

Сечова кислота в житті чоловіка ^P

С. В. Кушніренко, Л. М. Савицька, С. О. Ротова, Т. Б. Бевзенко, О. В. Кушніренко, О. Ю. Лисянська
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Сечова кислота (СК) виконує важливі функції в організмі людини, насамперед як антиоксидант, що захищає клітини від пошкоджень, спричинених вільними радикалами. Водночас СК – кінцевий продукт метаболізму пуринів, що містяться в багатьох продуктах харчування та утворюються в організмі природним шляхом. Нормальний вміст цього показника, що також залежить від статі та віку пацієнтів, сприяє стабільній роботі нирок та запобігає накопиченню солей СК у суглобах. Рівень СК у сироватці крові є важливим медичним показником, який може вказувати на наявність певних захворювань, таких як подагра, серцево-судинні захворювання. Надмірне вироблення СК та зниження її виведення через нирки є основними причинами розвитку гіперурикемії.

Відомо, що гіперурикемія є другим за частотою метаболічним захворюванням після цукрового діабету в усьому світі. Загальнонаціональне опитування у США продемонструвало, що рівень поширеності гіперурикемії є значним: 20,0% жінок і 20,2% чоловіків. Нещодавній звіт із Китаю засвідчив, що у 2000–2017 рр. показники поширеності гіперурикемії постійно зростали з 8,5% до 18,4%.

На сьогодні не існує єдиного погляду щодо призначення уратзнижувальної терапії (УЗТ) за наявності критичних значень СК, які асоціюються з додатковими ризиками. Основні відмінності полягають у гендерній різниці щодо порогового значення СК сироватки крові у чоловіків та жінок. Так, у більшості досліджень гіперурикемія визначається при рівні сечової кислоти вище 357 мкмоль/л (6 мг/дл) для жінок та 416,5 мкмоль/л (7 мг/дл) для чоловіків. Відомо, що до факторів, які порушують розщеплення СК, належать надмірна маса тіла, зловживання алкоголем, стреси. Високий рівень СК у крові може скоротити тривалість життя на кілька років, особливо чоловіків.

Значну роль у метаболізмі СК відіграють статеві гормони. Водночас дані щодо впливу чоловічих статевих гормонів на рівень СК не такі однозначні, оскільки результати багатьох досліджень демонструють різні результати щодо взаємозв'язку між рівнем загального тестостерону та рівнем СК. Питання про те, чи може чоловічий гормональний статус незалежно впливати на рівень СК, як у випадку з жіночими статевими гормонами, залишається відкритим.

СК впливає майже на всі основні параметри сперми. Існують суперечливі дані щодо впливу СК на передміхурову залозу (ПЗ). Існує потенційний причинно-наслідковий зв'язок між вищими генетично прогнозованими рівнями СК та підвищеним ризиком розвитку раку ПЗ. Результати досліджень виявили також взаємозв'язок між гіперурикемією та андрогенною алопецією, діабетичною ретинопатією, серцевою недостатністю та іншими нозологіями у чоловіків. Традиційним залишається питання корекції безсимптомної гіперурикемії з огляду різних потенційних уражень органів та систем, рекомендацій провідних ревматологічних Настанов, а також побічних ефектів УЗТ, не дивлячись на обнадійливі дані щодо відсутності клінічно значимого негативного впливу на якість сперми та репродуктивні гормони у чоловіків.

Безсимптомна гіперурикемія асоціюється з безліччю соматичних захворювань, виникненням і прогресуванням хронічної хвороби нирок та з точки зору доказової бази потребує тільки застосування заходів з модифікації способу життя. Консенсус експертів щодо діагностики та лікування пацієнтів з гіперурикемією та високим серцево-судинним ризиком в оновленнях 2023 р. та Австрійське товариство ревматології та реабілітації для пацієнтів із подагрою та гіперурикемією у 2022 р. запропонували рекомендації щодо способу життя та харчування, включно зі споживання вишні (сорт Монморансі), яка може знизити рівень СК.

Модифікація способу життя з певними дієтичними заходами, особливо у чоловіків, – найважливіший і економічно ефективний фактор, який слід використовувати при безсимптомній гіперурикемії та подагрі. Рішуча прихильність до їх впровадження гарантує покращений контроль показників обміну СК, симптомів запалення, зменшення ризику ураження різних органів та систем.

Ключові слова: сечова кислота, безсимптомна гіперурикемія, подагра, моноурат натрію, чоловіки, уратзнижувальна терапія, вишня (сорт Монморансі).

Uric acid in a male's life

S. V. Kushnirenko, L. M. Savytska, S. O. Rotova, T. B. Bevzenko, O. V. Kushnirenko, O. Yu. Lysianska

Uric acid (UA) has important functions in the body, primarily as an antioxidant that protects cells from damage caused by free radicals. Uric acid (UA) is the end product of purine metabolism contained in many foods and formed naturally in the body. The normal level of this indicator, which also depends on the gender and age of patients, contributes to the stable functioning of the kidneys and prevents the accumulation of UA salts in the joints. Serum UA levels are an important medical indicator that may indicate the presence of certain diseases, such as gout and cardiovascular disease. Excessive production of UA and decreased renal excretion are the main causes of hyperuricemia. Excessive production of UA and its decreased renal excretion are the main causes of hyperuricemia.

Notably, hyperuricemia is reported to be the second most common metabolic disease worldwide after diabetes mellitus (DM). In the United States, a nationwide survey showed that the prevalence of hyperuricemia is significant: 20.0% of females and 20.2% of males. A recent report from China showed that the prevalence of hyperuricemia increased steadily from 8.5% to 18.4% from 2000 to 2017.

There is currently no consensus on the critical values of UA that are associated with additional risks and on the values that require mandatory prescription of urate-lowering therapy (ULT). The main differences are, in particular, in the gender difference in the threshold value of UA in blood serum in males and females. The standard value of hyperuricemia in most studies is 357 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) for females and 416.5 $\mu\text{mol/L}$ (7 mg/dL) for males. Factors that impair the breakdown of UA are known to include overweight, alcohol abuse, and stress. High levels of UA in the blood can reduce life expectancy by several years, especially for men.

