

КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ФЕБУКСОСТАТА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ И ПОДАГРОЙ

Подагра — воспалительное заболевание суставов, широко распространенное среди пациентов в возрасте старше 40 лет. Основным фактором риска развития подагры является гиперурикемия, которая определяется как уровень мочевой кислоты в сыворотке крови $>6,8$ мг/дл и является ключевым признаком развития подагры. При этом у пациентов с подагрой часто отмечается развитие сопутствующей патологии, такой как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и хронические заболевания почек [1].

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, является ли гиперурикемия причиной или следствием этих сопутствующих заболеваний? Ряд проспективных эпидемиологических исследований демонстрируют значительное повышение риска развития инфаркта миокарда, инсульта и гипертонии (после учета традиционных факторов сердечно-сосудистого риска) у лиц с гиперурикемией [2–4]. Так, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний возрастает на 12% при повышении уровня мочевой кислоты на каждый 1 мг/дл [4].

Для контроля за гиперурикемией применяют уратснижающую терапию. Сегодня наиболее распространенным методом лекарственной уратснижающей терапии является применение ингибиторов ксантиноксидазы, которые снижают уровень продукции мочевой кислоты. Механизм действия уратснижающих препаратов связан со снижением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови путем ингибирования ксантиноксидазы.

В течение нескольких десятилетий основным представителем этого класса препаратов, доступным врачам, был аллопуринол. В 2009 г. в США одобрен инновационный препарат фебуксостат, не уступающий по эффективности аллопуринолу и открывающий новые возможности в лечении подагры у пациентов, которым не подошла терапия с применением аллопуринола [5]. В Украине фебуксостат зарегистрирован в 2014 г. под торговым названием Аденирик®. По сравнению с аллопуринолом применение фебуксостата имеет определенные преимущества у пациентов с легкой и умеренной почечной дисфункцией [6, 7]. Так, в отличие от аллопуринола, при применении фебуксостата у лиц с нарушенной функцией почек нет необходимости подбирать дозу лекарственного средства [8]. Еще одним аргументом в пользу фебуксостата является то, что он ингибирует данный фермент благодаря образованию высокоаффинных крепких связей, а аллопуринол связывается значительно слабее и только с одной формой фермента [9, 10].

Гиперурикемия и подагра связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время активно изучается, как уратснижающая терапия гиперурикемии ингибиторами ксантиноксидазы (такими как аллопуринол и фебуксостат) влияет на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Так, в ходе проспективного открытого пилотного исследования показано, что фебуксостат подавляет ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и улучшает функцию почек у пациентов с гиперурикемией и артериальной гипертензией, что, вероятно, может привести к предотвращению развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний [12]. В другом исследовании установлено, что фебуксостат положительно влияет на изменения систолического давления у пациентов с артериальной гипертензией и способствует снижению потребления ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы этими больными [13]. В другом исследовании показано, что фебуксостат статистически достоверно снижает систолическое давление у пациентов после оперативного вмешательства в связи с заболеваниями сердца, в отличие от аллопуринола. Кроме того, фебуксостат обладает нефропротекторным эффектом и антиатерогенной активностью [14].

Таким образом, применение фебуксостата может отсрочить прогрессирование почечной недостаточности у взрослых пациентов с гиперурикемией на фоне повышенного артериального давления [13]. Кроме того, ингибиторы ксантиноксидазы положительно влияют на эндотелиальную функцию, снижают выраженность оксидативного стресса, улучшают сердечную функцию, гемодинамику и уменьшают выраженность воспалительных процессов [15].

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И ИНФАРКТ МИОКАРДА

Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда являются распространенными заболеваниями как в общей популяции, так и среди пациентов с гиперурикемией и подагрой. Поэтому ученые уделяют большое внимание изучению влияния уратснижающих препаратов на кардиоваскулярные риски и течение указанных заболеваний на фоне уратснижающей терапии.

