



Обзор

Модифицируемые факторы питания при гиперурикемии и подагре

Георгинова О.А.¹ • Асташкевич П.Н.¹ • Краснова Т.Н.¹

Георгинова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины; врач-терапевт, врач-ревматолог отдела внутренних болезней Медицинского научно-образовательного центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>
✉ 119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т, 27–1, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 932 88 13. E-mail: olga.georginova@gmail.com

Асташкевич Полина Николаевна – студентка 5-го курса факультета фундаментальной медицины¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4010-0386>. E-mail: mrspolly11@gmail.com

Краснова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней факультета фундаментальной медицины; вед. науч. сотр. отдела внутренних болезней Медицинского научно-образовательного центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>. E-mail: krasnovamgu@yandex.ru

Мочевая кислота – независимый фактор риска социально значимых болезней, таких как хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек. В обзоре обобщены современные данные о вкладе питания как предположительного модифицируемого фактора в развитие гиперурикемии и подагры. Описаны биохимические механизмы, лежащие в основе гиперурикемии. Представлены данные о влиянии избыточного потребления фруктозы, пуринов, различных типов алкогольных напитков на риск возникновения подагры. Продемонстрировано положительное влияние добавок витамина С, кофе, вишневого сока, отдельных химических элементов (магний, цинк, медь) на концентрацию мочевой кислоты. Показан вклад употребления молочных продуктов с низким содержанием жира, полифенолов, пищевых волокон, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в частоту развития гиперурикемии. Приведенные в обзоре сведения могут быть использованы в клинической практике при составлении индивидуального рациона питания с целью нормализации

уровня мочевой кислоты, что позволит минимизировать назначение препаратов, влияющих на синтез мочевой кислоты, и замедлить прогрессирование хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, диета, фруктоза, пурины, вишня, витамин С, алкоголь, кофе, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, пищевые волокна, магний, цинк, медь, молочные продукты

Для цитирования: Георгинова ОА, Асташкевич ПН, Краснова ТН. Модифицируемые факторы питания при гиперурикемии и подагре. Альманах клинической медицины. 2022;50(4):264–273. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-028.

Поступила 21.07.2022; доработана 19.08.2022; принята к публикации 05.09.2022; опубликована онлайн 14.09.2022

Гиперурикемией (ГУ) называют повышенный уровень мочевой кислоты (МК) в крови. Согласно последним эпидемиологическим данным, распространенность этого состояния среди взрослого населения постепенно увеличивается, варьируя в Европе и Америке от 0,68 до 3,9%, а в некоторых частях Китая – от 6,4 до 21,04% [1]. ГУ повышает риск развития подагры, хронической болезни почек, сердечно-сосудистых осложнений, ожирения и сахарного диабета 2-го типа [2, 3]. Будучи конечным продуктом пуринового обмена, МК вырабатывается в печени и выводится через почки и кишечник. У большинства млекопитающих она окисляется до растворимого в воде аллантаина под действием оксидазы МК. У человека данный фермент отсутствует, следовательно, МК в аллантаин преобразоваться не может [4]. Чрезмерная продукция

или пониженная экскреция МК увеличивают концентрацию уратов в сыворотке. Около трети ежедневной пуриновой нагрузки человека приходится на потребляемую пищу, две трети генерируются эндогенно [5]. Соответственно, на концентрацию МК в сыворотке могут влиять как модифицируемые, так и немодифицируемые факторы. Выявление поддающихся изменению факторов питания при ГУ или подагре – важный шаг в профилактике и лечении этих состояний. Ранее проведенные исследования показали, что продукты, богатые пуринами (мясо, морепродукты), и алкоголь могут играть ключевую роль в развитии ГУ [6]. Употребление молочных продуктов и пищевых источников витамина С было связано с низким риском развития данного состояния [7].

В настоящем обзоре мы обобщили имеющиеся на данный момент сведения о влиянии



различных продуктов на уровень МК. Поиск литературы осуществлялся по ключевым словам “uric acid” (мочевая кислота), “hyperuricemia” (гиперурикемия), “gout” (подагра), “fructose” (фруктоза), “purines” (пурины), “vitamin C” (витамин С), “fruit components” (состав фруктов), “alcohol” (алкоголь), “coffee” (кофе), “dairy produce” (молочные продукты) в базе данных PubMed и в списках литературы оригинальных обзоров и статей. Временной диапазон поиска ограничен не был. Рассматривались только полнотекстовые публикации на английском языке.

Фруктоза (употребление сахара, сладких безалкогольных напитков, фруктовых соков)

Фруктоза – один из наиболее известных заменителей сахара, ее добавляют в газированные напитки, соки, десерты, конфеты, печенье, джемы, конфитюры, мармелад и желе. Этот углевод содержится в меде, плодах фруктов и ягод; именно из этого сырья фруктозу получают в промышленном количестве [7]. Систематический обзор и метаанализ, основанный на пяти поперечных исследованиях, выявил существенную корреляцию между потреблением сахаросодержащих напитков и повышением уровня МК в крови [8]. Другой систематический обзор трех проспективных когортных исследований (154 289 участников) показал неблагоприятную связь приема сахаросодержащих напитков и фруктового сока

с риском подагры (фруктовый сок: относительный риск (ОР) 1,77, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,20–2,61; сахаросодержащие напитки: ОР 2,08, 95% ДИ 1,40–3,08), тогда как с потреблением фруктов никакой корреляции установлено не было (ОР 0,85, 95% ДИ 0,63–1,14) [9].

Фрукты имеют большое значение в здоровом питании. Они содержат фруктозу и небольшое количество пуринов, а продуктом их метаболизма является МК [10]. Следовательно, теоретически употребление фруктов должно увеличивать концентрацию МК в сыворотке крови. F. Zou и соавт. считают, что прием фруктов пациентами с ГУ безопасен и необходим для уменьшения концентрации МК. Механизм их уратснижающего действия связан с компенсацией отрицательного влияния фруктозы и пуринов входящими в состав фруктов полифенолами, витамином С, пищевыми волокнами и минералами. Наиболее полезно для снижения уровня МК употребление персиков, груш, яблок, лимонов, апельсинов и клубники [11].

Механизм влияния фруктозы на концентрацию мочевой кислоты

Фруктоза всасывается в клетки кишечника с помощью транспортера глюкозы 5 (GLUT5) через щеточную кайму тонкой кишки и транспортируется из клеток кишечника в системный кровоток транспортером глюкозы 2 (GLUT2), расположенным на базолатеральной мембране (рис. 1).

