

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 575.22:612.461.25:[616.12-008.331.1+616.12-008.313.2]

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-1-33-42>

Поступила в редакцию 25.06.2022

Received 25.06.2022

Т. Л. Борисенко, В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат, О. В. Горчакова, А. В. Копыцкий*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь***РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ГЕНА *SLC2A9* И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С УРОВНЕМ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

Аннотация. Бессимптомная гиперурикемия (ГУ) широко распространена в популяции и является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Данные многочисленных исследований подтверждают взаимосвязь между повышением уровня мочевой кислоты (МК) и риском развития артериальной гипертензии (АГ) и/или фибрилляции предсердий (ФП). Одной из причин повышения уровня МК и значимым фактором риска возникновения ГУ является наличие полиморфизма гена *SLC2A9* – высокоспецифического транспортера уратов в клетках проксимальных почечных канальцев, кодирующего белок GLUT9.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости генотипов и аллелей полиморфного варианта rs734553 гена *SLC2A9* и его взаимосвязь с уровнем МК у пациентов с АГ и ФП, а также у здоровых лиц.

Обследован 141 пациент, из них 50 – здоровые пациенты (1-я группа), 68 – с АГ и ФП (2-я группа), 23 – с АГ (3-я группа).

В общей выборке пациентов частоты генотипов полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* были следующие: АА – 46,1 % ($n = 65$), АС – 36,2 % ($n = 51$), СС – 17,7 % ($n = 25$). Согласно результатам генотипирования пациентов, в 1-й группе генотип АА составил 64 % ($n = 32$), АС – 22 % ($n = 11$), СС – 14 % ($n = 7$); во 2-й группе – 32,4 % ($n = 22$), 48,5 % ($n = 33$) и 19,1 % ($n = 13$); в 3-й группе – 47,8 % ($n = 11$), 30,4 % ($n = 7$) и 21,7 % ($n = 5$) соответственно. У пациентов с генотипом СС (420 [413; 424] мкмоль/л) и генотипом АС (330 [284; 412] мкмоль/л) величина урикемии была выше, чем у лиц с генотипом АА (310 [281; 341] мкмоль/л) ($p = 0,003$). ГУ с генотипом АА во 2-й группе была диагностирована у 2 (2,9 %) пациентов, с генотипом АС – у 12 (17,6 %), с генотипом СС – у 10 (14,7 %); в 3-й группе – у 1 (4,3 %), 1 (4,3 %) и 3 (13 %) соответственно. Один пациент (2 %) с ГУ из 1-й группы имел генотип СС.

Установлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs734553 гена *SLC2A9* и его взаимосвязь с уровнем МК у пациентов с АГ и ФП, а также у здоровых лиц. У пациентов с АГ и ФП генотип АС встречался в 3 раза чаще, а генотип СС в 2 раза чаще, чем у здоровых пациентов. ГУ встречался достоверно чаще ($p = 0,003$) в группе пациентов с АГ и ФП и генотипом СС, а также у пациентов с генотипом СС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, мочевая кислота, гиперурикемия, полиморфизм гена *SLC2A9*

Для цитирования: Распределение генотипов гена *SLC2A9* и его взаимосвязь с уровнем мочевой кислоты у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий / Т. Л. Борисенко [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 33–42. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-1-33-42>

Tatyana L. Barysenka, Viktor A. Snezhitskiy, Mikhail N. Kurbat, Olga V. Gorchakova, Andrey V. Kopytsky*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus***DISTRIBUTION OF THE *SLC2A9* GENOTYPE AND ITS ASSOCIATION WITH THE URIC ACID LEVEL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ATRIAL FIBRILLATION**

Abstract. Asymptomatic hyperuricemia (HU) is widespread in the population and is one of the main risk factors for cardiovascular diseases. Evidence of numerous studies supports the association between increased uric acid (UA) levels and the risk of arterial hypertension (HTN) and/or atrial fibrillation (AF). One of the causes for an increase in UA levels and a significant risk factor for HU is the polymorphism of the *SLC2A9* gene, a highly specific urate transporter in proximal renal tubule cells, encoding the GLUT9 protein.

The aim of the study is to investigate the frequency of genotypes and alleles of the *SLC2A9* gene rs734553 polymorphic variant and its association with the UA level in patients with HTN and AF, as well as in healthy individuals.

141 patients, including 50 healthy patients (group 1), 68 – with HTN and AF (group 2), 23 – with HTN (group 3) were examined.

In the overall group of patients, the frequencies of the *SLC2A9* gene rs734553 polymorphism were as follows: АА – 46.1 % ($n = 65$), АС – 36.2 % ($n = 51$), СС – 17.7 % ($n = 25$). According to the genotyping results of patients, in group 1 the АА genotype was 64 % ($n = 32$), АС – 22 % ($n = 11$), СС – 14 % ($n = 7$); in group 2 – 32.4 % ($n = 22$), 48.5 % ($n = 33$) and 19.1 % ($n = 13$); in group 3 47.8 % ($n = 11$), 30.4 % ($n = 7$) and 21.7 % ($n = 5$), respectively. The СС genotype patients

(420 [413; 424] $\mu\text{mol/l}$) and the AC genotype patients (330 [284; 412] $\mu\text{mol/l}$) had higher uricemia values than those with the AA genotype (310 [281; 341] $\mu\text{mol/l}$) ($p = 0.003$). HU with the AA genotype in group 2 was diagnosed in 2 (2.9 %) patients, with the AC genotype in 12 (17.6 %), and with the CC genotype in 10 (14.7 %) patients; in group 3 – 1 (4.3 %), 1 (4.3 %) and 3 (13 %), respectively. One patient (2 %) with HU in group 1 had the CC genotype.