Ишемия/реперфузия миокарда — процессы, наблюдаемые при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда, которые приводят к нарушению обмена веществ и структурным повреждениям при реперфузии после ишемии миокарда [16]. Поражение миокарда снижает эффективность та-

ких методов лечения, как тромболитическая терапия, перкутанное коронарное вмешательство и коронарное шунтирование [17]. Таким образом, уменьшение выраженности ишемии и вызванного реперфузией повреждения миокарда является клинической необходимостью. Повышение уровня продукции активных форм кислорода (АФК) является одним из ключевых событий в ходе ишемии/реперфузии миокарда [18]. Чрезмерная продукция АФК обуславливает нарушение в работе митохондрий, включая снижение митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$), и приводит к широкому спектру негативных последствий, в том числе — апоптозу [19]. Следовательно, ингибирование продукции АФК и защита митохондрий от окислительного повреждения может быть эффективной стратегией для восстановления поврежденного миокарда после ишемии/реперфузии. Ксантиноксидаза участвует в генерации $O_2^{\cdot-}$ в ответ на гипоксию. Во время реперфузии ксантиноксидаза также является важным источником АФК [20]. Известно, что фебуксостат, непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы, благоприятно влияет на состояние почек, поврежденных вследствие ишемии/реперфузии [21]. Это открытие позволило ученым предположить, что фебуксостат снижает выраженность окислительного стресса и угнетает процесс апоптоза. В этой связи S. Wang и соавторы в эксперименте на животных, а также *in vitro* изучали влияние фебуксостата на выраженность повреждений миокарда, индуцированных ишемией/реперфузией, с целью выяснить, оказывает ли фебуксостат кардиопротекторный эффект, а также раскрыть механизмы указанного защитного действия [22].

В данном эксперименте использовали модель ишемии/реперфузии посредством наложения лигатуры на левую переднюю нисходящую коронарную артерию, а также модель гипоксии/реоксигенации *in vitro* с использованием крысиных неонатальных кардиомиоцитов (КННК). Затем мыши были рандомизированы на 5 групп:

- 1-я группа: проведена имитация операции по наложению лигатуры, данная группа использовалась в качестве контроля;
- 2-я группа: проведена операция по наложению лигатуры, а также вводили носитель (0,5 мл 0,5% метилцеллюлозы);
- 3-я группа: проведена операция по наложению лигатуры, а также вводили фебуксостат (5 мг/кг массы тела) в 0,5% растворе метилцеллюлозы;
- 4-я группа: проведена операция по наложению лигатуры, а также вводили аллопуринол (30 мг/кг) в 0,5% растворе метилцеллюлозы;
- 5-я группа: проведена имитация операции по наложению лигатуры, а также вводили фебуксостат.

Сердечная функция, объем зоны инфаркта миокарда, уровень в сыворотке крови креатинкиназы (КК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и апоптотический индекс миокарда (АИ) были измере-

ны с целью определения влияния фебуксостата на повреждение миокарда вследствие ишемии/реперфузии.

ВЛИЯНИЕ ФЕБУКСОСТАТА, НАБЛЮДАЮЩЕЕСЯ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА *IN VIVO*

В ходе исследования изучено влияние применения фебуксостата на размер зоны инфаркта и некроза у мышей [22]. Согласно результатам исследования, по сравнению с группой контроля индукция развития ишемии/реперфузии вызывала статистически достоверное увеличение соотношения площади инфаркта к площади в зоне риска (INF/AAR) и соотношения площади инфаркта к площади левого желудочка (INF/LV): INF/AAR $38,3 \pm 3,8$ против 0; INF/LV $20,5 \pm 2,4$ против 0 соответственно; $p < 0,01$. При этом размер инфаркта в группах получавших фебуксостат или аллопуринол был статистически достоверно ниже, чем в группе ишемии/реперфузии ($p < 0,01$). Не отмечено различий по показателю отношения площади в зоне риска к площади левого желудочка (AAR/LV) между группами. Различия между группой контроля и группой фебуксостата по данному показателю не было статистически достоверным ($p > 0,05$).