Sex hormones play a significant role in the metabolism of UA. However, the data on the effect of male sex hormones on the UA level are not as straightforward, as studies have shown varying results regarding the relationship between the total testosterone level and the UA level. The question of whether male hormonal status can independently influence the UA level, as in the case of female sex hormones, remains open.

UA affects almost all major sperm parameters. There are conflicting data on the effect of UA on the prostate gland (PG). There is a potential causal relationship between higher genetically predicted levels of UA and an increased risk of prostate cancer. Studies have also shown a relationship between hyperuricemia and androgenetic alopecia, diabetic retinopathy, heart failure, and other nosologies in males.

The issue of correction of asymptomatic hyperuricemia remains a traditional one, given the various potential organ and system damage, the recommendations of leading rheumatology Guidelines, and the side effects of ULT, despite encouraging data on the absence of clinically significant adverse effects on sperm quality and reproductive hormones in males.

Asymptomatic hyperuricemia is associated with many somatic diseases, the onset and progression of chronic kidney disease, and in terms of the evidence base, requires only the use of lifestyle modification measures. The expert consensus on the diagnosis and treatment of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk in the 2023 update and the Austrian Society of Rheumatology and Rehabilitation for patients with gout and hyperuricemia in 2022 provided nutritional and lifestyle recommendations, including cherries (Montmorency variety), which can lower the UA level.

Lifestyle modification with certain dietary measures, especially in males, may be the most important and cost-effective factor to be used in asymptomatic hyperuricemia and gout. A strong commitment to their implementation guarantees improved control of UA metabolism values, inflammatory symptoms, reduced risk of damage to various organs and systems.

Keywords: uric acid, asymptomatic hyperuricemia, gout, sodium monourate, male, urate-lowering therapy, cherry (Montmorency variety).

Сечова кислота (СК) є кінцевим продуктом метаболізму пуринів. Надмірне вироблення СК та зниження її виведення через нирки є основними причинами розвитку гіперурикемії. Відомо, що гіперурикемія є другим за частотою метаболічним захворюванням після цукрового діабету (ЦД) в усьому світі [1]. У США загальнонаціональне опитування продемонструвало, що рівень поширеності гіперурикемії є значним: у 20,0% жінок і 20,2% чоловіків [2]. Нещодавній звіт із Китаю свідчить, що показники поширеності гіперурикемії постійно зростали з 8,5% до 18,4% з 2001 до 2017 р. [3].

Фактичний референтний діапазон значень СК у сироватці крові визначається відповідно до коливань значень серед здорових осіб, тобто без клінічних ознак подагри. За цим підходом, значення СК у сироватці крові в межах від 3,5 мг/дл (208,3 мкмоль/л) та 7,2 мг/дл (428,4 мкмоль/л) у дорослих чоловіків і жінок у постменопаузі та від 2,6 мг/дл (154,7 мкмоль/л) до 6,0 мг/дл (357 мкмоль/л) у жінок у пременопаузі вважають нормальними у багатьох країнах. Проте таке визначення нормального діапазону в сироватці крові СК у загальній популяції неминує залежить від того, що ми вважаємо «нормою», оскільки відсутність нападів подагри не обов'язково означає відсутність пошкоджень, пов'язаних із СК [4].

Внаслідок гіперурикемії може відбуватися приховане відкладення кристалів моноурату натрію. Крім того, гіперурикемія відіграє роль у багатьох кардіо-нефро-метаболічних розладах, які не залежать від відкладення цих кристалів [5].

Саме щодо критичних значень СК, які асоціюються з додатковими ризиками, так і щодо значень, які потребують обов'язкового призначення уратзнижуючої терапії (УЗТ) єдиного погляду на сьогодні не існує. Основні відмінності зокрема полягають у гендерній

різниці щодо порогового значення СК сироватки крові у чоловіків та жінок.

Стандартним значенням гіперурикемії у більшості досліджень є 357 мкмоль/л (6 мг/дл) для жінок і 416,5 мкмоль/л (7 мг/дл) для чоловіків [6]. Але дослідження, проведене за даними медичних оглядів чоловіків Японії в період з 1998 до 2007 р. продемонструвало, що чоловіки з рівнем СК 357 мкмоль/л мали значно підвищений ризик розвитку ниркової недостатності порівняно з тими, у кого рівень СК становив 238–291 мкмоль/л. Потенційно небезпечними визначено рівні СК залежно від вихідного стану функції нирок: значення 416,5 мкмоль/л для нормальної функції нирок і 357 мкмоль/л для злегка зниженої функції нирок відповідно [7].

Цільове значення СК при призначенні УЗТ у пацієнтів з подагрою згідно з Настановами Американської колегії ревматології (ACR) 2020 р. також не має статевих відмінностей і становить 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) [8]. Це значення нижче показника супернасичення середовища моноуратом натрію [9].

Значну роль у метаболізмі СК відіграють статеві гормони. Припущено, що естроген-індуковане збільшення ниркового кліренсу уратів лежить в основі механізму гендерних відмінностей у рівнях СК. Також експерти вважають, що статева різниця в рівнях СК може бути наслідком дії естрогенів, оскільки естрадіол може пригнічувати фермент ксантиноксидазу, виділений з печінки щурів, який відповідає за синтез СК [10].

Яскравим прикладом є вплив гормональної терапії на транссексуальних людей: зниження рівня СК сироватки крові у чоловіків-жінок (ЧЖ) і підвищення рівня СК у жінок-чоловіків (ЖЧ) після одного року вживання перехресних статевих гормонів. Окрім того, вихідний рівень фракційної екскреції СК був вищим

у ЖЧ і він значно знизився після припинення впливу естрогенів, тоді як у ЧЖ відзначено збільшення фракційної екскреції СК при додаванні естрогену [11].