The distribution of genotype and allele frequencies of the *SLC2A9* gene rs734553 polymorphic variant and its association with the UA level in patients with HTN and AF, as well as in healthy individuals were established. In patients with HTN and AF, the AC genotype occurred 3 times more often and the CC genotype occurred 2 times more often than in healthy patients. HU occurred significantly more often ($p = 0.003$) in the group of patients with HTN and AF and the CC genotype, as well as in patients with the CC genotype.

Keywords: arterial hypertension, atrial fibrillation, uric acid, hyperuricemia, *SLC2A9* gene polymorphism

For citation: Barysenka T. L., Snezhitskiy V. A., Kurbat M. N., Gorchakova O. V., Kopytsky A. V. Distribution of the *SLC2A9* genotype and its association with the uric acid level in patients with arterial hypertension and atrial fibrillation. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2024, vol. 21, no. 1, pp. 33–42 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-1-33-42>

Введение. Основной причиной смерти взрослого населения во многих странах мира являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности осложнения вследствие артериальной гипертензии (АГ) и фибрилляции предсердий (ФП) [1].

ФП, наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом (СД), отнесена мировым медицинским сообществом к числу трех сердечно-сосудистых «эпидемий XXI века». В последние годы распространенность ФП неуклонно растет, при этом истинная причина этого роста частоты ФП не может быть объяснена лишь увеличением продолжительности жизни пациентов, более частым поражением клапанов сердца или ростом распространенности инфаркта миокарда [2].

Несмотря на то что ФП встречается у лиц с различными проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС), все чаще она диагностируется у больных АГ, не страдающих ИБС. ФП как причина серьезных сердечно-сосудистых осложнений требует глубокого понимания патогенетических аспектов и всестороннего изучения проблемы с учетом сопутствующей коморбидной патологии для выявления предикторов развития и прогрессирования [1].

Долгое время мочевая кислота (МК) рассматривалась как инертный конечный продукт катаболизма пуриновых оснований, однако в последние десятилетия накоплены неоспоримые доказательства того, что хроническая бессимптомная гиперурикемия (ГУ) не только ассоциирована с отложением кристаллов моноурата натрия в тканях и подагрой, но и является независимым фактором риска развития АГ, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), метаболического синдрома, хронической болезни почек (ХБП). При этом механизмы, объясняющие связь ССЗ с ГУ, до конца не изучены [3].

При уровне МК в сыворотке крови >360 мкмоль/л у женщин и >400 мкмоль/л у мужчин и отсутствии признаков подагрического артрита ГУ считается бессимптомной [4].

В последние десятилетия во многих странах мира наблюдается тенденция к увеличению частоты встречаемости ГУ, что обусловлено снижением физической активности населения, увеличением частоты метаболических нарушений (избыточная масса тела и ожирение, патология углеводного и липидного обмена), все большим потреблением продуктов питания, богатых пуринами (мясо и морепродукты), сладких безалкогольных напитков и алкоголя, а также увеличением продолжительности жизни как в общей популяции, так и у пациентов с ХБП и застойной сердечной недостаточностью [4].

О значении бессимптомной ГУ в риске развития ССЗ свидетельствует включение МК в состав факторов риска развития АГ в рекомендациях ESC/ESH (2018 г.) и рекомендациях Российского кардиологического общества (2020 г.) [5, 6].

Наследственные факторы в развитии ГУ могут играть значительную роль, поэтому во всем мире в научных исследованиях по фундаментальной медицине большое внимание уделяется молекулярно-генетическим методам анализа. Поскольку наследуемость концентрации уратов сыворотки составляет 40–70 %, предполагается, что генетические вариации могут влиять на уровень МК через регуляцию ее синтеза, реабсорбции и экскреции [7].

Ген *SLC2A9* кодирует белок, известный как глюкозный транспортер 9 (GLUT9) или эффлюксный транспортер уратов (URAT)v1, который является также высокоспецифическим транспортером

уратов в клетках проксимальных почечных канальцев, непосредственно влияя на реабсорбцию МК [8]. Недавно было установлено, что распространенные генетические варианты *SLC2A9* тесно связаны с уровнем уратов в сыворотке крови и подагрой в когортах представителей европеоидной расы из Италии, Великобритании, Хорватии, США, Германии и Австрии [9]. Генетические варианты *SLC2A9* влияли на уровень МК у взрослых пациентов из Кореи [10].

Научный интерес представляет и обнаружение связи ряда факторов (клинических и генетических) у пациентов с ГУ и сердечно-сосудистой патологией.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости генотипов и аллелей полиморфного варианта rs734553 гена *SLC2A9* и уровень мочевой кислоты у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий, а также у здоровых лиц.

Материалы и методы исследования. Основная часть данного исследования выполнена на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр». Дополнительное обследование здоровых пациентов (1-я группа) осуществлялось на базе УЗ «Медицинская служба Департамента финансов и тыла МВД по Гродненской области» и УЗ «Гродненская областная станция переливания крови».

Включенные в исследование пациенты ($n = 141$) были разделены на следующие группы: 1-я – здоровые пациенты, без анамнеза АГ и ФП ($n = 50$); 2-я – пациенты с АГ и ФП ($n = 68$), 3-я – пациенты с АГ ($n = 23$). В план обследования пациентов входило изучение анамнеза, физикальное обследование, инструментальная и лабораторная диагностика.