Также изучен эффект фебуксостата на уровень активности КК и ЛДГ в сыворотке крови. Так, согласно полученным результатам, в группе с ишемией/реперфузией активность КК и ЛДГ повысилась по сравнению с данными показателями в группе контроля ($p < 0,01$). При этом терапия фебуксостатом эффективно предупредила повышение активности данных ферментов по сравнению с группой с ишемией/реперфузией (КК: $121,9 \pm 16,6$ против $196,3 \pm 15,3$ мЕд/мл; ЛДГ: $765,5 \pm 166,1$ против $1549,8 \pm 365,8$ мЕд/мл соответственно; $p < 0,01$), аналогично лечению с применением аллопуринола (КК: $138,2 \pm 7,18$ против $196,3 \pm 15,3$ мЕд/мл; ЛДГ: $1005,9 \pm 53,1$ против $1549,8 \pm 365,8$ мЕд/мл соответственно; $p < 0,01$). При этом в группе фебуксостата активность указанных ферментов была существенно ниже по сравнению с группой аллопуринола ($p < 0,05$). При этом не отмечено статистически достоверных различий между группой контроля и группой фебуксостата ($p > 0,05$).

Апоптоз является основным механизмом гибели клеток после повреждения вследствие ишемии/реперфузии [23]. TUNEL-анализ (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick and labeling, TUNEL) и измерение активности каспаз использованы для оценки уровня апоптоза. В группе ишемии/реперфузии АИ был выше по сравнению с группой контроля ($34,9 \pm 2,6$ против $4,5 \pm 0,9\%$; $p < 0,01$). При этом терапия с применением фебуксостата или аллопуринола эффективно снижала интенсивность апоптотических процессов, о чем свидетельствовало снижение АИ ($26,9 \pm 3,7$ против $34,9 \pm 2,6\%$; $29,4 \pm 1,9$ против $34,9 \pm 2,6\%$ соответственно; $p < 0,01$). Также отмечено, что АИ статистически достоверно ниже в группе фебуксостата по сравне-

нию с группой аллопуринола ($p < 0,01$). Активность каспазы-3 и -9 в клетках миокарда повышалась при ишемии/реперфузии по сравнению с таковой в группе контроля (каспаза-3: $2,9 \pm 0,2$ против 1; каспаза-9: $3,5 \pm 0,4$ против 1 соответственно; $p < 0,01$). Активность каспаз-3 и -9 в группах предварительно получавших фебуксостат или аллопуринол была статистически достоверно ниже, чем в группе с ишемией/реперфузией ($p < 0,01$). При этом активность каспаз в группе фебуксостата была статистически достоверно ниже по сравнению с группой аллопуринола (каспаза-3: $2,1 \pm 0,2$ против $2,5 \pm 0,2$; каспаза-9: $2,2 \pm 0,1$ против $2,9 \pm 0,2$ соответственно; $p < 0,01$). Кроме того, не было статистически достоверного различия между группой фебуксостата и группой контроля ($p > 0,05$).

ВЛИЯНИЕ ФЕБУКСОСТАТА НА СЕРДЕЧНУЮ ФУНКЦИЮ

Влияние фебуксостата на сердечную функцию после ишемии/реперфузии определяли с использованием эхокардиограммы, которую проводили через 1 нед терапии. Индуцированное ишемией/реперфузией сокращение сердечной функции статистически достоверно восстановлено благодаря предварительной терапии с применением фебуксостата и аллопуринола ($p < 0,01$).

ВЛИЯНИЕ ФЕБУКСОСТАТА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ТКАНЕЙ, СВЯЗАННОМ С ГИПОКСИЕЙ/РЕПЕРФУЗИЕЙ, В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК КННК

По сравнению с контрольной группой жизнеспособность клеток в условиях гипоксии была статистически достоверно снижена по сравнению с группой контроля ($65,5 \pm 1,3$ против 100%; $p < 0,01$). Предварительная обработка клеток фебуксостатом или аллопуринолом позволяла статистически достоверно снизить негативное воздействие гипоксии на клетки по сравнению с клетками в условиях гипоксии ($80,0 \pm 2,7$ против $65,5 \pm 1,3$; $77,6 \pm 2,3$ против $65,5 \pm 1,3$ соответственно; $p < 0,01$). Так, фебуксостат 10 мкМ восстанавливает выживаемость клеток до $96,8 \pm 1,4\%$.