Естрогени можуть відігравати певну роль у регуляції експресії або активності таких транспортерів СК, як ABCG2 та SLC2A9. Вони можуть опосередковувати або пряму транскрипційну регуляцію генів-транспортерів, або активувати транспортер-специфічні транскрипційні фактори, включаючи HNF4 α . Відмінності в регуляції транскрипції та посттрансляційної модифікації транспортерів між статями можуть стати в подальшому мішенями для терапії [12].

Проте дані щодо впливу чоловічих статевих гормонів на рівень СК не такі однозначні, оскільки дослідження продемонстрували різні результати щодо взаємозв'язку між рівнем загального тестостерону та рівнем СК. Тому питання про те, чи може чоловічий гормональний статус незалежно впливати на рівень СК, як у випадку з жіночими статевими гормонами, залишається відкритим. На сьогодні відомо, що основну роль в реабсорбції СК у щітковій облямівці апікальної мембрани епітеліоцитів проксимальних каналців нефрону відіграє транспортер уратів 1 (URAT1). Тестостерон значно підвищує активність гена URAT1 і можна було би припустити, що це і є причиною гендерної різниці у рівнях СК [13].

Проте деякі дослідження доводять позитивний зв'язок між рівнем тестостерону та СК, а інші – негативний. Більшість цих досліджень були поперечними (крос-секційними) та невеликими за кількістю пацієнтів, тому для кращого розуміння цього взаємозв'язку слід розглянути дані великих досліджень. У проспективному когортному дослідженні, в якому брали участь 1899 чоловіків, проведеного з 2007 до 2017 р., середні рівні загального тестостерону становили 533 і 470 нг/дл у пацієнтів з рівнями СК < 7 мг/дл і \geq 7 мг/дл відповідно ($p < 0,001$); і 515 і 425 нг/дл у пацієнтів з рівнями СК < 9 мг/дл і \geq 9 мг/дл відповідно ($p < 0,001$). Згідно з віком, індексом маси тіла, креатиніном, рівнем ліпідів у сироватці крові, рівнем глюкози в крові натще, систолічним та діастолічним артеріальним тиском низький рівень тестостерону (< 400 нг/дл) достовірно асоціювався з рівнем СК \geq 7 мг/дл (відношення ризиків: 1,182, 95% ДІ: 1,005–1,39) та \geq 9 мг/дл (відношення ризиків: 1,905, 95% ДІ: 1,239–2,928). Отже, у чоловіків низький рівень тестостерону може бути пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку гіперурикемії [14].

Схожі дані отримано і в ході аналізу результатів епідеміологічного дослідження NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2011–2016 рр. За результатами аналізу даних 7796 чоловіків віком від 18 років методами одновимірного і багатовимірного лінійного регресійного аналізу виявлено, що підвищений рівень СК може негативно корелювати з рівнем тестостерону у сироватці крові. У стратифікованому аналізі зазначений вище зв'язок не був значущим у чоловіків із ЦД або віком 65 років і старше [15].

Результати нещодавно опублікованого проспективного дослідження виявили взаємозв'язок між гіперурикемією та андрогенною алопецією. Середній

рівень СК у сироватці крові у пацієнтів з андрогенною алопецією був вищим, ніж у контрольній групі ($401,52 \pm 83,27$ ммоль/л проти $362,67 \pm 60,88$ ммоль/л; $p < 0,050$), частка гіперурикемії була також вищою у пацієнтів з алопецією (29,17% проти 15,00%; $p < 0,050$). Після лікування фінастеридом середній рівень СК у сироватці крові значно знизився з $405,87 \pm 87,12$ ммоль/л до $381,84 \pm 82,50$ ммоль/л ($p < 0,050$), а в групі плацебо не змінився – з $397,17 \pm 79,73$ до $394,18 \pm 78,09$ ммоль/л ($p = 0,370$) [16].

Біологічно СК може відігравати різну роль в організмі і проявляти не тільки прооксидантні, але й антиоксидантні властивості. Внутрішньоклітинна СК має лише прооксидантну дію, яку вона реалізує шляхом активації нікотинамід-аденіндинуклеотидфосфат оксидази, а також за допомогою інших механізмів, таких, як зниження ендотеліальних рівнів оксиду азоту (NO), активації пероксинітрит-опосередкованого окислення ліпідів або стимуляції утворення прозапальних цитокинів. Позаклітинна СК натомість має подвійну дію. Загалом вона діє як антиоксидант, з певними перевагами при неврологічних захворюваннях. На позаклітинному рівні СК реагує із супероксидами з утворенням алантоїну, з пероксинітритом з утворенням триурету або з оксидом азоту з утворенням 6-аміноурацилу, що є прикладами антиоксидантних властивостей.

СК є одним з основних антиоксидантних продуктів в організмі людини, що відповідає за майже 55% позаклітинної здатності нейтралізації вільних радикалів. Проте позаклітинна СК реагує також з мієлопероксидазою з утворенням гідропероксиду урату, сполуки з прооксидантними властивостями [5].

Усім добре відома роль гіперурикемії у розвитку та прогресуванні ХХН за рахунок реалізації кількох патогенетичних механізмів:

- 1) зменшення утворення ендотеліального NO, що призводить до ендотеліальної дисфункції та пошкодження подоцитів;
- 2) активація ренін-ангіотензинової системи, посилення експресії адипонектину та моноцитарного хемоатрактантного білка-1 (MCP-1), що призводить до запального ушкодження проксимальних каналців нирок;
- 3) проліферація гладком'язових клітин судин та судинна дисфункція аферентних артеріол, що призводить до ниркової гіпоксії.

Цікавими в цьому розрізі є гендерні особливості. Для осіб похилого віку чоловіча стать асоціювалася з меншим ризиком ХХН порівняно з жінками: порівняно з першим квартилем СК, багатфакторно скориговані шанси ХХН у четвертому квартилі рівня СК становили 6,05 (95% ДІ: 4,32–8,49) у чоловіків і 8,21 (95% ДІ: 5,37–12,54) у жінок [17].