Критерии включения в исследование: для 2-й группы – наличие АГ и ФП, развившейся на фоне АГ; для 3-й группы – наличие АГ, а также отсутствие анамнеза ФП и других клинически значимых нарушений ритма.

Критерии исключения из исследования: острая коронарная или цереброваскулярная патология на момент обследования, инфаркт миокарда либо нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, клинически значимая клапанная патология ревматической или другой этиологии, недостаточность кровообращения IIА и выше, кардиохирургическое вмешательство в анамнезе, ФП после употребления алкоголя, мультифокальный атеросклероз, подагра, ХБП, СД, ожирение, нарушение функции щитовидной железы, бронхолегочная патология, обострение заболеваний желудочно-кишечного тракта, нарушение функции печени, активный воспалительный процесс любой локализации.

Помимо стандартных общеклинических показателей, у всех пациентов определяли уровень МК ферментативным колориметрическим методом. Наличие ГУ предполагалось при уровне МК в сыворотке крови >360 мкмоль/л у женщин и >400 мкмоль/л у мужчин и отсутствии признаков подагрического артрита [4].

Уровень ксантиноксидазы в сыворотке крови определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа Human XDH (Xanthine dehydrogenase/oxidase) ELISA Kit Cat. No. EH1036, используя метод, основанный на твердофазном «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа, а содержание метаболитов пуринового обмена (аденозина, гипоксантина и ксантина) – с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для определения полиморфного варианта rs734553 гена *SLC2A9* использовали метод полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с применением набора реагентов производства «Литех» (РФ). Для выделения геномной ДНК человека использовали набор реагентов «ДНК-Экстран-1» («Синтол», РФ), для амплификации ДНК – прибор Rotor Gene-Q (Qiagen, Германия).

Во время пребывания в стационаре лечение пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП соответствовало стратегии контроля ритма с назначением антиаритмических препаратов III или IC класса. Кроме того, всем пациентам с персистирующей формой ФП проводили электрическую кардиоверсию с целью восстановления синусового ритма. При лечении пациентов с постоянной формой ФП придерживались стратегии контроля частоты сердечных сокращений, что достигалось путем назначения β -адреноблокатора. При лечении пациентов с АГ использовали алгоритмы ведения пациентов с АГ, целью которых является достижение целевого уровня артериального давления (АД) и уменьшение числа сердечно-сосудистых событий. Пациенты с АГ получали или один из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента –

периндоприл, рамиприл, лизиноприл, или один из блокаторов рецепторов ангиотензина II – лозартан, валсартан, или комбинированную терапию с применением рациональных комбинаций антигипертензивной терапии в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 г. [5]. Всем пациентам с ФП назначали антитромботическую терапию с учетом риска развития инсульта согласно шкале CHA2DS2-VASc: варфарин до достижения целевого международного нормализованного отношения 2,5 (2,0–3,0) или прямой ингибитор фактора Ха – ривароксабан. Всем пациентам проводилась коррекция сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска в виде назначения, при необходимости, антиагрегантной и гиполипидемической терапии.

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Описательные статистики были представлены как Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили соответственно. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами применялся *U*-критерий Манна–Уитни. При сравнении трех независимых групп использовали критерий Краскела–Уоллиса; при необходимости выполняли апостериорные попарные сравнения по критерию Стила–Дваса–Кричлоу–Флинера. Статистическую значимость различий между распределениями качественных признаков оценивали при помощи точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs734553 гена *SLC2A9* соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета.

Результаты исследования. В табл. 1 приведена характеристика групп пациентов, включенных в исследование.

Т а б л и ц а 1. Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristic of the patient groups included in the study

Показатель	Группа 1 ($n = 50$)	Группа 2 ($n = 68$)	Группа 3 ($n = 23$)	p
Возраст, лет	50 [45; 53]	57 [51; 62]	45 [38; 50]	$< 0,001$
Пол (мужской)	22 (44 %)	63 (93 %)	20 (87 %)	$< 0,001$
САД, мм рт. ст.	120 [110; 120]	140 [130; 155]	150 [140; 160]	$< 0,001$
ДАД, мм рт. ст.	80 [70; 80]	90 [87,5; 100]	90 [90; 100]	$< 0,001$
Опыт ФП, мес.	–	22 [3; 96]	–	$< 0,001$
Индекс массы тела, кг/м ²	26,2 [24,8; 27,4]	26,8 [25,7; 28,3]	26,8 [25,6; 27,5]	$> 0,05$
Мочевая кислота, мкмоль/л	197 [161; 229]	335 [284; 413]	330 [281; 390]	$< 0,001$
Ксантинооксидаза, пг/мл	0,66 [0,26; 1,33]	0,51 [0,17; 0,92]	0,58 [0,25; 0,76]	$> 0,05$
Гипоксантин, мкмоль/л	11,3 [6,5; 32,9]	4,9 [2,4; 8,2]	3,9 [1,8; 8,5]	$< 0,001$
Ксантин, мкмоль/л	2,1 [1,3; 3]	0,7 [0,5; 1]	0,69 [0,4; 0,9]	$< 0,001$
Аденозин, мкмоль/л	0,07 [0,04; 0,17]	0,12 [0,08; 0,17]	0,13 [0,09; 0,17]	0,005

Примечание. Здесь и в табл. 2 данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (%) или медианы (25 %-ного и 75 %-ного квартилей). САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Уровень МК составил 197 [161; 229] мкмоль/л у здоровых пациентов без анамнеза АГ и ФП (1-я группа), 335 [284; 413] мкмоль/л у пациентов с АГ и ФП (2-я группа), 330 [281; 390] мкмоль/л у пациентов с АГ (3-я группа) ($p < 0,001$) (табл. 1). ГУ обнаружена у 30 (21,3 %) пациентов из всех групп (у 1 (2 %) из 1-й группы, у 24 (35,3 %) из 2-й группы и у 5 (21,7 %) из 3-й группы). Нормальный уровень МК отмечен у 111 (78,7 %) пациентов.