Активность ЛДГ измеряли для оценки интенсивности повреждения кардиомиоцитов после реоксигенации. Активность ЛДГ в клетках после гипоксии/реперфузии существенно повысилась по сравнению с контрольной группой ($36,2 \pm 0,3$ против $13,3 \pm 1,0$; $p < 0,01$). Тем не менее, применение фебуксостата или аллопуринола статистически достоверно предупреждает повышение активности данного фермента по сравнению с клетками после гипоксии/реперфузии ($28,5 \pm 1,0$ против $36,2 \pm 0,3$; $31,8 \pm 1,3$ против $36,2 \pm 0,3$ соответственно; $p < 0,01$). В группе клеток после гипоксии/реперфузии, обработанных фебуксостатом, активность ЛДГ была существенно ниже, чем аналогичный показатель для клеток после гипоксии/реперфузии, обработанных аллопуринолом ($p < 0,01$). Там не менее, не отме-

чено статистически достоверных различий между группой контроля и группой клеток, обработанных фебуксостатом ($p > 0,05$).

Антиапоптозный эффект фебуксостата продемонстрирован с помощью анализа TUNEL. По сравнению с контролем наблюдалось значительное увеличение доли апоптотических клеток в группе гипоксии/реперфузии ($54,6 \pm 3,8$ против $9,9 \pm 0,3$; $p < 0,01$). Тем не менее, применение фебуксостата и аллопуринола позволяло подавить гипоксия-/реперфузия-индуцированное повреждение КННК-клеток ($38,2 \pm 2,3$ против $54,6 \pm 3,8$; $45,7 \pm 5,4$ соответственно; $p < 0,01$). Применение фебуксостата 10 мкМ статистически достоверно более эффективно снижает АИ по сравнению с аллопуринолом ($p < 0,01$).

ФЕБУКСОСТАТ И ЦЕЛОСТНОСТЬ МИТОХОНДРИЙ

Митохондрии мышей контрольной группы были нормальными с ненарушенной системой крист. Повреждения, индуцированные ишемией/реперфузией, приводили к набуханию митохондрий и потере крист. Примечательно, что в группе фебуксостата внешняя митохондриальная мембрана была не повреждена и имела нормальную структурную организацию. Предварительное применение фебуксостата также уменьшало выраженность набухания митохондрий. По сравнению с контрольной группой структура митохондрий группы фебуксостата существенно не изменилась. Средняя площадь митохондрий в группе, подвергшейся ишемии/реперфузии, статистически достоверно увеличилась по сравнению с контрольной группой ($0,40 \pm 0,02$ против $0,27 \pm 0,03$ μm^2 ; $p < 0,01$). Однако в группе, предварительно получавшей фебуксостат, увеличение площади было статистически достоверно меньше ($0,32 \pm 0,02$ против $0,40 \pm 0,02$ μm^2 ; $p < 0,01$). Не отмечено статистически достоверных различий между группой контроля и группой фебуксостата ($p > 0,05$).

ВЛИЯНИЕ ФЕБУКСОСТАТА НА ПРОДУКЦИЮ АФК И $\Delta\psi\text{m}$

Уровень продукции АФК оценивали с использованием красителя DCFH-DA. Гипоксия/реперфузия приводила к усилению продукции АФК, а применение фебуксостата — к уменьшению ($2,6 \pm 0,5$ против $6,2 \pm 0,4$; $p < 0,01$).

$\Delta\psi\text{m}$ оценивали с целью изучения митохондриальной функции. Он был значительно снижен в клетках, подверженных гипоксии/реперфузии. Однако обработка клеток фебуксостатом позволяла восстановить $\Delta\psi\text{m}$ по сравнению с клетками, подверженными гипоксии/реперфузии ($0,7 \pm 0,1$ против $0,2 \pm 0,02$; $p < 0,01$).

ВЛИЯНИЕ ФЕБУКСОСТАТА НА СИСТЕМУ ЦИТОХРОМА C

Гипоксия/реперфузия способствовала статистически достоверному увеличению выхода цитохрома C в цитоплазму по сравнению с группой кон-

троля. Применение фебуксостата способствовало снижению уровня выхода цитохрома С из митохондрий ($p < 0,01$).

