



Борисенко Т.Л. ✉, Снежицкий В.А., Дорошенко Е.М., Горчакова О.В., Копыцкий А.В.
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Уровень мочевой кислоты, метаболиты пуринового обмена и полиморфизм гена SLC2A9 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с артериальной гипертензией и/или фибрилляцией предсердий

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка, подготовка текста рукописи – Борисенко Т.Л.; концепция и дизайн исследования, редактирование текста – Снежицкий В.А.; определение метаболитов пуринового обмена – Дорошенко Е.М.; выполнение молекулярно-генетических исследований – Горчакова О.В.; статистическая обработка данных – Копыцкий А.В.

Подана: 21.09.2023

Принята: 12.02.2024

Контакты: t.kepourko@gmail.com

Резюме

Цель. Установить прогностическое значение уровня МК, метаболитов пуринового обмена и полиморфизма гена SLC2A9 в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и/или фибрилляцией предсердий (ФП).

Материалы и методы. В исследование включено 154 пациента: из них 50 человек (0-я группа) – здоровые лица, без анамнеза АГ и ФП, 13 человек (1-я группа) с ФП, 68 человек (2-я группа) с АГ и ФП, 23 человека (3-я группа) с АГ. Гиперурикемия выявлена у 34 (22,1%) человек, нормальный уровень МК – у 120 (77,9%). Всем пациентам проводились инструментальные, лабораторные и молекулярно-генетические исследования, в том числе определение полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 с помощью методики полимеразной цепной реакции, метаболитов пуринового обмена – с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. По окончании 36-месячного периода наблюдения за пациентами оценивалась частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события включали гипертонические кризы и/или рецидивы ФП, смерть сердечно-сосудистого генеза. Для выявления предикторов, влияющих на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и/или ФП, построена модель множественной логистической регрессии.

Результаты. В результате проведенного регрессионного анализа МК, ксантин, гипоксантин, аденозин, гетерозиготный генотип AC, гомозиготный рецессивный генотип CC полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 определены как предикторы, ассоциированные с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и/или ФП. Разработанная модель логистической регрессии обладает чувствительностью 82,69% и специфичностью 80,39%.



Заключение. Исходя из полученных данных, в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и/или ФП имеют значение: уровень МК в крови, метаболиты пуринового обмена и полиморфизм гена SLC2A9. Уровень МК в крови при генотипе CC полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов с АГ и ФП самый высокий ($p=0,003$).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, гиперурикемия, мочевая кислота, метаболиты пуринового обмена, полиморфизм гена SLC2A9, прогноз

Tatyana L. Barysenka ✉, Victor A. Snezhitskiy, Eugene M. Doroshenko, Olga V. Gorchakova, Andrey V. Kopytsky
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Uric Acid Level, Purine Metabolites, and SLC2A9 Gene Polymorphism in Assessing the Risk of Adverse Cardiovascular Events in Patients with Arterial Hypertension and/or Atrial Fibrillation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, material collection and statistical analysis, text writing – Tatyana L. Barysenka; study concept and design, text editing – Victor A. Snezhitskiy; determination of metabolites of purine metabolism – Eugene M. Doroshenko; molecular genetic research, text editing – Olga V. Gorchakova; statistical data processing – Andrey V. Kopytsky.

Submitted: 21.09.2023

Accepted: 12.02.2024

Contacts: t.kepourko@gmail.com

Abstract

Purpose. To establish the prognostic value of sUA level, purine metabolism metabolites and SLC2A9 gene polymorphism in the development of adverse cardiovascular events in patients with arterial hypertension (AH) and/or atrial fibrillation (AF).

