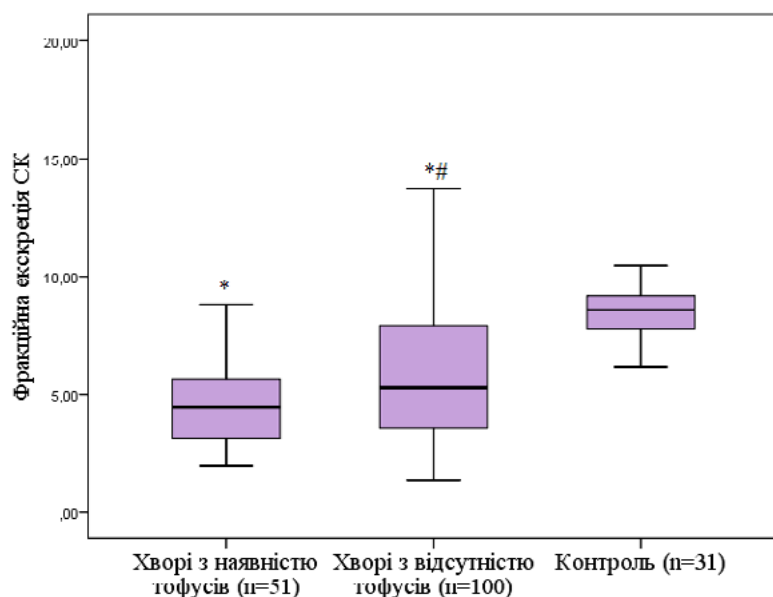


Рис. 2. Фракційна екскреція СК у осіб контрольної групи та у хворих на подагру залежно від наявності тофусів. Примітка. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана: * – $p < 0,05$ відносно контрольної групи; # – $p < 0,05$ відносно групи хворих з наявністю тофусів

Результати дослідження адипокінового профілю засвідчили, що у хворих на подагру спостерігалось підвищення рівня лептину з одночасним зниженням рівня адипонектину в крові. Рівень лептину у хворих на подагру коливався в межах від 1,58 до 19,22 нг/мл і за середніми величинами був вищим в 2,2 рази, ніж в групі порівняння. Дослідження базального рівня адипонектину в сироватці крові практично здорових чоловіків та чоловіків, хво-

рих на подагру, також показало суттєві відмінності у метрологічних параметрах цього адипокіну. Так, у хворих рівень адипонектину виявився в межах від 0,6 до 8,29 мкг/мл та за середніми величинами був у 2,51 рази нижчим, ніж у осіб контрольної групи. Розрахунок інтегрального показника дисадипокінемії (Ig A/Л) засвідчив, що у хворих на подагру має місце значне зниження цього показника – до $2,7 \pm 0,5$, тоді як у практично здорових осіб його значення було на рівні $3,4 \pm 0,1$.

Для оцінки зв'язку адипокінового профілю з обміном сечової кислоти провели розподіл всередині групи хворих за процентилем залежно від рівня лептину, адипонектину та їх співвідношення Ig A/Л. За рівнем лептину (табл. 3) виділили три групи: перша група (n=36) з рівнем лептину $< 3,4$ нг/мл, [$<P_{25}$], друга група (n=73) з рівнем лептину від 3,4 до 7,4 нг/мл [P_{25} – P_{75}] та третя група (n=42) з рівнем лептину вище 7,4 нг/мл, [$>P_{75}$]. Виявилось, що підвищення вмісту лептину в сироватці крові супроводжувалось зростанням рівня СК в крові та зменшенням екскреції СК з сечею за добу. Так, у хворих з рівнем лептину вище 7,4 нг/мл, [$>P_{75}$] рівень СК в сироватці крові був $556,2 \pm 113,8$ мкмоль, а екскреція СК за добу становила $2514,9 \pm 832,5$ мкмоль/л, тоді як у хворих з низьким рівнем лептину $< 3,4$; [$<P_{25}$] СК сироватки крові була на рівні $418,2 \pm 118,3$ мкмоль/л, а екскреція СК сечі за добу складала $3143,3 \pm 1216,9$ мкмоль/л. З підвищенням рівня лептину спостерігалось зниження кліренсу СК та фракційної екскреції СК. У хворих з рівнем лептину вище 7,4 нг/мл, [$>P_{75}$] кліренс СК та фракційна екскреція були достовірно нижчими, ніж у хворих із рівнем лептину $< 7,4$ нг/мл.