ВЛИЯНИЕ ФЕБУКСОСТАТА НА УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ, СВЯЗАННЫЕ С АПОПТОЗОМ БЕЛКОВ

После гипоксии/реперфузии экспрессия антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-XL резко снижается, а экспрессия проапоптотических белков Bax и Bak — повышается, что приводит к снижению соотношения Bcl-2/Bax. После применения фебуксостата экспрессия антиапоптотических белков усиливается, в то время как уровень проапоптотических белков снижается.

Таким образом, применение фебуксостата помогает уменьшить выраженность поврежденных миокарда в эксперименте с использованием модели ишемии/реперфузии, а также уменьшить повреждения от гипоксии/реперфузии в культуре клеток. Кроме того, применение фебуксостата позволяет снизить продукцию АФК с последующим ингибированием апоптоза. Механизмы этого действия фебуксостата, вероятно, связаны с инактивацией митохондриезависимого пути апоптоза. Важно отметить, что эффект фебуксостата в контексте предупреждения развития поврежденных миокарда после ишемии/реперфузии превосходит таковой аллопуринола. Это может быть связано с более высокой биологической доступностью и более мощным ингибирующим действием относительно ксантиноксидазы, характерным для фебуксостата. Кроме того, фебуксостат характеризуется более благоприятным профилем безопасности по сравнению с аллопуринолом.

Продукция АФК — ключевой механизм развития повреждений, связанных с ишемией/реперфузией [24]. Во время реперфузии ксантиноксидаза является одним из основных источников АФК. Ингибирование аллопуринолом ксантиноксидазы модулирует продукцию АФК и перегрузку клеток внутриклеточным Ca^{2+} при гипоксии/реперфузии в культуре клеток [25]. В эксперименте на животных показано, что применение аллопуринола уменьшает область повреждений при инфаркте миокарда после ишемии/реперфузии [26]. В свою очередь, фебуксостат, новый ингибитор ксантиноксидазы, помогает справиться с излишним давлением в левом желудочке [27] и защищает почки от повреждений, связанных с ишемией/реперфузией [21], с помощью снижения уровня продукции АФК. Кроме уменьшения продукции АФК, применение фебуксостата позволяет снизить интенсивность апоптоза, повысив выживаемость клеток. Защитные механизмы фебуксостата в отношении клеток миокарда, вероятно, обусловлены снижением продукции АФК и защитой митохондрий от повреждения [28]. Так, при применении фебуксостата ингибируется митохондриальный путь апоптоза.

В свою очередь, гипоксия изменяет митохондриальную структуру, вызывая изменения в про-

ницаемости [29], что приводит к функциональным нарушениям в работе митохондрий, в том числе уменьшению $\Delta\Psi_m$, высвобождению цитохрома С в цитоплазму [30] и набуханию митохондрий [31]. Цитохром С активирует каспазы, следствием чего является апоптоз [32, 33]. В этом случае применение фебуксостата позволяет восстановить пониженный вследствие воздействия гипоксии/реперфузии $\Delta\Psi_m$ до нормального уровня. Эти данные свидетельствуют о том, что кардиопротекторная функция фебуксостата осуществляется в том числе путем ингибирования митохондриального апоптоза.

Наряду с этим фебуксостат препятствует развитию апоптоза благодаря другому механизму, опосредованному семейством белков Bcl-2. Некоторые процессы, протекающие в митохондриях, модулируются Bcl-2, в том числе влияющие на структуру митохондрий и апоптоз [34, 35]. Bcl-XL и Bcl-2 — антиапоптотические белки, которые поддерживают целостность внешней митохондриальной мембраны, предотвращая высвобождение цитохрома С из митохондрий. При этом некоторые проапоптотические белки, такие как Bax и Bak, вызывают повреждение митохондрий, что приводит к гибели клеток [36]. Показано, что применение фебуксостата наряду с повышением уровня экспрессии Bcl-XL и Bcl-2 (антиапоптотических белков) позволяет значительно снизить уровень экспрессии проапоптотических белков (Bax и Bak), индуцированную гипоксией/реперфузией. Эти результаты еще раз подтверждают, что применение фебуксостата препятствует развитию гипоксия-/реперфузия-индуцированного апоптоза через митохондриальный путь, и доказывают его антиапоптотическую роль.