Materials and methods. A total of 154 patients were included in the study: 50 of them (Group 0) were healthy individuals with no history of AH and AF, 13 (Group 1) with AF, 68 (Group 2) with AH and AF, 23 (group 3) with AH. Hyperuricemia was detected in 34 (22.1%) patients, normal UA level was found in 120 (77.9%). All patients underwent instrumental, laboratory and molecular genetic studies, including rs734553 gene SLC2A9 polymorphism using the polymerase chain reaction technique, purine metabolism metabolites – using high-performance liquid chromatography. At the end of the 36-month follow-up period, patients were assessed for the incidence of adverse cardiovascular events. Adverse cardiovascular events included hypertensive crises and/or recurrence of AF, death of cardiovascular origin. To identify predictors influencing the development of adverse cardiovascular events in patients with hypertension and/or AF, a multiple logistic regression model was constructed.

Results. As a result of the regression analysis, UA, xanthine, hypoxanthine, adenosine, heterozygous AC genotype, homozygous recessive CC genotype of rs734553 gene SLC2A9 polymorphism were identified as predictors associated with the development

of adverse cardiovascular events in patients with hypertension and/or AF. The developed logistic regression model has a sensitivity of 82.69% and a specificity of 80.39%.

Conclusion. Based on the data obtained, in the development of adverse cardiovascular events in patients with hypertension and/or AF, the following are important: sUA level, purine metabolism metabolites, and SLC2A9 gene polymorphism. The sUA level with CC genotype of rs734553 gene SLC2A9 polymorphism in patients with AH and AF is the highest ($p=0.003$).

Keywords: arterial hypertension, atrial fibrillation, hyperuricemia, uric acid, purine metabolism metabolites, SLC2A9 gene polymorphism, prognosis

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время нарушения пуринового обмена рассматриваются не только как одна из важнейших составляющих развития поражения соединительной ткани и суставов, но и как факторы, играющие роль в патогенезе сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [1].

За последние десятилетия распространенность гиперурикемии – повышенной концентрации мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови – существенно увеличилась во всем мире [2]. Примечательно, что наблюдается рост как бессимптомной, так и клинически манифестной гиперурикемии [3]. Бессимптомная гиперурикемия оказывает не менее негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему (ССС) и также приводит к атеросклерозу, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий (ФП), артериальной гипертензии (АГ) и острому нарушению мозгового кровообращения [4].

Пурины представляют собой группу молекул, используемых всеми клетками организма для многих важных биохимических процессов. Они синтезируются многоэтапным путем и в конечном итоге выделяются в виде МК. О роли метаболизма пуринов известно, что они оказывают выраженное влияние на проницаемость клеточных мембран, свертываемость крови, секрецию простагландинов, принимают участие в окислительно-восстановительных реакциях и др. [5]. Свое действие на клетки пурины осуществляют при активации специфических рецепторов. Рецепторы к пуринам широко представлены в клетках кровеносных сосудов, сердца и других органах [6].

При нарушении пуринового обмена наблюдается дисрегуляция и активация эндотелия с появлением на его мембране клеточных молекул адгезии. Таким образом, по современным данным, имеется определенная общность патогенетических механизмов, заключающихся в активации эндотелия, вследствие изменений как со стороны пуринового обмена, так и развития сердечно-сосудистой патологии [1].

В настоящее время влияние гиперурикемии на развитие и прогрессирование заболеваний ССС активно изучается. Так, повышение концентрации МК в сыворотке крови напрямую коррелирует с прогрессированием ХСН, являясь маркером неблагоприятного исхода [7]. В последнее время растет число сообщений о связи повышенного уровня МК с нарушениями сердечного ритма [8]. В 2018 году повышенный уровень МК впервые вошел в рекомендации по АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ как фактор, влияющий на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [9]. Толчком к этому решению послужил ряд



эпидемиологических работ, показавших, что гиперурикемия является предиктором смертности от ССЗ [10].

Большую роль в развитии гиперурикемии играют именно наследственные факторы: по различным исследованиям, от 8% до 40% пациентов имеют указания на наличие в семейном анамнезе подагры либо бессимптомной гиперурикемии [11].