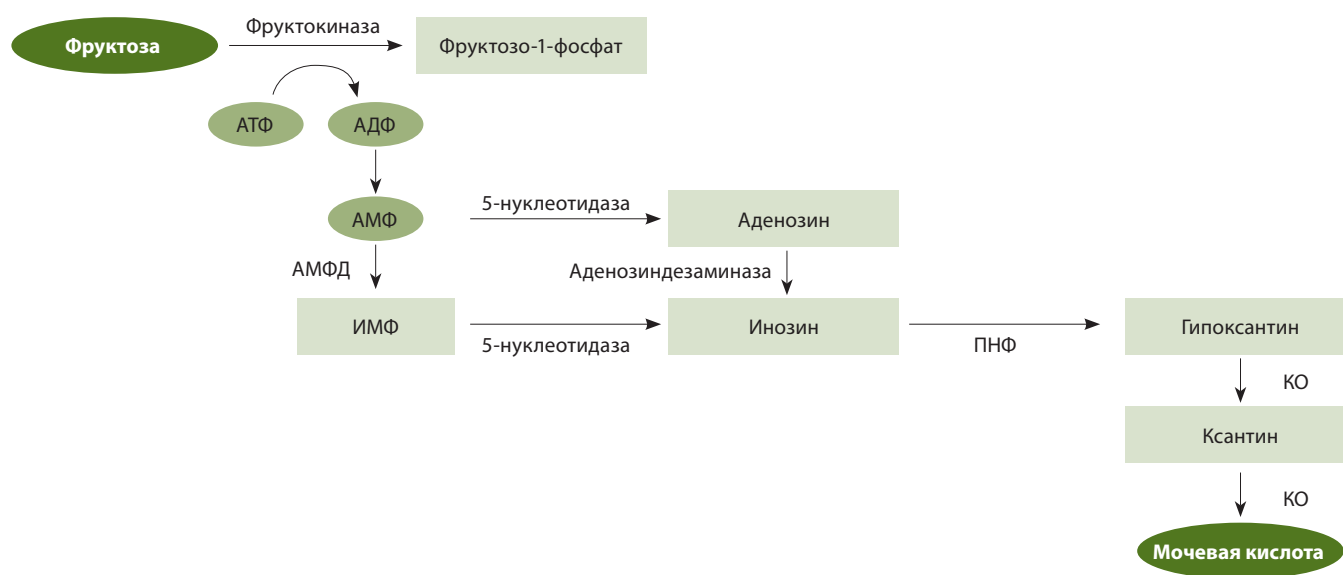


Рис. 1. Механизм продукции мочевой кислоты, индуцированной фруктозой (модифицировано из [11]); АДФ – аденозиндифосфат, АМФ – аденозинмонофосфат, АМФД – аденозинмонофосфат-дезаминаза, АТФ – аденозинтрифосфат, ИМФ – инозинмонофосфат, КО – ксантиноксидаза, ПНФ – пуриновая нуклеозидфосфорилиза

Печень – основное место метаболизма фруктозы, поступившей в кровеносную систему. Более 50% поступившей фруктозы участвует в образовании МК (см. рис. 1). Кроме того, фруктоза стимулирует синтез МК из предшественников аминокислот, таких как глицин. Длительный прием фруктозы может подавлять выведение МК почками и подвздошной кишкой, повышая концентрацию уратов в сыворотке [10].

Вишня

Согласно последним данным, употребление вишни значительно улучшает состояние людей, подверженных ГУ и подагре. Систематический обзор шести исследований выявил положительную корреляцию между потреблением вишневого сока и снижением концентрации МК в сыворотке крови [12].

Механизм влияния вишни на уровень МК связывают с ее противовоспалительными свойствами. Ключевые ферменты, участвующие в воспалении (например, циклооксигеназа 1 и 2), ингибируются антоцианином, входящим в состав экстракта вишни, снижающим уровень различных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6 и IL-17) в пораженных суставах. Предполагается, что вишня может уменьшать образование провоспалительных веществ – оксида азота, С-реактивного белка, циркулирующих Т-клеток, цитокина RANTES [13], тем самым снижая выраженность признаков подагрического артрита.

Пурины (мясо животных и рыбы, печень, молоко)

МК является конечным продуктом метаболизма пуринов. Большая часть – 70% – пуринов

образуется в результате эндогенного метаболизма, а остальные 30% поступают с пищей [14].

К. Kaneko и соавт. определили общее содержание пуринов и четырех отдельных пуриновых оснований в 270 продуктах питания, рассчитали отношение аденина, гуанина или гипоксантина к общему количеству пуринов в этих продуктах [15]. Выяснилось, что в отношении нутритивной терапии ГУ необходимо учитывать два важных момента. Первый – общее количество пуринов в пище, второй – конкретные типы включенных в них пуриновых оснований. Употребление продуктов, содержащих более 200 мг/100 г пуринов, особенно с высоким содержанием гипоксантина, сопровождается высоким риском развития ГУ. В эту группу входит мясо животных и рыбы. Поскольку печень и молоко также содержат большое количество пуринов, чрезмерное употребление этих продуктов нежелательно, даже если пурины в основном состоят из аденина и гуанина. Настоятельно рекомендуется активное потребление продуктов с низким содержанием пуринов (50 мг/100 г): молочных продуктов, злаков, бобов, овощей, грибов и соевых продуктов [15]. Механизм метаболизма пуринов до мочевой кислоты отображен на рис. 2.

Витамин С

Наиболее важными в поддержании гомеостаза признаны антиоксидантная и кофакторная функции витамина С. Плазма без аскорбата чрезвычайно уязвима к окислительному стрессу и подвержена перекисному повреждению липидов. Неспособность эндогенного продуцирования витамина С у людей в результате эволюционных