Вищі рівні СК у сироватці крові асоціюються з підвищеним ризиком розвитку діабетичної ретинопатії у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, проте цю закономірність не виявляють у жінок. Так, у проспективному когортному дослідженні хворих на ЦД DDCRT 13 (Diabetes distress and care registry at Tenri) діабетичну ретинопатію було виявлено у 10,2% протягом двох років спостереження. Тільки у пацієнтів чоловічої статі

багатофакторне скориговане відношення ризиків розвитку діабетичної ретинопатії становило 1,97 (95% ДІ: 1,14–3,41; $p = 0,015$), 1,92 (95% ДІ: 1,18–3,13; $p = 0,008$) та 2,17 (95% ДІ: 1,40–3,37; $p = 0,001$) для другого, третього та четвертого квантилів рівня СК порівняно з першим квантилем відповідно [18].

Питання взаємозв'язку між рівнем СК та розвитком серцевої недостатності (СН), зокрема чи є цей зв'язок причинно-наслідковим, все ще залишається дискусійним. Нещодавнє менделівське рандомізоване дослідження не надало доказів того, що зв'язок між СК і СН є причинно-наслідковим, що свідчить про те, що СК може бути лише маркером ризику, а не причинним фактором розвитку СН. Артеріальна гіпертензія (АГ) є основним фактором ризику СН, і незалежно від того, чи має СК причинно-наслідковий зв'язок із СН, вона може бути корисним біомаркером підвищеного ризику СН при АГ. Підвищений рівень СК асоціюється зі значним підвищенням ризику СН лише у чоловіків похилого віку, які отримують антигіпертензивну терапію, але не у тих, хто її не отримує ($p = 0,003$). Серед чоловіків, які отримують антигіпертензивну терапію, пацієнти з гіперурикемією (> 410 мкмоль/л) мають найбільш несприятливий профіль ризику СН, включаючи найвищі показники фібриляції передсердь і ниркової дисфункції, а також найвищий середній рівень індексу маси тіла, С-реактивного білка та серцевого тропоніну Т. У чоловіків з АГ, які отримують антигіпертензивні препарати з рівнем СК > 410 мкмоль/л, ризик розвитку СН збільшився більш ніж удвічі порівняно з тими, хто отримував лікування при рівні СК < 350 мкмоль/л, навіть після поправки на особливості способу життя та біологічні фактори ризику [скориговане співвідношення ризиків 2,26] [19].

Окислювальний стрес причетний до низки розладів центральної нервової системи (ЦНС) [20]. Завдяки своїм антиоксидантним властивостям СК може проявляти нейропротекторний ефект, захищаючи нейрони від загибелі. Скориговане відношення ризиків досягнення неврологічного дефіциту, що потребуватиме призначення дофамінергічної терапії у пацієнтів з хворобою Паркінсона, знижувалося зі збільшенням вихідних концентрацій СК: пацієнти у верхньому квантилі досягали кінцевої точки вдвічі рідше, ніж пацієнти в нижньому квантилі (HR=0,51; 95% ДІ від 0,37 до 0,72; $p = 0,0002$). Цей зв'язок був помітно сильнішим у чоловіків (HR=0,39; 95% ДІ: від 0,26 до 0,60; $p < 0,0001$), ніж у жінок (HR = 0,77; 95% ДІ: від 0,39 до 1,50; $p = 0,4$) [21].

Нейропротекторний вплив мала СК і у чоловіків із бічним аміотрофічним склерозом. При збільшенні вихідного рівня СК на одиницю в чоловіків, але не у жінок, спостерігалася дозозалежна перевага у виживанні ($p = 0,018$ для чоловіків та $p = 0,81$ для жінок). При використанні моделі пропорційних ризиків Кокса з поправкою на маркери тяжкості захворювання у чоловіків, але не у жінок, ризик смерті протягом дослідження знижувався на 39% при збільшенні рівня СК на 1 мг/дл (у чоловіків HR = 0,61, 95% ДІ: 0,39–0,96; $p = 0,03$). Було виявлено пороговий рівень, який супроводжу-

вався покращенням виживання – він становив понад 4,8 мг/дл (285,6 мкмоль/л). Це може пояснити, чому рівень СК не визначає виживання у жінок (у дослідженні лише у 22% жінок рівень СК перевищував цей поріг). Крім того, біологічний взаємозв'язок між статтю та рівнем СК може пояснити сильнішу кореляцію з виживанням у чоловіків [22].

СК є одним з основних антиоксидантів у спермі людини, причому її антиоксидантна активність у спермі майже вдвічі вища, ніж у аскорбату. Антиоксидантна активність СК щодо реактивних форм кисню обмежена здебільшого спермою, в той час як в епідидимісі вона незначна. СК впливає майже на всі основні параметри сперми, такі, як рухливість, кількість, морфологія і пошкодження ДНК сперматозоїдів. При цьому спостерігається покращення параметрів сперми за нормальних і навіть за вищих концентрацій СК у спермі. Навпаки, у спермі пацієнтів із симптомами хронічного простатиту були виявлені кристали урату, які могли бути причиною відхилень у спермограмі. Рівень уратів у спермі нижчий у чоловіків з безпліддям порівняно з фертильними чоловіками [23].

Наведені дані підтверджують U-подібний зв'язок між рівнем СК та поширеністю і смертністю при багатьох патологіях як при низьких, так і при високих рівнях, зокрема при кардіоваскулярних подіях, ураженні нирок, неврологічних хворобах та інших захворюваннях [24].

Існують суперечливі дані щодо впливу СК на передміхурову залозу (ПЗ). СК позитивно корелює зі шкалою IPSS (International Prostate Symptom Score) та рівнем простатспецифічного антигену (PSA) ($r = 0,210$; $p = 0,023$ та $r = 0,156$; $p = 0,041$ відповідно), а також негативно корелює із співвідношенням вільний/загальний PSA ($r = -0,332$; $p = 0,01$), але не корелює з об'ємом простати ($r = 0,036$; $p = 0,696$) [25].

Виявлено, що використання уратзнижувального лікарського засобу алопуринолу пов'язане зі зниженням ризику встановлення діагнозу доброякісної гіперплазії ПЗ, її медикаментозного лікування та хірургічного втручання [26].