По результатам молекулярно-генетического исследования полиморфного варианта rs734553 гена *SLC2A9* выявлено три вида генотипов: АА – гомозиготный доминантный, АС – гетерозиготный, СС – гомозиготный рецессивный.

В общей выборке пациентов частоты генотипов полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* были следующие: АА – 46,1 % ($n = 65$), АС – 36,2 % ($n = 51$), СС – 17,7 % ($n = 25$). Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p = 0,01$). Частота аллели А составила 64,2 %, аллели С – 35,8 %.

По результатам генотипирования пациентов 1-й группы по полиморфизму rs734553 гена *SLC2A9* получены следующие результаты: АА – 64 % ($n = 32$), АС – 22 % ($n = 11$), СС – 14 % ($n = 7$). Аллель А встречалась в 75 % случаев, аллель С – в 25 % (табл. 2).

У пациентов 2-й группы гомозиготный генотип АА выявлен в 32,4 % случаев ($n = 22$), гетерозиготный генотип АС – в 48,5 % ($n = 33$), гомозиготный генотип СС – в 19,1 % ($n = 13$). Аллель А встречалась у 56,6 % пациентов, аллель С – у 43,4 % (табл. 2).

У пациентов 3-й группы гомозиготный генотип АА выявлен в 47,8 % случаев ($n = 11$), гетерозиготный генотип АС – в 30,4 % ($n = 7$), гомозиготный генотип СС – в 21,7 % ($n = 5$). Аллель А встречалась у 63 % пациентов, аллель С – у 37 % (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта rs734553 гена *SLC2A9*, n (%)

Table 2. Distribution of genotype and allele frequencies of *SLC2A9* gene rs734553 polymorphic variant, n (%)

Полиморфизм, генотип	Группа 1 ($n = 50$)	Группа 2 ($n = 68$)	Группа 3 ($n = 23$)	p
АА	32 (64)*	22 (32,4)*	11 (47,8)	0,002
АС	11 (22)*	33 (48,5)*	7 (30,4)	0,01
СС	7 (14)	13 (19,1)	5 (21,8)	0,664
Аллель А	75 (75)*	77 (56,6)*	29 (63)	0,012
Аллель С	25 (25)*	59 (43,4)*	17 (37)	0,012

П р и м е ч а н и е. * – достоверные различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами.

Уровень МК значительно различался у пациентов 2-й группы с разными генотипами полиморфного варианта rs734553 гена *SLC2A9*. У пациентов с генотипом СС (420 [413; 424] мкмоль/л) и с генотипом АС (330 [284; 412] мкмоль/л) величина урикемии была выше, чем у пациентов с генотипом АА (310 [281; 341] мкмоль/л) полиморфного варианта rs734553 гена *SLC2A9* ($p = 0,003$) (табл. 3).

ГУ с генотипом АА у пациентов 2-й группы была диагностирована в 2,9 % ($n = 2$) случаев, с генотипом АС – в 17,6 % ($n = 12$), с генотипом СС – в 14,7 % ($n = 10$), а у пациентов 3-й группы – в 4,3 % ($n = 1$), 4,3 % ($n = 1$) и 13 % ($n = 3$) случаев соответственно. Пациент с ГУ из 1-й группы имел генотип СС (2 %).

Т а б л и ц а 3. Уровень мочевой кислоты в зависимости от генотипа полиморфного варианта rs734553 гена *SLC2A9* у обследуемых пациентов

Table 3. Uric acid level depending on the genotype of the *SLC2A9* gene rs734553 polymorphic variant in the studied patients

Мочевая кислота, мкмоль/л	Генотип			p
	АА	АС	СС	
Группа 1 ($n = 50$)	199 (144; 233)	177 (161; 222)	185 (171; 201)	$H = 0,255$; $p = 0,88$
Группа 2 ($n = 68$)	310 (281; 341)*	330 (284; 412)#	420 (413; 424)*#	$H = 11,954$; $p = 0,003$
Группа 3 ($n = 23$)	330 (267; 360)	340 (317; 380)	420 (300; 421)	$H = 1,497$; $p = 0,473$

П р и м е ч а н и е. Достоверные различия между парами сравнения генотипов ($p < 0,05$): * – АА–СС, # – АС–СС. Сравнение трех подгрупп в каждой группе выполнено при помощи критерия Краскела–Уоллиса; попарные апостериорные сравнения во 2-й группе выполнены при помощи критерия Стила–Дваса–Кричлоу–Флинера.

Обсуждение. За последние десятилетия распространенность ГУ существенно увеличилась во всем мире. Данные свидетельствуют о достоверном увеличении распространенности ГУ в США за последнее десятилетие с 19,1 до 21,4 % [11]. В метаанализе, опубликованном В. Liu с соавт., сообщалось, что общая распространенность ГУ в 59 исследованиях, проведенных в Китае за последние годы и отобранных для метаанализа, составила 21,6 % для мужчин и 8,6 % для женщин. Показано, что риск ГУ увеличивался у мужчин после 30 лет, а у женщин – после 50 [12].