Аналогічним чином розподілили хворих за рівнем адипонектину (табл. 4): першу групу склали хворі (n=34) з рівнем адипонектину менше 2,0 мкг/мл [$<P_{25}$], другу (n=81) – з рівнем адипонектину від 2,0 до 4,3 мкг/мл [P_{25} – P_{75}] і третю (n=36) – з рівнем адипонектину вище 4,3 мкг/мл [$>P_{75}$]. З'ясувалось, що зі зростанням вмісту адипонектину в крові спостерігалось зниження рівня урикемії, зростання урикозурії, підвищення кліренсу та фракційної екскреції СК. Зокрема, у хворих з низьким рівнем адипонектину, менше 2,0 мкг/мл [$<P_{25}$], рівень СК в крові становив $558,6 \pm 109,1$ мкмоль/л, добова екскреція СК складала $2628,6 \pm 921,4$ мкмоль/л, кліренс СК був на рівні $4,9 \pm 2,2$ мл/хв, а фракційна екскреція – $4,8 \pm 2,2$ %, тоді як у хворих з рівнем адипонектину більше 4,3 мкг/мл [$>P_{75}$] дані показники статистично відрізнялись і

були, відповідно, $416,8 \pm 102,2$ мкмоль/л, $3292,2 \pm 1142$ мкмоль/л, $8,1 \pm 3,8$ мл/хв та $7,6 \pm 4,3$ %.

Таблиця 3

Показники пуринового обміну у хворих на подагру залежно від рівня лептину

Показники	Лептин, нг/мл		
	<3,4; [<P ₂₅] n=36	3,4–7,4; [P ₂₅ –P ₇₅] n=73	>7,4; [>P ₇₅] n=42
СК в крові, мкмоль/л	418,2±118,3	460,9±101,9*	556,2±113,8**
Добова екскреція СК, мкмоль/л	3143,3±1216,9	2936,2±951,5	2514,9±832,5**
Кліренс СК, мл/хв	7,8±3,7	6,7±3,0	4,8±2,4**
Фракційна екскреція СК, %	7,65±4,8	6,4±3,4	4,8±2,2**

Примітка: * – достовірні відмінності стосовно <P₂₅ порівняно із P₂₅–P₇₅, p<0,05; # – достовірні відмінності стосовно P₂₅–P₇₅ порівняно із >P₇₅, p<0,05

Таблиця 4

Показники пуринового обміну у хворих на подагру залежно від рівня адипонектину

Показники	Адипонектин, мкг/мл		
	<2,0; [<P ₂₅] n=34	2,0–4,3; [P ₂₅ –P ₇₅] n=81	>4,3; [>P ₇₅] n=36
СК в крові, мкмоль/л	558,6±109,1	469,9±114,9*	416,8±102,2**
Добова екскреція СК, мкмоль/л	2628,6±921,4	2780,7±158,0	3292,2±1142**
Кліренс СК, мл/хв	4,9±2,2	6,4±2,9*	8,1±3,8**
Фракційна екскреція СК, %	4,8±2,2	6,2±3,7*	7,6±4,3*

Примітка: * – достовірні відмінності стосовно <P₂₅ порівняно із P₂₅–P₇₅, p<0,05; # – достовірні відмінності стосовно P₂₅–P₇₅ порівняно із >P₇₅, p<0,05

Аналіз вказаних показників залежно від процентильного розподілу за логарифмованим співвідношенням А/Л (табл. 5) показав, що у осіб з вираженою дисадипокінемією <2,34 [<P₂₅] спостерігалось збільшення рівня СК в крові, зменшення добової екскреції СК, зниження кліренсу СК та фракційної екскреції, тоді як у осіб, у яких показник Іg А/Л був більший ніж 3,1 [>P₇₅] виявлялись зниження СК, зі збільшенням добової екскреції СК, кліренсу та фракційної екскреції.