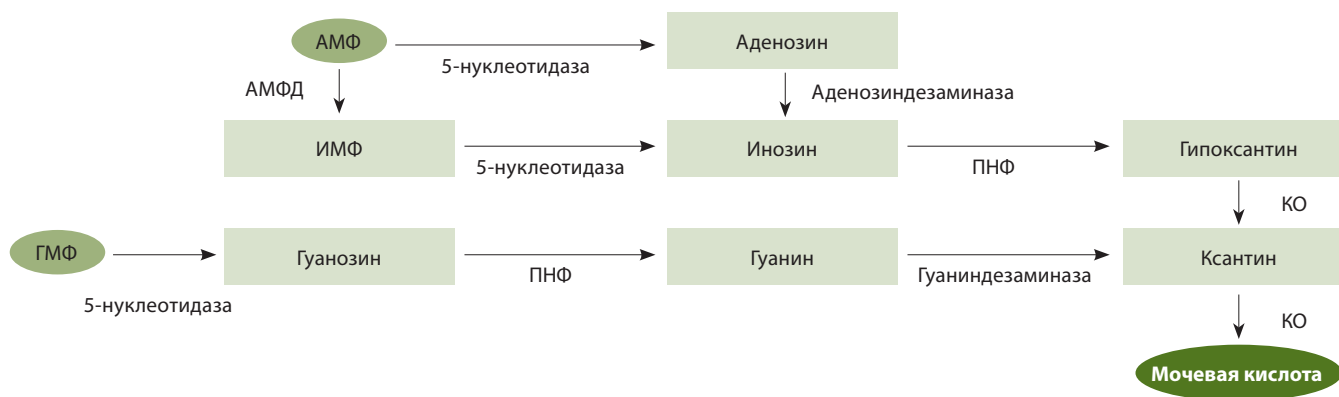


Рис. 2. Механизм продукции мочевой кислоты в процессе метаболизма пуринов (модифицировано из [11]); АМФ – аденозинмонофосфат, АМФД – аденозинмонофосфат-дезаминаза, ГМФ – гуанозинмонофосфат, ИМФ – инозинмонофосфат, КО – ксантиноксидаза, ПНФ – пуриновая нуклеозидфосфорилаза

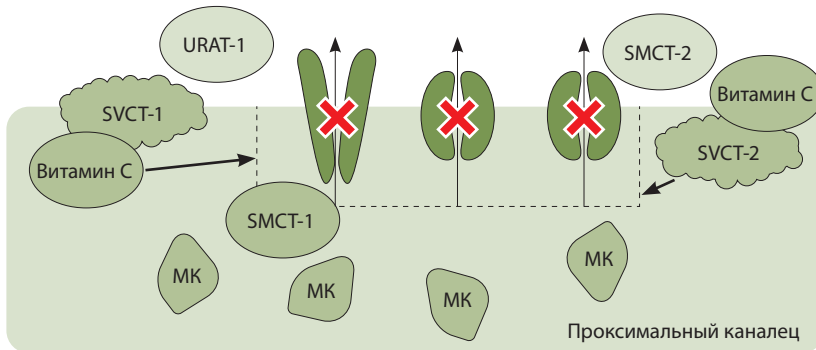


Рис. 3. Роль витамина С в транспорте мочевой кислоты в проксимальных почечных канальцах (модифицировано из [19]); SMCT-1/SMCT-2 (sodium-coupled monocarboxylate transporters) – натрий-связанный монокарбоксилатный транспортер 1-го и 2-го типа, SVCT-1/SVCT-2 (sodium-ascorbate co-transporters) – котранспортер аскорбата натрия 1-го и 2-го типа, URAT-1 (urate transporter-1) – уратный анионообменник, МК – мочевая кислота

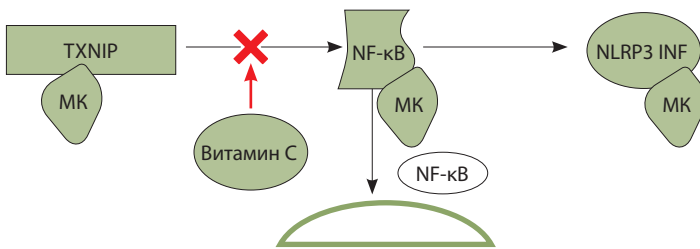


Рис. 4. Роль витамина С в регуляции воспалительного процесса (модифицировано из [19]); NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – ядерный фактор κB, NLRP3 INF (NLR family, pyrin domain containing 3 inflammasome) – NLRP3-инфламмасома, TXNIP (thioredoxin-interacting protein) – тиоредоксин-взаимодействующий белок, МК – мочевая кислота

мутаций в гене L-гулонолактонооксидазы приводит к необходимости экзогенных добавок. Несмотря на пагубное влияние ГУ на многие системы организма, МК обладает высокими антиоксидантными свойствами. Некоторые исследования предполагают, что потеря активности гена уриказы у людей могла быть эволюционной адаптацией, которая противодействует дефициту витамина С за счет повышения уровня МК в сыворотке [16].

В большом рандомизированном исследовании C.J. Korybalecki и соавт. с участием 106 147 здоровых людей подтверждена связь высокого уровня витамина С в плазме и низкого уровня уратов в плазме, при этом причинно-следственной генетической связи данной корреляции обнаружено не было. Вариант гена *SLC23A1*, способствующий пожизненному высокому уровню витамина С в плазме, не был связан с уровнями уратов в плазме или с риском ГУ [17]. В метаанализе 13 рандомизированных клинических исследований

с общим числом 556 участников, получавших витамин С в средней дозе 500 мг/сут в течение 30 дней, было установлено: добавление витамина С снижает концентрацию МК в сыворотке на $-0,35$ мг/дл ($p=0,032$) [18].

В настоящее время известно три механизма действия витамина С, при помощи которых реализуется его влияние на концентрацию МК в сыворотке. Первый – подавление реабсорбции МК в почках (рис. 3). Молекулярный механизм включает участие уратного анионообменника URAT-1 (кодируемого *SLC22A12*, ответственным за 50% реабсорбции) и двух натрий-зависимых анионных котранспортеров семейства генов *SLC5* (*SLC5A8/SMCT1*, *SLC5A12/SMCT2*) в проксимальных канальцах [20]. Второй механизм – увеличение скорости клубочковой фильтрации за счет уменьшения ишемии микрососудов клубочков и расширения афферентных артериол [21]. Третий механизм – уменьшение повреждения клеток свободными радикалами (антиоксидантная функция витамина С), что приводит к снижению выработки МК [18].

Изучение патогенетического механизма воспаления, вызванного МК, проиллюстрировало роль тиоредоксин-взаимодействующего белка (TXNIP) в передаче сигналов ядерного фактора-κB (NF-κB) и его взаимодействия с NOD-подобным рецепторным белком 3 (NLRP3), приводящего к активации инфламмасы NLRP3. Белок TXNIP и воспаление, вызванное уратами, могут успешно подавляться витамином С в качестве антиоксиданта [22] (рис. 4).

Молочные продукты

Молочные продукты, особенно молоко с низким содержанием жира, характеризуются защитным действием от повышения уровня МК [23].