Распространенность патологических состояний, ассоциированных с ГУ, увеличивается, что выводит данную проблему за рамки ревматологических заболеваний и требует широкого подхода с учетом рисков развития ССЗ и заболеваний почек. Следует отметить, что, несмотря на активное изучение проблемы бессимптомной ГУ, важнейшие аспекты до сих пор остаются предметом дискуссий [4].

Данные последних лет указывают на то, что в большинстве случаев ГУ при подагре связана скорее с недостаточной экскрецией, чем с избыточной продукцией МК. Всего за сутки экскретируется 300–600 мг (1,8–3,6 ммоль) МК. Приблизительно 95 % МК выделяется в мочу путем фильтрации в клубочках почек, однако почти вся МК в последующем подвергается обратной реабсорбции под воздействием переносчиков уратов (URAT-1) и органических анионов (OATs) в проксимальных отделах канальца. Потом она вновь секретируется в дистальных канальцах в мочу, а далее 80 % кислоты окончательно реабсорбируется в кровь, а 20 % выводится с мочой. Повышение уровня МК в сыворотке крови оказывает влияние на клетки эндотелия и гладкой мускулатуры сосудов, приводя к развитию микрососудистого повреждения почек. Таким образом, почки могут играть ключевую роль в недостаточной экскреции МК и, как следствие, являться причиной ГУ [13].

Несмотря на то что наличие ГУ является необходимым условием для возникновения подагры, далеко не у всех пациентов с повышением МК дебютирует суставной синдром. Так, по данным наблюдательного исследования, 5-летняя кумулятивная заболеваемость подагрой у мужчин с бессимптомной ГУ составила 18,83 %. В другом наблюдательном исследовании за 7,5 года наблюдения подагра дебютировала у 3,1 % пациентов с бессимптомной ГУ [14]. Несмотря на это, влияние ГУ на развитие и прогрессирование целого ряда патологий терапевтического профиля имеет широкий диапазон.

Эпидемиологические исследования показали, что повышение концентрации МК является предиктором развития АГ. Данные метаанализа 18 исследований демонстрируют увеличение на 13 % частоты впервые возникшей АГ на каждый 1 % повышения уровня МК [15]. Исследование RAMELA подтвердило, что увеличение уровня МК на 1 мг/дл (60 мкмоль/л) связано со значительным повышением риска развития впервые возникшей АГ [16]. ГУ является значимым фактором риска развития ИБС, острого инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой и общей смертности [17]. Кроме того, 12-летнее исследование RIUMA, в котором приняли участие 1720 пациентов с АГ, показало, что уровень МК – сильный предиктор смертности [18]. В метаанализе данных 8776 пациентов с острым коронарным синдромом и сопутствующей ГУ выявлено повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, общей и сердечно-сосудистой смертности после корректировки на другие известные факторы риска [19]. У пациентов с ХСН установлена прямая связь между повышением уровня МК, снижением фракции выброса левого желудочка и уровнем NT-proBNP [20]. В литературе представлены доказательства взаимосвязи ГУ и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Более того, у пациентов, перенесших ОНМК и имеющих ГУ, отмечалось увеличение показателя смертности [21]. Нарушения ритма сердца также ассоциированы с ГУ. В частности, описаны пути патологического влияния МК на формирование ФП [22].

Представленные результаты исследований по взаимосвязи повышенного уровня МК с риском развития ФП показали, что повышенный уровень МК достоверно увеличивает риск развития ФП [22]. Участвуя в процессе ремоделирования предсердий, ГУ является потенциальным механизмом, лежащим в основе повышенного риска развития аритмии [11].

Уровень МК в крови регулируется тремя механизмами: эндогенным синтезом, экскрецией и реабсорбцией в почках и кишечнике. В физиологических условиях производство и выведение

МК находятся в состоянии баланса, а при его нарушении развивается ГУ. Генетически обусловленное нарушение реабсорбции или экскреции МК может приводить к гипо- или гиперурикемии, демонстрируя, соответственно, двунаправленность транспорта уратов в эпителии проксимальных канальцев почек [23].

Большинство генов, ассоциированных в полногеномном ассоциативном исследовании (genome-wide association study) с уровнем МК или подагрой, кодируют протеины, которые вовлечены в систему почечного транспорта уратов, например *SLC2A9* (solute carrier family 2, member 9) и *ABCG2* (ATP-binding cassette, family G) – хорошо известные гены уратных транспортеров, отвечающие за их реабсорбцию и экскрецию [24].

Проводимые в последние годы полногеномные исследования продемонстрировали важную роль генетической предрасположенности к нарушению пуринового обмена. В частности, полиморфизмы генов, кодирующих уратные транспортеры в почках и кишечнике (*SLC2A9*, *SLC22A12*, *ABCG2* и др.), могут быть причиной повышения уровня МК, т. е. значимым фактором риска возникновения подагры и ГУ [8].

Ген *SLC2A9* кодирует белок, известный как глюкозный транспортер 9 (GLUT9) или эффлюксный транспортер уратов (URAT)v1. Располагается на коротком плече 4-й хромосомы, является высокоспецифическим транспортером уратов в клетках проксимальных почечных канальцев, непосредственно влияя на реабсорбцию МК [8]. Экспрессируется на гепатоцитах, хондроцитах, интестинальных клетках, лейкоцитах, эпителиальных клетках почек. Ген *SLC2A9* существует в двух изоформах: *SLC2A9v1* (обычно переносится на базолатеральную мембрану эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек, транспортирует ураты из клеток проксимальных канальцев) и *SLC2A9v2* (локализуется на апикальной мембране и обладает высокой способностью к транспорту уратов, может быть ингибирован урикозурическими препаратами (пробенецидом, бензбромароном, лозартаном). Механизм выведения МК посредством регуляции *SLC2A9* осуществляется посредством этих двух вариантов [25].