Існує потенційний причинно-наслідковий зв'язок між вищими генетично прогнозованими рівнями СК та підвищеним ризиком розвитку раку ПЗ [27].

Водночас у великій когорті чоловіків середнього віку вищі рівні СК були пов'язані зі зниженим ризиком симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ): рівень СК $\geq 9,5$ мг/дл (565,25 мкмоль/л) був пов'язаний із найнижчим ризиком значущих СНСШ порівняно з референтною категорією $< 5,5$ мг/дл (327,3 мкмоль/л) – 0,77 (95% ДІ: 0,59–0,99) [28].

Одне з недавніх досліджень продемонструвало, що зміни рівня уратів у плазмі крові впливають на ріст клітин раку ПЗ. Вважається, що позаклітинні ефекти СК опосередковуються СК – глюкозним транспортером 9 (GLUT9). Виявлено, що GLUT9 експресується значно менше в первинних клітинних лініях раку ПЗ порівняно з нормальними епітеліальними клітинами ПЗ. Це свідчить про те, що внутрішньоклітинний гомеостаз СК залучений у патогенез онкологічних захворювань ПЗ. За допомогою імуногістохімії на різ-

них тканинних масивах простати експресія GLUT9 спостерігалася різною мірою в нормальній тканині, при ДППЗ і простатиті, крім раку ПЗ. GLUT9 є новим фасилітативним транспортером глюкози, який також має унікальну специфічність для простати. Простата, нирки, суглобовий хрящ і мозок також експресують GLUT9. GLUT9 відіграє важливу роль у цих тканинах як високопродуктивний транспортер уратів.

Певні генетичні поліморфізми асоціюються з вищими рівнями СК при подагрі та сечокам'яній хворобі. У головному мозку людини апікальна поверхня епітеліальних клітин хоріоїдального сплетіння та війки епендимальних клітин є локалізованими ділянками розташування GLUT9. Ці результати відображають важливу роль уратів у ЦНС. Беручи до уваги наведені вище результати, можна припустити, що урат через GLUT9 може діяти аналогічно при розвитку СНСШ [28].

Окислювальний стрес негативно впливає на метаболізм кісткової тканини, а СК є сильним ендегенним антиоксидантом, тому вихідне підвищення рівня СК у сироватці крові достовірно пов'язане з меншим ризиком випадкових переломів у місцях, пов'язаних з остеопорозом, протягом середнього періоду спостереження (3 роки) [29].

Традиційним залишається питання корекції безсимптомної гіперурикемії з огляду різних потенційних уражень органів та систем, наявних побічних ефектів УЗТ, не дивлячись на обнадійливі дані щодо відсутності клінічно значущого негативного впливу на якість сперми та репродуктивні гормони у чоловіків [30].

Безсимптомна гіперурикемія з точки зору доказової бази потребує тільки застосування заходів з модифікації способу життя. Австрійське товариство ревматології та реабілітації для пацієнтів із подагрою та гіперурикемією у 2022 р. запропонувало рекомендації щодо способу життя та харчування, включно зі споживанням вишні (сорт Монморансі), яка може знизити рівень СК [31].

Рекомендації щодо способу життя та харчування для пацієнтів із подагрою та гіперурикемією (рекомендації 1–3 – загальні, 4–7 – заборони щодо харчування, 8–10 – рекомендації щодо харчування):

1. Збільшення маси тіла та ожиріння можуть призвести до підвищення рівня СК та подагри. У разі ожиріння поступова втрата маси тіла (принаймні у чоловіків) може допомогти знизити рівень СК і таким чином захистити від подагри *Evidence 2b (Grade B)*.

2. Як подагра, так і гіперурикемія пов'язані з кардіометаболічними та нирковими супутніми захворюваннями. Тому рекомендовані регулярні фізичні вправи/серцево-судинні тренування (150 (–300) хв/тиж помірної інтенсивності) на додаток до контролю маси тіла та дієтичних заходів *Evidence 2a (Grade B)*.

3. Здорова дієта, така, як дієтичні підходи до зниження артеріального тиску (DASH) у поєднанні зі зниженням маси тіла, якщо пацієнт має надмірну масу тіла, може позитивно вплинути на ризик розвитку подагри, підвищений рівень СК та кардіометаболічний ризик *Evidence 2b (Grade B)*.

4. Червоне м'ясо, субпродукти та ковбасні вироби можуть підвищити рівень СК і тим самим збільшити ризик розвитку подагри. З цієї причини червоне м'ясо та пов'язані з ним продукти слід їсти рідше (2 рази на тиждень) і лише в невеликих кількостях. Рекомендується споживання багатих пуринами овочів *Evidence: 2b (Grade B)*.

5. Морепродукти (особливо ракоподібні та мідії) можуть підвищити рівень СК і, отже, ризик подагри, тому їх слід споживати помірно. Рибу рекомендується вживати регулярно (1–2 рази на тиждень) як частину загальної здорової дієти, а також для запобігання серцево-судинних захворювань *Evidence: 3 (Grade B)*.

6. Вживання алкоголю збільшує ризик подагри залежно від дози. Особливо слід уникати пива та алкогольних напоїв, тоді як червоне вино має найменший потенціал для підвищення ризику подагри *Evidence: 2a (Grade B)*.

7. Солодкі безалкогольні напої, фруктові соки та продукти з високим вмістом фруктози (фруктовий цукор) можуть підвищити рівень СК, тому їх слід уникати. Свіжі фрукти та «легкі напої» без фруктози не підвищують ризик подагри *Evidence: 3 (Grade B)*.

8. Регулярне вживання молока/молочних продуктів з низьким вмістом жиру може знизити рівень СК, тому рекомендується всім пацієнтам з подагрою *Evidence 1b (Grade A)*.

9. Регулярне вживання кави може допомогти знизити рівень СК у поєднанні з правильною дієтою та ліками, тому його слід підтримувати *Evidence: 2b (Grade B)*.