Большое 12-летнее проспективное исследование с участием более 47 000 мужчин показало, что заболеваемость подагрой снижалась с увеличением потребления молочных продуктов. ОР, рассчитанный методом множественной регрессии, среди мужчин, выпивающих 2 или более стаканов (240 мл) обезжиренного молока в день, составлял 0,54 (95% ДИ 0,40–0,73) по сравнению с мужчинами, употребляющими менее 1 стакана обезжиренного молока в месяц. Потребление жирных молочных продуктов не влияло на риск подагры (ОР 0,99) [24]. Аналогичный анализ данных 92 224 женщин, наблюдаемых в течение 24 лет в рамках исследования здоровья медсестер, показал сильную обратную связь между потреблением молочных продуктов, особенно



с низким содержанием жира, и заболеваемостью подагрой [25]. Так, ОР, рассчитанный методом многофакторного анализа, в случае дополнительной ежедневной порции составлял 0,84 (95% ДИ 0,75–0,94) для общего потребления молочных продуктов, 0,80 (95% ДИ 0,69–0,93) для потребления обезжиренных молочных продуктов и всего 0,95 (95% ДИ 0,83–1,10) – для продуктов с высоким содержанием жира [24]. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения входящих в состав молока компонентов, имеющих защитное действие от повышения уровня МК, а также механизмов этого эффекта.

Еще в 1995 г. было показано, что употребление молочных белков (казеина и лактальбумина) снижает уровень МК в сыворотке у здоровых людей вследствие урикозурического эффекта этих белков [26]. В экспериментальных моделях острой подагры установлено, что некоторые молочные фракции, особенно гликомакропептид и экстракт молочного жира G600, обладают противовоспалительными свойствами. Предположительно, эти свойства могут способствовать снижению риска подагры за счет ингибирования воспалительной реакции на кристаллы моноватриевой соли МК в суставах [27].

Поскольку молочные продукты – основной источник кальция, была высказана гипотеза о его возможной роли в снижении уровня уратов. Однако в 2-летнем рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у 323 здоровых мужчин прием добавок цитрата кальция не привел к разнице в концентрациях уратов в сыворотке через 3 или 24 месяца [28]. Таким образом, снижение уровня МК благодаря употреблению обезжиренных молочных продуктов не связано с кальцием.

Алкоголь

Употребление алкоголя с древних времен считают важным фактором риска возникновения подагры. Несмотря на это, данные о связи конкретных типов алкоголя с ГУ неоднозначны.

Проспективное исследование 47 150 мужчин без диагноза подагры в анамнезе показало, что употребление алкоголя напрямую связано с повышенным риском подагры, существенно варьирующим от типа алкогольного напитка [29]. Так, наибольший риск по сравнению с другими спиртными напитками представляет пиво, а умеренное употребление вина риск подагры не увеличивает. Употребление стандартной порции пива (355 мл в день) увеличивало риск подагры более чем вдвое по сравнению с порцией крепких спиртных

напитков (44 мл в день) – 49 и 15% соответственно; содержание алкоголя в порции пива было несколько меньше, чем в крепких спиртных напитках (12,8 против 14,0 г). Употребление 2 и более стаканов вина в день не было связано с повышенным риском развития подагры (содержание алкоголя 11,0 г), причина полученного результата осталась неясной [29]. Авторы исследования связывали полученный результат с ведением респондентами, употребляющими вино, более здорового образа жизни (преобладание в рационе питания растительных продуктов, употребление более здоровой пищи) по сравнению с пациентами, выпивающими пиво или крепкие спиртные напитки. Результаты исследования говорят о важном и неравнозначном влиянии безалкогольных компонентов, входящих в состав обсуждаемых алкогольных напитков, на риск возникновения подагры. Вероятно, это обусловлено разным содержанием пуринов в таких напитках: так, пиво является единственным алкогольным напитком, имеющим высокое содержание пурина с преобладанием гуанозина [29].

В исследовании 724 участников с подагрой (78% мужчин, средний возраст 54 года) показано, что прием алкоголя даже в умеренных количествах увеличивает риск повторных приступов подагры вскоре после употребления [30]. Все виды алкогольных напитков, будь то вино, пиво или спиртные напитки, в той или иной степени связаны с повышенным риском повторных приступов подагры. Это позволяет предположить, что факторы риска рецидива подагры могут отличаться от факторов риска возникновения подагры у людей, ранее не страдавших этим заболеванием.

Прием этанола может увеличить уровень уратов в сыворотке крови вследствие как уменьшения экскреции уратов, так и увеличения их выработки. Снижение почечной экскреции уратов происходит в результате преобразования алкоголя в МК, что уменьшает выведение МК почками за счет конкурентного ингибирования секреции МК проксимальными канальцами. Кроме того, введение этанола увеличивает выработку МК, так как возрастает разложение аденозинтрифосфата до аденозинмонофосфата, предшественника МК [31] (рис. 5).

Кофе, кофеин и чай

Имеющиеся научные данные подтверждают защитный эффект кофе в плане развития подагры. Установлено, что длительное употребление кофе связано с низким риском повышения уровня МК. Если человек выпивает 4–5 чашек кофе в день,

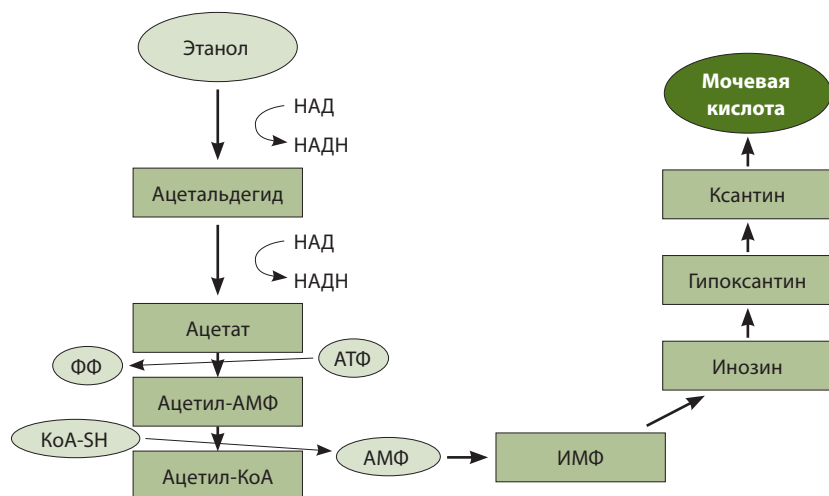


Рис. 5. Механизм влияния этанола на уровень мочевой кислоты (модифицировано из [31]); КоА-SH – кофермент А, АМФ – аденозинмонофосфат, АТФ – аденозинтрифосфат, Ацетил-АМФ – фосфорорганический оксоанион, полученный депротонированием фосфата, Ацетил-КоА – ацетил-кофермент А, ИМФ – инозинмонофосфат, НАД – никотинамидадениндинуклеотид, НАДН – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида, ФФ – дефосфорилиция

риск подагры уменьшается на 40%, а если больше 6 чашек в день – то на 59%. Была обнаружена умеренная обратная связь с потреблением кофе без кофеина [32].