Результаты обследования 608 пациентов мужского пола, проведенного китайскими учеными Х-Л. Уи и соавт. в 2018 г., продемонстрировали взаимосвязь полиморфного варианта rs734553 гена *SLC2A9* с ГУ у пациентов с СД второго типа. Пациенты с наличием генотипа с неблагоприятным аллелем С имели более высокий риск ГУ и СД второго типа, осложненного ГУ, чем пациенты без аллеля С. Следовательно, наличие мутации в гене *SLC2A9* увеличивает риск развития ГУ и СД второго типа, осложненного ГУ, в китайской популяции [26]. Согласно опубликованной информации, полиморфизм rs734553 гена *SLC2A9* влияет на уровень МК в сыворотке крови, способствуя предрасположенности к подагре, болезни Паркинсона или прогрессированию ХБП [27]. В исследовании, проведенном в сообществе амишей, полиморфизм rs734553 гена *SLC2A9* был тесно связан с артериальным давлением (АД) [28]. Кроме того, в рамках недавнего исследования F. Mallamaci с соавт., включающего 449 пациентов, было установлено, что носительство неблагоприятного аллеля rs734553 в гене *SLC2A9* позволяет предсказать прогрессирование ХБП, а также ассоциированное систолическое АД и толщину комплекса интима-медиа сонных артерий в корте пациентов с ХБП в Южной Италии [29, 30].

Заключение. Установлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs734553 гена *SLC2A9* и его взаимосвязь с уровнем МК у пациентов с АГ и ФП, а также у здоровых лиц.

Выявлены достоверные различия между пациентами по гетерозиготному генотипу АС ($p = 0,01$) при выполнении сравнительного анализа частот генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9*. У пациентов с АГ и ФП генотип АС встречался в 3 и 4 раза чаще, чем у здоровых пациентов и пациентов только с АГ соответственно. Генотип СС у пациентов с АГ и ФП встречался в 2 и 2,5 раза чаще, чем у здоровых пациентов и пациентов только с АГ соответственно. Уровень МК достоверно выше у пациентов с наличием АГ и ФП, а также у пациентов только с АГ по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы. ГУ встречается достоверно чаще ($p = 0,003$) в группе пациентов с АГ и ФП и генотипом СС, а также у пациентов с генотипом СС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Генетические маркеры фибрилляции предсердий на фоне гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями / Л. Хидирова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 83–85.
2. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRs), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE) / D. G. Katritsis [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39, N 16. – P. 1442–1445. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw455>
3. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease / C. Borghi [et al.] // J. Hypertens. – 2015. – Vol. 33, N 9. – P. 1729–1741. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000701>
4. Кобалава, Ж. Д. Бессимптомная гиперурикемия и риск развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний / Ж. Д. Кобалава, Е. А. Троицкая // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 10. – С. 113–121.
5. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39, N 33. – P. 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
6. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149–218.
7. Роль полиморфизма *SLC2A9*, *ABCG2* генов в возникновении гиперурикемии и подагры // А. А. Фадеева [и др.] // Georg. Med. News. – 2016. – Т. 252, № 3. – С. 79–83.
8. The genetics of hyperuricaemia and gout / A. M. Reginato [et al.] // Nat. Rev. Rheumatol. – 2012. – Vol. 8, N 10. – P. 610–621. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.144>
9. Genome-wide association study identifies genes for biomarkers of cardiovascular disease: serum urate and dyslipidemia / C. Wallace [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2008. – Vol. 82, N 1. – P. 139–149. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.11.001>
10. Effects of SLC2A9 variants on uric acid levels in a Korean population / J. W. Sull [et al.] // Rheumatol. Int. – 2013. – Vol. 33, N 1. – P. 19–23. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2303-2>
11. Barysenka, T. L. The role of hyperuricemia in the development of atrial fibrillation / T. L. Barysenka, V. A. Snezhitskiy // Cardiac Arrhythmias. – 2021. – Т. 1, № 1. – С. 7–16.
12. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis / B. Liu [et al.] // BMC Public Health. – 2011. – N 11. – Art. 832. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-832>
13. Жернакова, Ю. В. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний – что нового? / Ю. В. Жернакова // Мед. алфавит. – 2020. – № 13. – С. 5–11.
14. Lin, K. C. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study / K. C. Lin, H. Y. Lin, P. Chou // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27, N 6. – P. 1501–1505.
15. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis / P. C. Grayson [et al.] // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2011. – Vol. 63, N 1. – P. 102–110. <https://doi.org/10.1002/acr.20344>
16. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality / M. Bombelli [et al.] // J. Hypertens. – 2014. – Vol. 32, N 6. – P. 1237–1244. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000161>
17. Asymptomatic hyperuricemia and coronary artery disease in elderly patients without comorbidities / J. Wu [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, N 46. – P. 80688–80699. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21079>
18. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study / P. Verdecchia [et al.] // Hypertension. – 2000. – Vol. 36, N 6. – P. 1072–1078. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.6.1072>
19. Prognostic value of hyperuricemia in patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis / C. He [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2019. – Vol. 49, N 4. – P. e13074. <https://doi.org/10.1111/eci.13074>
20. The relationship between serum uric acid and ejection fraction of the left ventricle / I. Vlad-Sabin [et al.] // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10, N 17. – Art. 4026. <https://doi.org/10.3390/jcm10174026>
21. The prognostic value of serum uric acid in hospitalized patients with acute cerebral infarction / B. Liu [et al.] // Dis. Markers. – 2021. – Vol. 2021. – Art. 6103961. <https://doi.org/10.1155/2021/6103961>
22. The key role of uric acid in oxidative stress, inflammation, fibrosis, apoptosis, and immunity in the pathogenesis of atrial fibrillation / Y. Deng [et al.] // Front Cardiovasc. Med. – 2021. – Vol. 8. – Art. 641136. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.641136>
23. Мазуров, В. И. Влияние бессимптомной гиперурикемии на коморбидные заболевания и возможности ее коррекции / В. И. Мазуров // ПМЖ. – 2021. – № 7. – С. 24–30.
24. Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes / H. Matsuo [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75, N 4. – P. 652–659. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206191>
25. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout / V. Vitart [et al.] // Nat. Genet. – 2008. – Vol. 40, N 4. – P. 437–442. <https://doi.org/10.1038/ng.106>
26. An intron variant of SLC2A9 increases the risk for type 2 diabetes mellitus complicated with hyperuricemia in Chinese male population / X.-L. Yi [et al.] // Iran J. Publ. Health. – 2018. – Vol. 47, N 6. – P. 844–851.
27. Association of a polymorphism in a gene encoding a urate transporter with CKD progression / A. Testa [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2014. – Vol. 9, N 6. – P. 1059–1065. <https://doi.org/10.2215/CJN.11041013>
28. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure / A. Parsa [et al.] // Kidney Int. – 2012. – Vol. 81, N 5. – P. 502–507. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.414>