Таким образом, фебуксостат обладает кардиопротекторным эффектом при повреждениях миокарда, вызванном ишемией/реперфузией за счет уменьшения генерации активных форм кислорода и интенсивности апоптоза, активированного через митохондриальный путь. Благодаря этому применение фебуксостата у пациентов с гиперурикемией является клинически обоснованным при повреждениях миокарда.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Borghi C., Rosei E.A., Bardin T. et al.** (2015) Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J. Hypertens*, 33: 1729–1741.
2. **Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M. et al.** (2011) Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 63: 102–110.
3. **Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M. et al.** (2009) Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.*, 61: 885–892.
4. **Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M. et al.** (2010) Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 62: 170–180.
5. **Becker M.A., Schumacher H.R.Jr., Wortmann R.L. et al.** (2005) Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N. Engl. J. Med.*, 353: 2450–2461.

6. **Bruce S.P.** (2006) Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout. *Ann. Pharmacother.*, 40: 2187–2194.
7. **Edwards N.L.** (2009) Febuxostat: a new treatment for hyperuricemia in gout. *Rheumatology (Oxford)*, 48(Suppl. 2): ii15–ii19.
8. **Becker M.A., Kisicki J., Khosravan R. et al.** (2004) Febuxostat (TMX-67), a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 23: 1111–1116.
9. **Frampton J.E.** (2015). Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricemia in patients with gout. *Drugs*, 75(4): 427–438.
10. **Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л.** (2011) Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры. *Науч.-практ. ревматол.*, 2: 58–65.
11. **Kim S.C., Schneeweiss S., Choudhry N. et al.** (2015) Effects of xanthine oxidase inhibitors on cardiovascular disease in patients with gout: a cohort study. *The American journal of medicine*, 128(6): 653–e7.
12. **Tani S., Nagao K., Hirayama A.** (2015) Effect of Febuxostat, a Xanthine Oxidase Inhibitor, on Cardiovascular Risk in Hyperuricemic Patients with Hypertension: A Prospective, Open-label, Pilot Study. *Clin. Drug. Investig.*, 35(12): 823–831.
13. **Kohagura K., Tana T., Higa A. et al.** (2016) Effects of xanthine oxidase inhibitors on renal function and blood pressure in hypertensive patients with hyperuricemia. *Hypertension Research.*, 39(8): 593–597.
14. **Sezai A., Soma M., Nakata K.I. et al.** (2013) Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients (NU-FLASH Trial). *Circulation Journal*, 77(8): 2043–2049.
15. **Agabiti-Rosei E., Grassi G.** (2013) Beyond gout: uric acid and cardiovascular diseases. *Current medical research and opinion*, 29(3): 33–39.
16. **Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M. et al.** (2012) Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, 298: 229–317.
17. **Gottlieb R.A.** (2011) Cell death pathways in acute ischemia/reperfusion injury. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 16: 233–238.
18. **Windecker S., Bax J.J., Myat A. et al.** (2013) Future treatment strategies in ST-segment elevation myocardial infarction. *Lancet*, 382: 644–657.
19. **Sinha K., Das J., Pal P.B. et al.** (2013) Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis. *Arch. Toxicol.*, 87: 1157–1180.
20. **Li C., Jackson R.M.** (2002) Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *AJP Cell Physiol.*, 282: 227–241.
21. **Tsuda H., Kawada N., Kaimori J. et al.** (2012) Febuxostat suppressed renal ischemia-reperfusion injury via reduced oxidative stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 427: 266–272.
22. **Wang S., Li Y., Song X. et al.** (2015) Febuxostat pretreatment attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via mitochondrial apoptosis. *Journal of translational medicine*, 13(1): 209–220.
23. **Webster K.A.** (2012) Mitochondrial membrane permeabilization and cell death during myocardial infarction: roles of calcium and reactive oxygen species. *Futur. Cardiol.*, 8: 863–884.
24. **Ma S., Zhang Z., Yi F. et al.** (2013) Protective effects of low-frequency magnetic fields on cardiomyocytes from ischemia reperfusion injury via ROS and NO/ONOO–. *Oxidative Med. Cell Longev.*, 1–9.
25. **Kang S., Lim S., Song H. et al.** (2006) Allopurinol modulates reactive oxygen species generation and Ca²⁺ overload in ischemia-reperfused heart and hypoxia-reoxygenated cardiomyocytes. *Eur. J. Pharmacol.*, 535: 212–219.
26. **David E. Chambers** (1985) DAPG: xanthine oxidase as a source of free radical damage in myocardial ischemia. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 17: 145–152.
27. **Xu X., Hu X., Lu Z. et al.** (2008) Xanthine oxidase inhibition with febuxostat attenuates systolic overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. *J. Cardiac. Fail.*, 14: 746–753.
28. **Lee W., Lee S.** (2006) Synergistic protective effect of ischemic preconditioning and allopurinol on ischemia/reperfusion injury in rat liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 349: 1087–1093.
29. **Ong S., Samangouei P., Kalkhoran S.B. et al.** (2015) The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 78: 23–34.
30. **Yu W., Sheng M., Xu R. et al.** (2013) Berberine protects human renal proximal tubular cells from hypoxia/reoxygenation injury via inhibiting endoplasmic reticulum and mitochondrial stress pathways. *J. Transl. Med.*, 11: 24.
31. **Foster K.A., Galeffi F., Gerich F.J. et al.** (2006) Optical and pharmacological tools to investigate the role of mitochondria during oxidative stress and neurodegeneration. *Prog. Neurobiol.*, 79: 136–171.
32. **Galluzzi L., Morselli E., Kepp O. et al.** (2009) Targeting post-mitochondrial effectors of apoptosis for neuroprotection. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Bioenerg.*, 1787: 402–413.
33. **Chiong M., Wang Z.V., Pedrozo Z. et al.** (2011) Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications. *Cell Death Dis.*, 2: e244.
34. **Kawakami M., Inagawa R., Hosokawa T. et al.** (2008) Mechanism of apoptosis induced by copper in PC12 cells. *Food Chem Toxicol.*, 46: 2157–2164.
35. **Anilkumar U., Prehn J.H.M.** (2014) Anti-apoptotic BCL-2 family proteins in acute neural injury. *Front Cell Neurosci.*, 8: 281.
36. **Chien C.Y., Chien C.T., Wang S.S.** (2014) Progressive thermopreconditioning attenuates rat cardiac ischemia/reperfusion injury by mitochondria-mediated antioxidant and antiapoptotic mechanisms. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 148: 705–713.