Кофеин (1,3,7-триметилксантин) представляет собой метилксантин и, как показано на животной модели, является конкурентным ингибитором ксантиноксидазы [33], что и объясняет защитное действие кофеина. Выявлена обратная связь между употреблением кофе без кофеина и уровнем МК. По всей видимости, снижению риска развития подагры способствует не только кофеин, но и другие компоненты кофе. Данный вывод согласуется с фактом отсутствия связи между уровнем МК и потреблением кофеина или чая, являющегося также основным источником кофеина. В японском перекрестном исследовании [34] и Третьем национальном исследовании здоровья и питания (Канада) [35] было доказано, что потребление именно кофе, но не чая, обратно пропорционально уровню МК в сыворотке крови. Результаты метаанализа 9 исследований, опубликованных в период с 1999 по 2014 г., в которых в общей сложности приняли участие 175 310 человек, также показали, что употребление кофе способствует снижению уровня МК: употребление 1 чашки кофе в день или более сопровождалось значительным снижением риска подагры для представителей обоих полов. Однако у женщин по сравнению с мужчинами уровень МК в сыворотке был изначально существенно ниже, что, вероятно, связано

с разницей в уровнях эстрогена. Исходные более низкие значения уровня МК у женщин могут означать, что им необходимо большее количество кофе для снижения концентрации уратов [36].

Механизм, с помощью которого кофе снижает уровень МК в сыворотке крови, пока не объяснен. Причина тому – сложный состав напитка, содержащего более 1000 соединений. Хлорогеновая кислота, являющаяся основным полифенолом кофе, оказывает ингибирующее действие на ксантиноксидазу [37]. По всей видимости, схожим образом действуют и другие полифенолы, содержащиеся в этом напитке.

Полифенолы

Полифенолы – наиболее распространенные функциональные биологически активные компоненты растительного происхождения. Как показали многочисленные эксперименты, полифенолы, присутствующие в овощах, фруктах, злаках, орехах, бобовых, семенах, специях и травах, способствуют снижению уровня МК [38]. Однако следует учитывать ограничения этих исследований. В большинстве из них использовались сырые экстракты растений без определения биологически активных соединений. В основном эти эксперименты проводились *in vitro*, комплексных исследований на животных моделях не было.

Полифенолы влияют на концентрацию МК в сыворотке путем ингибирования ксантиноксидазы, уменьшения реабсорбции МК и улучшения выведения уратов [11].

Макро- и микроэлементы

Магний

Магний важен для ряда метаболических процессов, поскольку связан с множеством ферментов, контролирующих метаболизм углеводов, жиров, белков и электролитов. До 300 ферментов в живых клетках прямо или косвенно зависят от магния. Магний является компонентом хлорофилла, поэтому зеленые листовые овощи – важный источник данного элемента. Бобовые, фрукты, орехи, семена и цельнозерновые продукты также богаты магнием [39].

Первое поперечное исследование на большой выборке (2904 человека) выявило обратную связь между уровнем магния в сыворотке и ГУ у мужчин, но не у женщин [40]. У женщин, находящихся в менопаузе и постменопаузе, наблюдался высокий уровень магния в связи с более низкими уровнями эстрогенов, что оказывало урикозурический эффект. Отрицательная корреляция уровня магния в сыворотке с концентрацией МК



подтверждена в дополнительном анализе, посвященном выявлению новых случаев ГУ среди больных артериальной гипертензией в Китайском исследовании первичной профилактики инсульта (China Stroke Primary Prevention Trial, CSPPT), однако различий по параметру пола установлено не было [41]. Отрицательная связь между уровнем магния и ГУ без половых различий была подтверждена также в одном из крупнейших популяционных исследований, проведенных в США [42]. Таким образом, недостаточное потребление магния приводит к риску ГУ.

Несколько поперечных исследований показали наличие корреляции между низким потреблением магния и высоким уровнем С-реактивного белка [43]. Выявлена положительная корреляционная связь между ГУ и фактором некроза опухоли- α , IL-6 и С-реактивным белком, что позволяет говорить о роли МК в воспалительном ответе [44]. Вероятно, через этот воспалительный механизм реализуется влияние низкого уровня магния на ГУ, но эта гипотеза нуждается в уточнении.

Цинк

Цинк – микроэлемент, участвующий в регуляции продукции воспалительных цитокинов, контроле окислительного стресса и регуляции иммунных ответов. МК, выступающая основным антиоксидантом в плазме крови человека или прооксидантом внутри клетки, может быть связана с цинком, способным замедлять окислительный процесс [45]. Цинк присутствует в морепродуктах, красном мясе и птице, цельнозерновых и молочных продуктах, печеных бобах, нуте и орехах.

Все больше данных указывает на связь уровней цинка и МК в сыворотке. Исследование с участием 5168 здоровых людей показало, что распространенность ГУ у мужчин без гипертонии и диабета отрицательно коррелировала с потреблением цинка, однако у женщин корреляции между потреблением цинка с пищей и ГУ не наблюдалось [46]. В крупном популяционном исследовании (24 975 участников) была установлена отрицательная корреляция между потреблением цинка и концентрацией МК в сыворотке среди взрослых американцев обоего пола [47].

Возможно, влияние цинка на концентрацию МК обусловлено его антиоксидантной активностью. Цинк увеличивает активность антиоксидантных белков, молекул и ферментов (глутатион и супероксиддисмутаза), снижает активность индуцибельной нитриоксидсинтазы и никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы, а также производство активных форм кислорода.

Напротив, дефицит цинка может снизить абсорбцию меди и уменьшить ингибирование ксантиноксидазы и ксантиндегидрогеназы [48].

Медь

К продуктам с высоким содержанием меди относятся морепродукты, грибы, тофу, семена кунжута, кешью, нут, темный шоколад и авокадо. Медь ингибирует активность ксантиноксидазы и ксантиндегидрогеназы, тем самым уменьшая окисление пурина до МК и снижая концентрацию уратов в сыворотке крови [48].