29. A polymorphism in the major gene regulating serum uric acid associates with clinic SBP and the white-coat effect in a family-based study / F. Mallamaci [et al.] // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32, N 8. – P. 1621–1628. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000224>

30. A genetic marker of uric acid level, carotid atherosclerosis, and arterial stiffness: A family-based study / F. Mallamaci [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 65, N 2. – P. 294–302. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.07.021>

References

1. Khidirova L., Yakhontov D., Zenin S., Maksimov V. Genetic markers of atrial fibrillation in patients with hypertension in combination with non-cardiac diseases. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya* [Circulation pathology and cardiac surgery], 2019, vol. 23, no. 1, pp. 83–85 (in Russian).

2. Katritsis D. G., Boriani G., Cosio F. G., Hindricks G., Jais P., Josephson M. E. [et al.]. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *European Heart Journal*, 2018, vol. 39, no. 16, pp. 1442–1445. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw455>

3. Borghi C., Rosei E. A., Bardin T., Dawson J., Dominiczak A., Kielstein J. T., Manolis A. J., Perez-Ruiz F., Mancia G. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *Journal of Hypertension*, 2015, vol. 33, no. 9, pp. 1729–1741. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000701>

4. Kobalava Zh. D., Troitskaya E. A. Asymptomatic hyperuricemia and risk of cardiovascular and renal diseases. *Kardiologiya* [Cardiology], 2020, vol. 60, no. 10, pp. 113–121 (in Russian).

5. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. [et al.]. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 2018, vol. 39, no. 33, pp. 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

6. Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Nedogoda S. V., Shlyakhto E. V., Arutyunov G. P., Baranova E. I. [et al.]. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian journal of cardiology], 2020, vol. 25, no. 3, pp. 149–218 (in Russian).

7. Fadeeva A. A., Pristupa L. N., Pogorelova O. S., Kirichenko N. N., Dudchenko I. A. The role of *SLC2A9*, *ABCG2* gene polymorphism in the occurrence of hyperuricemia and gout. *Georgian Medical News*, 2016, vol. 252, no. 3, pp. 79–83 (in Russian).

8. Reginato A. M., Mount D. B., Yang I., Choi H. K. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nature Reviews Rheumatology*, 2012, vol. 8, no. 10, pp. 610–621. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.144>

9. Wallace C., Newhouse S. J., Braund P., Zhang F., Tobin M., Falchi M. [et al.]. Genome-wide association study identifies genes for biomarkers of cardiovascular disease: serum urate and dyslipidemia. *American Journal of Human Genetics*, 2008, vol. 82, no. 1, pp. 139–149. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.11.001>

10. Sull J. W., Park E. J., Lee M., Jee S. H. Effects of *SLC2A9* variants on uric acid levels in a Korean population. *Rheumatology International*, 2013, vol. 33, no. 1, pp. 19–23. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2303-2>

11. Barysenka T. L., Snezhitskiy V. A. The role of hyperuricemia in the development of atrial fibrillation. *Cardiac Arrhythmias*, 2021, vol. 1, no. 1, pp. 7–16.

12. Liu B., Wang T., Zhao H. N., Yue W. W., Yu H. P., Liu C. X., Yin J., Jia R. Y., Nie H. W. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health*, 2011, vol. 11, art. 832. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-832>

13. Zhernakova Yu. V. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular disease – what’s new? *Meditinskii alfavit* [Medical alphabet], 2020, no. 13, pp. 5–11 (in Russian).

14. Lin K. C., Lin H. Y., Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *Journal of Rheumatology*, 2000, vol. 27, no. 6, pp. 1501–1505.