Таблиця 5

Показники пуринового обміну у хворих на подагру залежно від показника Іg А/Л

Показники	Іg А/Л		
	<2,34; [<P ₂₅] n=37	2,34–3,1; [P ₂₅ –P ₇₅] n=76	>3,1; [>P ₇₅] n=38
СК в крові, мкмоль/л	552,1±127,1	476,2±105,5*	406,4±98,98**
Добова екскреція СК, мкмоль/л	2521,5±696,2	2831,5±936,9	3279,8±1267,6**
Кліренс СК, мл/хв	4,9±2,7	6,3±2,7*	8,2±3,9**
Фракційна екскреція СК, %	4,8±2,4	6,2±3,5*	7,7±4,5*

Примітка: * – достовірні відмінності стосовно <P₂₅ порівняно із P₂₅–P₇₅, p<0,05; # – достовірні відмінності стосовно P₂₅–P₇₅ порівняно із >P₇₅, p<0,05

Аналіз кореляційного зв'язку між показниками метаболізму СК та адипокіновим профілем (табл. 6) підтвердив закономірності, виявлені під час процентильного аналізу. Виявилось, що у хворих на подагру показники пуринового обміну більш тісно асоціюються з інтегральним показником дисадипокінемії, ніж з абсолютними рівнями лептину та адипонектину в сироватці крові. Між рівнем лептину та СК сироватки крові наявний прямиий кореляційний зв'язок (r=0,39; p<0,001), в той час як між показниками добової екскреції СК, кліренсом СК, фракційною екскрецією СК та рівнем лептину спостерігався обернений кореляційний зв'язок (r=-0,20, r=-0,29, r=-0,24; p<0,001). Рівень адипонектину та Іg А/Л з СК в сироватці крові мали обернений зв'язок (r=-0,39, r=-0,44; p<0,001), тоді як між рівнем адипонектину, співвідношенням Іg А/Л та добовою екскрецією, кліренсом та фракційною екскрецією СК встановлені прямі асоціативні зв'язки (r=0,25, r=0,34, r=0,28 та r=0,24, r=0,37, r=0,32; p<0,001).

Таблиця 6

Зв'язок між показниками обміну СК та адипокіновим профілем

Показники	R			
	СК в крові, мкмоль/л	Добова екскреція СК, мкмоль/л	Кліренс СК, мл/хв	Фракційна екскреція
Лептин, нг/мл	0,39*	-0,20*	-0,29*	-0,24*
Адипонектин, мкг/мл	-0,39*	0,25*	0,34*	0,28*
Іg А/Л	-0,44*	0,24*	0,37*	0,32*

Примітка: * – p<0,05

6. Обговорення результатів дослідження

Наші дослідження підтвердили відомі дані, що у хворих на подагру має місце значне підвищення рівня СК в крові, нижчий кліренс СК та низька фракційна екскреція в порівнянні з контрольною групою. За даними літератури, зменшення ниркового кліренсу СК є одним з важливих чинників гіперурикемії приблизно у 90 % хворих на подагру [9]. Отримані дані вказують на підвищення реабсорбції СК і, як наслідок, зростання рівня урикемії. Серед хворих на подагру порушення метаболізму пуринів були найбільш виразними у пацієнтів з наявністю тофусів.

У хворих на подагру виявився вищий рівень лептину, нижчий рівень адипонектину та менший показник Іг А/Л порівняно з практично здоровими особами, що свідчить про значний дисбаланс адипоцитокінів у хворих на подагру. Отримані дані збігаються з такими, отриманими іншими дослідниками [10].