Пищевые волокна

Пищевые волокна представляют собой полисахариды, играющие важную роль в сбалансированном питании. По растворимости в воде пищевые волокна можно разделить на растворимые (содержатся во фруктах и овощах) и нерастворимые (содержатся в злаках и цельнозерновых продуктах). Нерастворимые пищевые волокна замедляют скорость всасывания в тонкой кишке, способствуют перистальтике кишечника, предотвращают скачок концентрации глюкозы в крови и снижают концентрацию холестерина в плазме. Растворимые пищевые волокна регулируют кишечную флору и предотвращают метаболический синдром. Пищевые волокна имеют большое значение в профилактике и лечении гипертонической болезни, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения [49].

Поперечное исследование среди 9384 взрослых субъектов без диабета, рака и/или сердечных заболеваний выявило наличие обратной корреляции между потреблением пищевых волокон и ГУ [50]. Исследование среди взрослого населения США (12 869 участников) также установило связь высокого потребления пищевых волокон с низкой частотой развития ГУ [51]. В данном исследовании дополнительно изучали связь между потреблением зерновых, фруктовых, овощных волокон и риском ГУ. Оказалось, что потребление зерновых волокон коррелировало со снижением риска ГУ у мужчин, в то время как значимой связи между ГУ и потреблением пищевых волокон из фруктов и овощей не наблюдалось. Объяснения различий в потреблении зерновых волокон при ГУ между мужчинами и женщинами авторы не предложили. Значимой корреляции между потреблением фруктовых волокон и ГУ отмечено не было, и это может быть частично вызвано низкой долей потребления пищевых волокон из фруктов [51]. Другая гипотеза предполагает, что фруктоза, содержащаяся во фруктах, противодействует защитному эффекту клетчатки во фруктах [20].



Вязкость и объем пищевых волокон препятствуют абсорбции пуринов пищеварительной системой, а также задерживают процесс переваривания фруктозы, в результате чего она полностью метаболизируется ферментами печени [11].

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты

Считается, что омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) обладают противовоспалительными свойствами. Они ингибируют сборку инфламасом NALP-3 и хемотаксис нейтрофилов среди других факторов, вызывающих воспалительную реакцию на кристаллы МК. Данные *in vitro* также подтверждают способность омега-3-ПНЖК действовать как ингибиторы URAT1. Имеются ограниченные данные о влиянии омега-3-ПНЖК на ураты сыворотки. Небольшое рандомизированное контролируемое исследование с участием 30 молодых здоровых взрослых людей показало, что ежедневное потребление рыбьего жира (2 г) в течение 4 и 8 недель привело к значительному снижению уровня МК [52].

Заключение

В данном обзоре было рассмотрено влияние различных продуктов на уровень МК в сыворотке крови. Поскольку МК представляет собой метаболит фруктозы и пурина, избыточное потребление продуктов, содержащих данные вещества, может повышать

риск ГУ. Добавки витамина С могут быть полезны в снижении уровня МК, однако в настоящее время отсутствуют точные данные относительно диапазона доз и долгосрочных рекомендаций по безопасности. Потребление молочных продуктов с низким содержанием жира может уменьшить риск развития ГУ. Умеренное потребление кофе может быть рекомендовано для первичной профилактики ГУ и подагры. Употребление алкоголя, напротив, напрямую связано с повышенным риском подагры. Этот риск существенно варьируется в зависимости от типа алкогольного напитка: самый высокий риск связан с употреблением пива, несколько ниже – крепких спиртных напитков, а умеренное употребление вина не увеличивает риск ГУ. Макро- и микроэлементы (магний, цинк, медь) снижают концентрацию МК в сыворотке. Полифенолы могут снижать уровень уратов вследствие ингибирования ксантиноксидазы, уменьшения реабсорбции и улучшения выведения МК. Пищевые волокна могут замедлять скорость реабсорбции МК и способствовать ее выведению. Пациенты с подагрой, регулярно употребляющие вишневый сок, сообщали о меньшем количестве обострений заболевания. Существуют ограниченные данные о способности омега-3-ПНЖК снижать уровень МК. Эта информация может быть полезной для составления рациона питания, направленного на создание персонализированной диеты у больных с нарушением обмена МК. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (научно-исследовательская работа 121062100012-0). Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи для печати. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Литература / References

- Butler F, Alghubayshi A, Roman Y. The epidemiology and genetics of hyperuricemia and gout across major racial groups: A literature review and population genetics secondary database analysis. *J Pers Med*. 2021;11(3):231. doi: 10.3390/jpm11030231.
- Meneses-Leon J, Denova-Gutiérrez E, Castañón-Robles S, Granados-García V, Talavera JO, Rivera-Paredes B, Huitrón-Bravo GG, Cervantes-Rodríguez M, Quiterio-Trenado M, Rudolph SE, Salmerón J. Sweetened beverage consumption and the risk of hyperuricemia in Mexican adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014;14:445. doi: 10.1186/1471-2458-14-445.
- Bae J, Chun BY, Park PS, Choi BY, Kim MK, Shin MH, Lee YH, Shin DH, Kim SK. Higher consumption of sugar-sweetened soft drinks increases the risk of hyperuricemia in Korean population: The Korean Multi-Rural Communities Cohort Study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):654–661. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.008.
- Wu M, Ma Y, Chen X, Liang N, Qu S, Chen H. Hyperuricemia causes kidney damage by promoting autophagy and NLRP3-mediated inflammation in rats with urate oxidase deficiency. *Dis Model Mech*. 2021;14(3):dmm048041. doi: 10.1242/dmm.048041.
- He H, Pan L, Ren X, Wang D, Du J, Cui Z, Zhao J, Wang H, Wang X, Liu F, Pa L, Peng X, Wang Y, Yu C, Shan G. The effect of body adiposity and alcohol consumption on serum uric acid: A quantile regression analysis based on the China National Health Survey. *Front Nutr*. 2022;8:724497. doi: 10.3389/fnut.2021.724497.
- Teng GG, Tan CS, Santosa A, Saag KG, Yuan JM, Koh WP. Serum urate levels and consumption of common beverages and alcohol among Chinese in Singapore. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(9):1432–1440. doi: 10.1002/acr.21999.
- Fang XY, Qi LW, Chen HF, Gao P, Zhang Q, Leng RX, Fan YG, Li BZ, Pan HF, Ye DQ. The Interaction Between Dietary Fructose and Gut Microbiota in Hyperuricemia and Gout.