10. Вишня (особливо сорт Монморансі) може знизити рівень СК, сприяючи її виведенню із сечею. Проте досі неясно, в якій дозі різні продукти (сік, концентрат, екстракт) дають найбільш бажаний ефект *Evidence 2b (Grade B)*.

Консенсус експертів щодо діагностики та лікування пацієнтів з гіперурикемією та високим серцево-судинним ризиком в оновленнях 2023 р. пропонує наступні рекомендації зміни способу життя пацієнтів:

- дотримання збалансованого режиму харчування з контрольованим споживанням продуктів з високим вмістом пуринів;
- акцент на гідратації – забезпечення достатнього споживання води;
- обмеження алкоголю – зменшення споживання алкоголю, зокрема пива та міцних напоїв;
- контроль маси тіла – підтримка маси тіла у нормі за допомогою правильної дієти та фізичних вправ;
- зменшення споживання цукру – зведення до мінімуму кукурудзяного сиропу з високим вмістом фруктози та солодкої їжі;
- помірний білок – вибір на користь нежирних джерел білка та помірне споживання;
- додавання кави, молочних продуктів, вишні та аскорбінової кислоти [31].

Модифікація способу життя з використанням концентрованого порошку терпкої вишні сорту Монморансі (1:50) (*Prunus cerasus*) – 440 мг та сухого екстракту кори верби (*Salix alba*) – 45 мг зменшує ризик нападів подагри та збільшує міжрецидивний період,

має антиоксидантну дію та знижує запальну активність, володіє безпечним профілем застосування, комбінується зі стандартною УЗТ та підсилює її дію.

Концентрований порошок терпкої вишні сорту Монморансі та сухий екстракт кори верби містять науково обґрунтовану комбінацію речовин рослинного походження, що володіють доведеною гіпоурікемічною та протизапальною дією, сприяють більш швидкому зниженню рівня СК та досягненню стійкого та тривалого міжрецидивного періоду [33]. Його призначають дорослим по 1 капсулі 2 рази на добу незалежно від прийому їжі в якості комплементарної терапії подагри та гіперурикемії при серцево-судинних захворюваннях, ЦД та метаболічному синдромі, ХХН, сечокам'яній хворобі. Рекомендований курс прийому визначається лікарем індивідуально та зазвичай становить не менше 3 міс. За необхідності курс застосування за рекомендацією лікаря повторюють або продовжують.

Призначення концентрованого порошку терпкої вишні сорту Монморансі та сухого екстракту кори верби в якості комплементарної терапії сприятиме досягненню та утриманню цільового значення рівня СК у сироватці крові пацієнтів з подагрою та безсимптомною гіперурикемією, зменшенню кількості нападів подагри, збільшенню міжрецидивного періоду.

ВИСНОВКИ

Модифікація способу життя з певними дієтичними заходами, особливо у чоловіків, може бути найважливішим і економічно ефективним фактором, який слід використовувати при безсимптомній гіперурикемії та подагрі. Рішуча прихильність до їх впровадження гарантує покращений контроль показників обміну сечової кислоти, симптомів запалення і тофусів, зменшення ризику ураження різних органів та систем, забезпечення кардіо-нефро-метаболічної протекції.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Публікація є фрагментом ініціативно-пошукової НДР кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НУОЗ України імені П. Л. Шупика «Вивчення впливу гіпоурікемічної терапії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок та обґрунтування оптимальної терапії» (державний реєстраційний номер 0119U101718) та фрагментом ініціативно-пошукової НДР кафедри урології НУОЗ України імені П. Л. Шупика «Розробка та удосконалення заходів підвищення ефективності малоінвазивного лікування хворих з каменями верхніх сечових шляхів (державний реєстраційний номер 0122U000466).

Відомості про авторів

Кушніренко Стелла Вікторівна – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра нефрології та нирковозамісної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: stella-alex@i.ua*
ORCID: 0000-0001-5518-7210

Савицька Любов Миколаївна – канд. мед. наук, асистент, кафедра нефрології та нирковозамісної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: likar.l.savycka@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-8875-322X

Ротова Світлана Олексіївна – канд. мед. наук, доц., кафедра нефрології та нирковозамісної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: rotova@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-3324-3212

Бевзенко Тетяна Борисівна – д-р мед. наук, доц., кафедра нефрології та нирковозамісної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: tanya.bevzenko@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9042-6651

Кушніренко Олексій Володимирович – аспірант, кафедра урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: dr.kushnirenko.uro@i.ua*
ORCID: 0000-0001-5671-7156

Лисянська Оксана Юріївна – асистент, кафедра нефрології та нирковозамісної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: lisyanskaya.oksana@gmail.com*
ORCID: 0009-0001-2737-8738

Information about authors

Kushnirenko Stella V. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: stella-alex@i.ua*
ORCID: 0000-0001-5518-7210

Savytska Liubov M. – MD, PhD, Assistant Professor, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: likar.l.savycka@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-8875-322X

Rotova Svitlana O. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: rotova@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-3324-3212

Bevzenko Tetiana B. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: tanya.bevzenko@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9042-6651

Kushnirenko Oleksii V. – MD, PhD-student, Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: dr.kushnirenko.uro@i.ua*
ORCID: 0000-0001-5671-7156

Lisyanska Oksana Yu. – MD, PhD-student, Assistant of Professor, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: lisyanskaya.oksana@gmail.com*
ORCID: 0009-0001-2737-8738