З'ясувалось, що у осіб з вираженою дисадипокінемією <2,34 спостерігались вищі значення гіперурикемії, значно нижча екскреція СК з сечею, зниження кліренсу та фракційної екскреції СК, тоді

як у осіб, у яких показник Іг А/Л був більший ніж 3,1 виявлялись нижчі значення урикемії, зі збільшенням урикозурії, кліренсу та фракційної екскреції СК. Наявність асоціації між рівнем лептину та рівнем СК сироватки крові узгоджується з даними, отриманими французькими науковцями у дослідженні Stanislas Family Study у хворих з метаболічним синдромом [11]. Авторами був виявлений негативний асоціативний зв'язок між рівнем СК сироватки крові та співвідношенням А/Л, що також узгоджується з отриманими нами даними.

7. Висновки

1. У хворих на подагру відмічається зростання рівня СК сироватки крові зі зниженням кліренсу СК та зниженням фракційної екскреції.

2. Встановлено наявність зв'язку між показниками адипокінового профілю та показниками обміну СК. Найтісніший зв'язок встановлено між інтегральним показником дисадипокінемії Іг А/Л та показниками пуринового обміну, що може свідчити про можливий вплив дисадипокінемії на розвиток гіперурикемії та подагри.

Література

1. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study / Kuo C.-F. et. al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014. Vol. 74, Issue 4. P. 661–667. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463
2. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: a nationwide population-based study / Trifiro G. et. al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011. Vol. 72, Issue 5. P. 694–700. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201254
3. Zhu Y., Pandya B. J., Choi H. K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 // *Arthritis & Rheumatism*. 2011. Vol. 63, Issue 10. P. 3136–3141. doi: 10.1002/art.30520
4. Association of the leptin-to-adiponectin ratio with metabolic syndrome in a sub-Saharan African population / Ayina C. N. A. et. al. // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017. Vol. 9, Issue 1. doi: 10.1186/s13098-017-0265-6
5. Leptin Might be a Regulator of Serum Uric Acid Concentrations in Humans / Bedir A. et. al. // *Japanese Heart Journal*. 2003. Vol. 44, Issue 4. P. 527–536. doi: 10.1536/jhj.44.527
6. 2015 Gout Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative / Neogi T. et. al. // *Arthritis & Rheumatology*. 2015. Vol. 67, Issue 10. P. 2557–2568. doi: 10.1002/art.39254
7. The reliability of different formulae to predict creatinine clearance / Verhave J. C. et. al. // *Journal of Internal Medicine*. 2003. Vol. 253, Issue 5. P. 563–573. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01141.x
8. Effects of renal function on pharmacokinetics and pharmacodynamics of lesinurad in adult volunteers / Gillen M. et. al. // *Drug Design, Development and Therapy*. 2016. Vol. 10. P. 3555–3562. doi: 10.2147/dddt.s119944
9. Liu S., Perez-Ruiz F., Miner J. N. Patients with gout differ from healthy subjects in renal response to changes in serum uric acid // *Joint Bone Spine*. 2017. Vol. 84, Issue 2. P. 183–188. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.04.007
10. Kotani K., Sakane N. Leptin:Adiponectin Ratio and Metabolic Syndrome in the General Japanese Population // *The Korean Journal of Laboratory Medicine*. 2011. Vol. 31, Issue 3. P. 162–166. doi: 10.3343/kjlm.2011.31.3.162
11. Sex-dependent Associations of Leptin With Metabolic Syndrome-related Variables: The Stanislas Study / Samara A. et. al. // *Obesity*. 2010. Vol. 18, Issue 1. P. 196–201. doi: 10.1038/oby.2009.156

Дата надходження рукопису 22.02.2018

Орлова Інна Вікторівна, аспірант, кафедра внутрішньої медицини № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018
E-mail: orlovainna17@gmail.com

Станіславчук Микола Адамович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра внутрішньої медицини № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018
E-mail: mstanislav53@yahoo.com