Евгения Лукьянчук

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Стимуляція блуждаючого нерва значительно уменьшает выраженность симптомов ревматоидного артрита (РА)

Підготувала Анна Антонюк

В клиническом исследовании (публикация в *Трудах Национальной академии наук, США*) установлено, что стимуляция блуждающего нерва при помощи имплантированного биоэлектрического приспособления достоверно уменьшает выраженность симптомов РА. 17 пациентам с активной фазой РА провели хирургическое вмешательство с введением электрического приспособления для стимуляции блуждающего нерва. 84 дня измеряли степень ответа путем регистрации изменений при активации и деактивации стиму-

лятора, используя для оценки шкалу активности заболевания с учетом уровня СРБ (Disease Activity Score 28/C-Reactive Protein) и сложную стандартную шкалу для оценки активности РА с учетом болезненности и отечности сустава, оценки самим пациентом активности заболевания. Установлены ингибция продукции ФНО и достоверное уменьшение выраженности тяжести заболевания у пациентов с РА под воздействием электрической стимуляции блуждающего нерва. Это поможет в разработке новых подходов для лечения пациентов с болезнью Крона, Паркинсона, Альцгеймера.

Northwell Health (2016) Vagus nerve stimulation significantly reduces rheumatoid arthritis symptoms, study.