ПОСИЛАННЯ

- Multidisciplinary Expert Task Force on Hyperuricemia and Related Diseases. Chinese Multidisciplinary Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Hyperuricemia and Related Diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(20):2473-88. doi: 10.4103/0366-6999.216416.
- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):991-9. doi: 10.1002/art.40807.
- Li Y, Shen Z, Zhu B, Zhang H, Zhang X, Ding X. Demographic, regional and temporal trends of hyperuricemia epidemics in mainland China from 2000 to 2019: a systematic review and meta-analysis. *Glob Health Action*. 2021;14(1):1874652. doi: 10.1080/16549716.2021.1874652.
- Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, Mussap M, Testa A, Pontremoli R, et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(9):1295-306.
- Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, Neagu TP, Niculae A, Checherita IA. Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3188. doi: 10.3390/ijms23063188.
- Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, Nakagawa T, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A, et al. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*. 2017;69(6):1036-44. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998.
- Toyama T, Furuichi K, Shimizu M, Hara A, Iwata Y, Sakai N, et al. Relationship between Serum Uric Acid Levels and Chronic Kidney Disease in a Japanese Cohort with Normal or Mildly Reduced Kidney Function. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137449. doi: 10.1371/journal.pone.0137449.
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-60. doi: 10.1002/acr.24180.
- Chernenko W, Savchuk VY, Zheltovska NI, Chernenko DV, Bondare YuM. Current Possibilities in the Correction of Hyperuricemia in Patients with Urolithiasis and Uric Acid Hypercrystallization. *Health Man*. 2019;(3):70-4. doi: 10.30841/2307-5090.3.2019.185785.
- Wang Y, Charchar FJ. Establishment of sex difference in circulating uric acid is associated with higher testosterone and lower sex hormone-binding globulin in adolescent boys. *Sci Rep*. 2021;11(1):17323. doi: 10.1038/s41598-021-96959-4.
- Yahyaoui R, Esteva I, Haro-Mora JJ, Almaraz MC, Morcillo S, Rojo-Martínez G, et al. F. Effect of long-term administration of cross-sex hormone therapy on serum and urinary uric acid in transsexual persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2230-3. doi: 10.1210/jc.2007-2467.
- Halperin Kuhns VL, Woodward OM. Sex Differences in Urate Handling. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4269. doi: 10.3390/ijms21124269.
- Li T, Walsh JR, Ghishan FK, Bai L. Molecular cloning and characterization of a human urate transporter (hURAT1) gene promoter. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1681(1):53-8. doi: 10.1016/j.bbexp.2004.10.001.
- Tsai MK, Hung KC, Liao CC, Pan LF, Hung CL, Yang DH. The Association between Serum Testosterone and Hyperuricemia in Males. *J Clin Med*. 2022;11(10):2743. doi: 10.3390/jcm11102743.
- Han Y, Zhang Y, Cao Y, Yin Y, Han X, Di H, et al. Exploration of the association between serum uric acid and testosterone in adult males: NHANES 2011-2016. *Transl Androl Urol*. 2021;10(1):272-82. doi: 10.21037/tau-20-1114.
- Zhou H, Zhou B, Sun X, Zhuo F, Zhao J, Li L. Serum uric acid level in male patients with androgenetic alopecia: A prospective study in China. *Am J Med Sci*. 2023;366(5):355-9. doi: 10.1016/j.amjms.2022.12.032.
- Yang Y, Zhou W, Wang Y, Zhou R. Gender-specific association between uric acid level and chronic kidney disease in the elderly health checkup population in China. *Ren Fail*. 2019;41(1):197-203. doi: 10.1080/0886022X.2019.1591994.
- Kuwata H, Okamura S, Hayashino Y, Tsujii S, Ishii H. Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Serum uric acid levels are associated with increased risk of newly developed diabetic retinopathy among Japanese male patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study (diabetes distress and care registry at Tenri [DDCRT 13]). *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(7). doi: 10.1002/dmrr.2905.
- Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH. Serum uric acid as a potential marker for heart failure risk in men on antihypertensive treatment: The British Regional Heart Study. *Int J Cardiol*. 2018;252:187-92. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.083.
- Bowman GL, Shannon J, Frei B, Kaye JA, Quinn JF. Uric acid as a CNS antioxidant. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(4):1331-6. doi: 10.3233/JAD-2010-1330.
- Schwarzschild MA, Schwid SR, Marek K, Watts A, Lang AE, Oakes D, et al. Serum urate as a predictor of clinical and radiographic progression in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2008;65(6):716-23. doi: 10.1001/archneur.2008.65.6.nct70003.
- Paganoni S, Zhang M, Quiroz ZA, Jaffa M, Yu H, Cudkovic ME, et al. Uric acid levels predict survival in men with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2012;259(9):1923-8. doi: 10.1007/s00415-012-6440-7.
- Banihani SA. Role of Uric Acid in Semen. *Biomolecules*. 2018;8(3):65. doi: 10.3390/biom8030065.
- Crawley WT, Jungels CG, Stenmark KR, Fini MA. U-shaped association of uric acid to overall-cause mortality and its impact on clinical management of hyperuricemia. *Redox Biol*. 2022;51:102271. doi: 10.1016/j.redox.2022.102271.
- Siroosbakht S, Rezakhaniha S, Namdari F, Rezakhaniha B. Is there relationship between serum uric acid levels and lower urinary tract symptoms, prostate volume, and PSA in men without cancer? A prospective population-based study. *Androl*. 2021;53(10):e14200. doi: 10.1111/and.14200.
- Kukko V, Kaipia A, Talala K, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A, et al. Allopu-
- rinol and risk of benign prostatic hyperplasia in a Finnish population-based cohort. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018;21(3):373-8. doi: 10.1038/s41391-017-0031-8.
- Deng Y, Huang J, Wong MCS. Association between serum uric acid and prostate cancer risk in East Asian populations: a Mendelian randomization study. *Eur J Nutr*. 2023;62(3):1323-9. doi: 10.1007/s00394-022-03076-7.
- Hwang J, Ryu S, Ahn JK. Higher Levels of Serum Uric Acid Have a Significant Association with Lower Incidence of Lower Urinary Tract Symptoms in Healthy Korean Men. *Metabol*. 2022;12(7):649. doi: 10.3390/metabo12070649.
- Kim BJ, Baek S, Ahn SH, Kim SH, Jo MW, Bae SJ, et al. Higher serum uric acid as a protective factor against incident osteoporotic fractures in Korean men: a longitudinal study using the National Claim Registry. *Osteoporos Int*. 2014;25(7):1837-44. doi: 10.1007/s00198-014-2697-2.
- Li C, Wang Y, Mu R, Zhao J, Yao Z, Zhai J, et al. Urate-lowering agents do not have clinically relevant negative effects on sperm quality and reproductive hormones in men with gout: a prospective open-label cohort study. *Rheumatol Int*. 2024;44:1245-53. doi: 10.1007/s00296-024-05572-x.
- Sautner J, Eichbauer-Sturm G, Gruber J, Lunzer R, Puchner RJ. 2022 update of the Austrian Society of Rheumatology and Rehabilitation nutrition and lifestyle recommendations for patients with gout and hyperuricemia. *Wien Klin Wochenschr*. 2022;134(13-14):546-54. doi: 10.1007/s00508-022-02054-7.
- Borghesi C, Domienik-Karowicz J, Tykarski A, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ, Narkiewicz K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2023 update. *Cardiol J*. 2024;31(1):1-14. doi: 10.5603/cj.98254.
- Kushnirenko S, Savytka L, Bevenko T, Rotova S, Lysianska O, et al. Asymptomatic and Symptomatic Hyperuricemia: an Innovative Treatment Strategy. *Fam Med Eur Pract*. 2023;(3):63-70. doi: 10.30841/2786-720X.3.2023.289351.