- Front Nutr. 2022;9:890730. doi: 10.3389/fnut.2022.890730.
8. Ebrahimpour-Koujan S, Saneei P, Larijani B, Esmailzadeh A. Consumption of sugar-sweetened beverages and serum uric acid concentrations: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2021;34(2):305–313. doi: 10.1111/jhn.12796.
9. Ayoub-Charette S, Liu Q, Khan TA, Au-Yeung F, Blanco Mejia S, de Souza RJ, Wolever TM, Leiter LA, Kendall C, Sievenpiper JL. Important food sources of fructose-containing sugars and incident gout: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open.* 2019;9(5):e024171. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024171.
10. Kaneko C, Ogura J, Sasaki S, Okamoto K, Kobayashi M, Kuwayama K, Narumi K, Iseki K. Fructose suppresses uric acid excretion to the intestinal lumen as a result of the induction of oxidative stress by NADPH oxidase activation. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2017;1861(3):559–566. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.11.042.
11. Zou F, Zhao X, Wang F. A review on the fruit components affecting uric acid level and their underlying mechanisms. *J Food Biochem.* 2021;45(10):e13911. doi: 10.1111/jfbc.13911.
12. Chen PE, Liu CY, Chien WH, Chien CW, Tung TH. Effectiveness of cherries in reducing uric acid and gout: A systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:9896757. doi: 10.1155/2019/9896757.
13. Kelley DS, Adkins Y, Reddy A, Woodhouse LR, Mackey BE, Erickson KL. Sweet bing cherries lower circulating concentrations of markers for chronic inflammatory diseases in healthy humans. *J Nutr.* 2013;143(3):340–344. doi: 10.3945/jn.112.171371.
14. Yan M, Liu Y, Wu L, Liu H, Wang Y, Chen F, Pei L, Zhao Y, Zeng L, Dang S, Yan H, Mi B. The Association between Dietary Purine Intake and Mortality: Evidence from the CHNS Cohort Study. *Nutrients.* 2022;14(9):1718. doi: 10.3390/nu14091718.
15. Kaneko K, Aoyagi Y, Fukuuchi T, Inazawa K, Yamaoka N. Total purine and purine base content of common foodstuffs for facilitating nutritional therapy for gout and hyperuricemia. *Biol Pharm Bull.* 2014;37(5):709–721. doi: 10.1248/bpb.b13-00967.
16. Kratzer JT, Lanaspas MA, Murphy MN, Cicerchi C, Graves CL, Tipton PA, Ortlund EA, Johnson RJ, Gaucher EA. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(10):3763–3768. doi: 10.1073/pnas.1320393111.
17. Kobylecki CJ, Afzal S, Nordestgaard BG. Genetically high plasma vitamin C and urate: a Mendelian randomization study in 106 147 individuals from the general population. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(10):1769–1776. doi: 10.1093/rheumatology/key171.
18. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(9):1295–1306. doi: 10.1002/acr.20519.
19. Nakagawa T, Lanaspas MA, Johnson RJ. The effects of fruit consumption in patients with hyperuricaemia or gout. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(7):1133–1141. doi: 10.1093/rheumatology/kez128.
20. Brzezińska O, Styrzyński F, Makowska J, Walczak K. Role of Vitamin C in Prophylaxis and Treatment of Gout-A Literature Review. *Nutrients.* 2021;13(2):701. doi: 10.3390/nu13020701.
21. Azzeh FS, Al-Hebshi AH, Al-Essimii HD, Alarjah MA. Vitamin C supplementation and serum uric acid: A reaction to hyperuricemia and gout disease. *PharmaNutrition.* 2017;5(2):47–51. doi: 10.1016/J.PHANU.2017.02.002.
22. Kim SK, Choe JY, Park KY. TXNIP-mediated nuclear factor-κB signaling pathway and intracellular shifting of TXNIP in uric acid-induced NLRP3 inflammasome. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;511(4):725–731. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.02.141.
23. Min KB, Min JY. Increased risk for hyperuricemia in adults sensitized to cow milk allergen. *Clin Rheumatol.* 2017;36(6):1407–1412. doi: 10.1007/s10067-016-3457-9.
24. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med.* 2004;350(11):1093–1103. doi: 10.1056/NEJMoa035700.
25. Dalbeth N, Palmero K. Effects of dairy intake on hyperuricemia and gout. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(2):132–137. doi: 10.1007/s11926-010-0160-8.
26. Ghadirian P, Shatenstein B, Verdy M, Hamet P. The influence of dairy products on plasma uric acid in women. *Eur J Epidemiol.* 1995;11(3):275–281. doi: 10.1007/BF01719431.
27. Dalbeth N, Gracey E, Pool B, Callon K, McQueen FM, Cornish J, MacGibbon A, Palmero K. Identification of dairy fractions with anti-inflammatory properties in models of acute gout. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):766–769. doi: 10.1136/ARD.2009.113290.
28. Dalbeth N, Horne A, Gamble GD, Ames R, Mason B, McQueen FM, Bolland MJ, Grey A, Reid IR. The effect of calcium supplementation on serum urate: analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(2):195–197. doi: 10.1093/rheumatology/ken416.
29. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet.* 2004;363(9417):1277–1281. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16000-5.
30. Neogi T, Chen C, Niu J, Chaisson C, Hunter DJ, Zhang Y. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: an internet-based case-crossover study. *Am J Med.* 2014;127(4):311–318. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.019.
31. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S. Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid). *Clin Chim Acta.* 2005;356(1–2):35–57. doi: 10.1016/J.CCCN.2005.01.024.
32. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):2049–2055. doi: 10.1002/art.22712.
33. Chen DD, Dong XX, Yang XJ, Sun HP, Liang G, Chen X, Pan CW. Tea consumption and serum uric acid levels among older adults in three large-scale population-based studies in China. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):267. doi: 10.1186/s12877-021-02216-8.
34. Kiyohara C, Kono S, Honjo S, Todoroki I, Sakurai Y, Nishiwaki M, Hamada H, Nishikawa H, Koga H, Ogawa S, Nakagawa K. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. *Br J Nutr.* 1999;82(2):125–130. doi: 10.1017/S0007114599001270.
35. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):816–821. doi: 10.1002/art.22762.
36. Park KY, Kim HJ, Ahn HS, Kim SH, Park EJ, Yim SY, Jun JB. Effects of coffee consumption on serum uric acid: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(5):580–586. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.01.003.
37. Zhao M, Zhu D, Sun-Waterhouse D, Su G, Lin L, Wang X, Dong Y. In vitro and in vivo studies on adlay-derived seed extracts: phenolic profiles, antioxidant activities, serum uric acid suppression, and xanthine oxidase inhibitory effects. *J Agric Food Chem.* 2014;62(31):7771–7778. doi: 10.1021/jf501952e.
38. Irandi EA, Agboola SO, Oboh G, Boligon AA, Athayde ML, Shode FO. Guava leaves polyphenolics-rich extract inhibits vital enzymes implicated in gout and hypertension in vitro. *J Interact Ethnopharmacol.* 2016;5(2):122–130. doi: 10.5455/jice.20160321115402.
39. Freedman MR, Keast DR. White potatoes, including french fries, contribute shortfall nutrients to children's and adolescents' diets. *Nutr Res.* 2011;31(4):270–277. doi: 10.1016/j.nutres.2011.03.006.
40. Zeng C, Wang YL, Wei J, Yang T, Li H, Xie DX, Li YS, Lei GH. Association between low serum magnesium concentration and hyperuricemia. *Magn Res.* 2015;28(2):56–63. doi: 10.1684/mrh.2015.0384.
41. Cao J, Zhang J, Zhang Y, Li H, Jiang C, Lin T, Zhou Z, Song Y, Liu C, Liu L, Wang B, Li J, Zhang Y, Cui Y, Huo Y, Wang X, Zhang H, Qin X, Xu X. Plasma magnesium and the risk of