15. Grayson P. C., Kim S. Y., LaValley M., Choi H. K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care and Research (Hoboken)*, 2011, vol. 63, no. 1, pp. 102–110. <https://doi.org/10.1002/acr.20344>

16. Bombelli M., Ronchi I., Volpe M., Facchetti R., Carugo S., Dell’oro R., Cuspidi C., Grassi G., Mancia G. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *Journal of Hypertension*, 2014, vol. 32, no. 6, pp. 1237–1244. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000161>

17. Wu J., Lei G., Wang X., Tang Y., Cheng H., Jian G., Wu X., Wang N. Asymptomatic hyperuricemia and coronary artery disease in elderly patients without comorbidities. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 46, pp. 80688–80699. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21079>

18. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G., Santeusano F., Porcellati C., Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Journal of Hypertension*, 2000, vol. 36, no. 6, pp. 1072–1078. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.6.1072>

19. He C., Lin P., Liu W., Fang K. Prognostic value of hyperuricemia in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*, 2019, vol. 49, no. 4, p. e13074. <https://doi.org/10.1111/eci.13074>

20. Vlad-Sabin I., Roxana B., Adina-Flavia C. M., Paul C., Melania A., Daniel G., Llie R. C., Romulus T., Daniel L. The relationship between serum uric acid and ejection fraction of the left ventricle. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, vol. 10, no. 17, art. 4026. <https://doi.org/10.3390/jcm10174026>

21. Liu B., Pan Y., Cao L., Yang J. The prognostic value of serum uric acid in hospitalized patients with acute cerebral infarction. *Disease Markers*, 2021, vol. 2021, art. 6103961. <https://doi.org/10.1155/2021/6103961>

22. Deng Y., Liu F., Yang X., Xia Y. The key role of uric acid in oxidative stress, inflammation, fibrosis, apoptosis, and immunity in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2021, vol. 8, art. 641136. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.641136>

23. Mazurov V. I., Bashkinov R. A., Gaidukova I. Z., Fonturenko A. Yu. The effect of asymptomatic hyperuricemia on comorbidities and the possibility of its correction. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian medical journal], 2021, no. 7, pp. 24–30 (in Russian).

24. Matsuo H., Yamamoto K., Nakaoka H., Nakayama A., Sakiyama M., Chiba T. [et al.]. Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016, vol. 75, no. 4, pp. 652–659. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206191>

25. Vitart V., Rudan I., Hayward C., Gray N. K., Floyd J., Palmer C. N. A. [et al.]. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nature Genetics*, 2008, vol. 40, no. 4, pp. 437–442. <https://doi.org/10.1038/ng.106>

26. Yi X.-L., Li J., Meng D.-M., Liu Y.-J., Liu Y.-H., Ma H.-M., Yuan Yi, Xing S.-C. An intron variant of SLC2A9 increases the risk for type 2 diabetes mellitus complicated with hyperuricemia in Chinese male population. *Iranian Journal of Public Health*, 2018, vol. 47, no. 6, pp. 844–851.

27. Testa A., Mallamaci F., Spoto B., Pisano A., Sanguedolce M. C., Tripepi G., Leonardis D., Zoccali C. Association of a polymorphism in a gene encoding a urate transporter with CKD progression. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2014, vol. 9, no. 6, pp. 1059–1065. <https://doi.org/10.2215/CJN.11041013>

28. Parsa A., Brown E., Weir M. R., Fink J. C., Shuldiner A. R., Mitchell B. D., McArdle P. F. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure. *Kidney International*, 2012, vol. 81, no. 5, pp. 502–507. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.414>

29. Mallamaci F., Testa A., Leonardis D., Tripepi R., Pisano A., Spoto B., Sanguedolce M. C., Parlongo R. M., Tripepi G., Zoccali C. A polymorphism in the major gene regulating serum uric acid associates with clinic SBP and the white-coat effect in a family-based study. *Journal of Hypertension*, 2014, vol. 32, no. 8, pp. 1621–1628. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000224>

30. Mallamaci F., Testa A., Leonardis D., Tripepi R., Pisano A., Spoto B., Sanguedolce M. C., Parlongo R. M., Tripepi G., Zoccali C. A. Genetic marker of uric acid level, carotid atherosclerosis, and arterial stiffness: A family-based study. *American Journal of Kidney Diseases*, 2015, vol. 65, no. 2, pp. 294–302. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.07.021>

Информация об авторах

Борисенко Татьяна Леоновна – ассистент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-7117-2182>. E-mail: t.kepourko@gmail.com

Снежницкий Виктор Александрович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>. E-mail: vsnezh@grsmu.by

Курбат Михаил Николаевич – канд. биол. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-9939-8749>. E-mail: vwmisha@mail.ru

Горчакова Ольга Владимировна – ст. науч. сотрудник. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-7732-7587>. E-mail: daniil_go@inbox.ru

Копыцкий Андрей Витальевич – ст. преподаватель. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-1862-4300>. E-mail: Andrey_cop@mail.ru

Information about the authors

Tatyana L. Barysenka – Assistant. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-7117-2182>. E-mail: t.kepourko@gmail.com

Viktor A. Snezhitskiy – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>. E-mail: vsnezh@grsmu.by

Mikhail N. Kurbat – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-9939-8749>. E-mail: vwmisha@mail.ru

Olga V. Gorchakova – Senior Researcher. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-7732-7587>. E-mail: daniil_go@inbox.ru

Andrey V. Kopytsky – Senior Lecturer. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-1862-4300>. E-mail: Andrey_cop@mail.ru