Стаття надійшла до редакції 19.08.2024. – Дата першого рішення 26.08.2024. – Стаття подана до друку 23.09.2024

PREPARATION OF ARTICLES

These guidelines for authors are developed in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals formulated by the International Committee of Medical Journal Editors.

The Editorial Board of the Journal «Health of Man» accepts manuscripts on the condition that they have not been submitted for publication to other journals and meet the design requirements for scientific articles. Manuscripts in English and Ukrainian are accepted. Articles in English are published without Ukrainian translation.

In order to send a submission, the author (a representative from a group of authors) should register at <https://health-man.com.ua>.

Manuscripts should be submitted as a Microsoft Word (.docx) file, attached to the email sent to the editorial office. Preferably the last name of the author (the first author) in the file title should be written in Latin characters. Text pages should be in A4 format with a 2 cm margin on the left, top and bottom sides and 1 cm margin on the right. The font type should be Times New Roman, font size - 14, line spacing - 1.5. Text alignment - to page width; text emphasis - bold or italics. Correct use of dashes (-) and hyphens (-) is encouraged.

Manuscripts should be accompanied by a free-form application letter signed by the authors. Authors should sign the last page of the manuscript and indicate the contribution of each author to the manuscript.

An article should consist of the following elements: title, text, abstract in Ukrainian and English with a list of keywords, references, information about the authors.

Title

The following information should be provided:

- UDC (Universal Decimal Classification)
- Full name of the authors
- Title (titles of scientific articles should be informative, convey the main premise of the article (no more than 150 characters))
- Full name of the organization (including legal address, without abbreviations)
- ORCID (<https://orcid.org>).

Text

The text of the article should correspond in structure and content to the chosen type of scientific publication (original article, review article, description of clinical cases, materials of scientific medical forums).

No abbreviations are allowed in the article, except those commonly accepted in scientific literature.

All measurements should be given in the SI unit system. Abbreviations used in the article should be numbered after the first occurrence. Illustrations (tables, figures) should be placed in the text after the first mention.

Bibliographical references should have numbers in square brackets, which correspond to the numbers in the reference list of cited literature.

All tables, illustrations, and references used should be added to the article.

Tables should be given a title and a sequential number. All tables should be mentioned in the article. Tables should be placed in the body of the article immediately after the paragraph where they are mentioned. Notes to the table should be placed under it.

Abstract

Abstracts should be attached to the article in Ukrainian and English. Abstracts in all languages must contain the title of the article, names of the authors (initials and last name), names of the organizations (full name, without abbreviations), city, country

and a list of keywords. Abstracts should be at least 1,800 characters long.

The text of the abstract is an independent and full-fledged source of information with a brief and coherent summary of the publication, highlighting the content of the article. References to literature sources, figures and tables in the abstract are not allowed.

Abstracts of original articles should be structured and include the following sections (subheadings): Purpose of research, Materials and Methods, Results, Conclusions and Keywords. Abstracts of review articles do not need to be structured. Abstracts of articles describing clinical cases can be structured with the following subheadings: Introduction, Clinical case, Conclusions and Keywords.

References

The list of references is written in Latin characters according to the standards of the National Library of Medicine (NLM). Sources in Ukrainian are given in the same spelling as listed and registered on the English-language pages of the journal websites. If a source does not have a name in English, it should be transliterated.

The list of references needs to be formatted in accordance with the Vancouver style in English.

References in the text should be put in square brackets, full bibliographic description of the source should be given in the list of references (in order of mention in the text).

Only peer-reviewed sources (articles of scientific journals and monographs) used in the text of the article should be added to the list of references. If it is necessary to refer to an article in the media or text from an online source, information about the source should be included in the reference.

The list of references should include at least 25 sources in research papers and 40-50 sources in theoretical papers or reviews.

It is preferable to cite sources published not earlier than 5-10 years ago. At least half of the sources on the list should be articles by foreign authors. Use of materials published by journals which are indexed in international scientometric bases such as Scopus, Web of Science and bibliographic database MEDLINE is welcomed. It is obligatory to specify DOI of all cited sources, which can be found at www.crossref.org. If the author or the year of publication can't be identified, it is better to avoid citing such a source due to its unreliability.

Authors should read and follow Elsevier's guidelines for manuscript and references at this link. The following sources will also be useful: Bookshelf Citing Medicine and Recommendations on Bibliographic References in Research Papers. It is convenient to form a list of sources using such software products as reference managers: Web of Science (EndNote), Scopus (Mendeley) and Zotero.

Information about the authors

Information about authors should be given at the end of the manuscript in Ukrainian and English without abbreviations:

- Last name, first name, patronymic (in full).
- Academic degree, academic rank, name of the institution where the author works by main place of work.
- Work address including postal code, office telephone number (personal, if desired).
E-mail address of every author.
ORCID identifier (<https://orcid.org>).

The editorial office uses the information provided by the author about himself, which he does not edit or clarify, and is not responsible for incorrectly specified information about the author.