- new-onset hyperuricaemia in hypertensive patients. *Br J Nutr.* 2020 Mar 26;1–8. doi: 10.1017/S0007114520001099.
42. Zhang Y, Qiu H. Dietary magnesium intake and hyperuricemia among US adults. *Nutrients.* 2018;10(3):296. doi: 10.3390/nu10030296.
43. de Oliveira Otto MC, Alonso A, Lee DH, Delclos GL, Jenny NS, Jiang R, Lima JA, Syman-ski E, Jacobs DR Jr, Nettleton JA. Dietary micro-nutrient intakes are associated with markers of inflammation but not with markers of subclinical atherosclerosis. *J Nutr.* 2011;141(8):1508–1515. doi: 10.3945/jn.111.138115.
44. Kirilmaz B, Asgun F, Alioglu E, Ercan E, Tengiz I, Turk U, Saygi S, Ozerkan F. High inflammatory activity related to the number of metabolic syndrome components. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2010;12(2):136–144. doi: 10.1111/j.1751-7176.2009.00229.x.
45. Ding J, Liu Q, Liu Z, Guo H, Liang J, Zhang Y. Association between dietary zinc intake and metabolic syndrome. A meta-analysis of observational studies. *Front Nutr.* 2022;9:825913. doi: 10.3389/fnut.2022.825913.
46. Xie DX, Xiong YL, Zeng C, Wei J, Yang T, Li H, Wang YL, Gao SG, Li YS, Lei GH. Association between low dietary zinc and hyperuricaemia in middle-aged and older males in China: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2015;5(10):e008637. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008637.
47. Zhang Y, Liu Y, Qiu H. Association between dietary zinc intake and hyperuricemia among adults in the United States. *Nutrients.* 2018;10(5):568. doi: 10.3390/nu10050568.
48. Li LZ, Zhou GX, Li J, Jiang W, Liu BL, Zhou W. Compounds containing trace element copper or zinc exhibit as potent hyperuricemia inhibitors via xanthine oxidase inactivation. *J Trace Elem Med Biol.* 2018;49:72–78. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.04.019.
49. Salamone D, Rivellese AA, Vetrani C. The relationship between gut microbiota, short-chain fatty acids and type 2 diabetes mellitus: the possible role of dietary fibre. *Acta Diabetol.* 2021;58(9):1131–1138. doi: 10.1007/s00592-021-01727-5.
50. Sun SZ, Flickinger BD, Williamson-Hughes PS, Empie MW. Lack of association between dietary fructose and hyperuricemia risk in adults. *Nutr Metab (Lond).* 2010;7:16. doi: 10.1186/1743-7075-7-16.
51. Sun Y, Sun J, Zhang P, Zhong F, Cai J, Ma A. Association of dietary fiber intake with hyperuricemia in U.S. adults. *Food Funct.* 2019;10(8):4932–4940. doi: 10.1039/c8fo01917g.
52. Huang T, Li K, Asimi S, Chen Q, Li D. Effect of vitamin B-12 and n-3 polyunsaturated fatty acids on plasma homocysteine, ferritin, C-reactive protein, and other cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(3):403–411. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.3.19.

Modifiable nutritional factors in hyperuricemia and gout

O.A. Georginova¹ • P.N. Astashkevich¹ • T.N. Krasnova¹

Uric acid is an independent risk factor for socially important diseases, such as chronic heart failure and chronic kidney disease. The review summarizes current data on the impact of nutrition as a presumably modifiable factor into the development of hyperuricemia and gout. The authors describe biochemical mechanisms underlying hyperuricemia and present data on the influence of excessive intake of fructose, purines, and various alcohol-containing drinks on the risk of gout. Favorable impact of vitamin C supplements, coffee, cherry juice, some chemical elements (magnesium, zinc, and copper) on uric acid levels has been shown, as well as the impact of intake of low fat dairy products, polyphenols, food fibers, and omega-3 polyunsaturated fatty acids on the incidence of hyperuricemia. The information presented in the review can be used in clinical practice for preparation of an individualized nutritional plan aimed at

normalization of uric acid levels. This would minimize the use of agents affecting the synthesis of uric acid and slow down the progression of chronic heart failure and chronic kidney disease.

Key words: uric acid, hyperuricemia, gout, diet, fructose, purines, cherries, vitamin C, alcohol, coffee, omega-3 polyunsaturated fatty acids, food fiber, magnesium, zinc, copper, dairy products

For citation: Georginova OA, Astashkevich PN, Krasnova TN. Modifiable nutritional factors in hyperuricemia and gout. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(4):264–273. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-028.

Received 21 July 2022; revised 19 August 2022; approved 5 September 2022; published online 14 September 2022

Funding

The study was performed as a part of the State project of the M.V. Lomonosov Moscow State University (Research project 121062100012-0). The authors did not get any honorarium for the article.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests as per this article.

Authors' contribution

The authors are fully responsible for the final version of the manuscript. All the authors have taken part in the elaboration of the study concept and in text writing. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Olga A. Georginova – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine; General Physician, Rheumatologist, Department of Internal Medicine, Medical Research and Educational Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>
✉ Lomonosovskiy prospekt 27–1, Moscow, 119192, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 932 88 13. E-mail: olga.georginova@gmail.com

Polina N. Astashkevich – 5th year Student, Faculty of Fundamental Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4010-0386>. E-mail: mrspolly11@gmail.com

Tatyana N. Krasnova – MD, PhD, Associate Professor, Head of Chair of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine; Leading Research Fellow, Department of Internal Medicine, Medical Research and Educational Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>. E-mail: krasnovamgu@yandex.ru

¹ M.V. Lomonosov Moscow State University; Leninskie Gory 1, Moscow, 119991, Russian Federation