Исследования последних лет обосновали важную роль генетических факторов при гиперурикемии. Так, исследование А.М. Reginato в 2012 году [12] показало, что гены SLC2A9, SLC22A12, ABCG2, SLC17A1 связаны с развитием гиперурикемии путем кодирования уратных транспортеров, отвечающих за уровень МК в крови. Результаты исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи носительства гена SLC2A9 и концентрации МК в сыворотке крови. Этот ген кодирует собой переносчик глюкозы и фруктозы, известный как GLUT9, который является также высокоспецифическим транспортером уратов в клетках проксимальных почечных канальцев [13]. Наличие глюкозы или фруктозы способствует транспорту уратов данными рецепторами, которые в конечном итоге обуславливают реабсорбцию уратов из проксимальных почечных канальцев. Изменения упомянутых выше генов могут увеличить риск возникновения гиперурикемии приблизительно вдвое [13, 14]. Например, потеря функций из-за мутаций в генах SLC2A9 и SLC22A12 вызывает наследственную гиперурикемию вследствие уменьшения поглощения и выделения уратов [14].

Ведущие патогенетические механизмы гиперурикемии и связанной с ней подагры, согласно P. Richette и T. Bardin, в 85–95% случаев вызваны именно недостаточным выведением уратов почками, тогда как чрезмерная секреция МК является причиной в 5–15% случаев [15].

Изучение взаимосвязи между уровнем МК в крови, важнейшими метаболитами пуринового обмена, генетической предрасположенностью к нарушению пуринового обмена и риском возникновения и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и/или нарушением ритма сердца, в том числе с бессимптомной гиперурикемией, до сих пор не проводилось.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить прогностическое значение уровня МК, метаболитов пуринового обмена и полиморфизма гена SLC2A9 в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и/или ФП.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» были обследованы 104 пациента, из них 94 (90,4%) мужчины и 10 (9,6%) женщин, в возрасте 55 [45; 61] лет. Исследование 50 здоровых лиц, из которых 22 (44%) мужчины, 28 (56%) женщин в возрасте 50 [45; 53] лет, составивших контрольную группу в нашем исследовании, осуществлялось на базе УЗ «Медицинская служба ДФиТ МВД по Гродненской области» и УЗ «Гродненская областная станция переливания крови».

Пациенты были разделены на четыре группы: 0-я – практически здоровые лица, без анамнеза АГ и/или ФП (n=50); 1-я – пациенты с ФП (n=13); 2-я – пациенты с АГ и ФП (n=68), 3-я – пациенты с АГ (n=23).

Критериями включения в исследование для 1-й группы являлось наличие ФП и отсутствие анамнеза других клинически значимых нарушений ритма, а также отсутствие анамнеза АГ. Выделение форм ФП проводилось на основе Евразийских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ФП 2019 года [16]. Критерием включения в исследование для 2-й группы являлось наличие АГ и ФП, развившихся на фоне АГ и/или ИБС. Критериями включения в 3-ю группу служили наличие АГ, а также отсутствие анамнеза ФП и других клинически значимых нарушений ритма.

Критериями исключения из исследования были наличие острой коронарной или цереброваскулярной патологии на момент обследования, инфаркта миокарда либо нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, клинически значимой клапанной патологии ревматической или другой этиологии, недостаточность кровообращения IIА и выше, кардиохирургического вмешательства в анамнезе, ФП после употребления алкоголя, мультифокального атеросклероза, подагры, хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета (СД), ожирения, нарушения функции щитовидной железы, бронхолегочной патологии, обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта, нарушения функции печени, активного воспалительного процесса любой локализации.

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физикальное обследование, запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, общеклинические лабораторные исследования. Уровень МК в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом. Наличие гиперурикемии считали при повышении уровня МК в сыворотке крови выше 360 мкмоль/л у женщин и 400 мкмоль/л у мужчин и отсутствии признаков подагрического артрита [11, 17]. Определение ксантиноксидазы в сыворотке крови проводилось методом, основанным на твердофазном «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа. Метаболиты пуринового обмена в плазме крови определялись с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с изократическим элюированием и детектированием по поглощению.

Молекулярно-генетические методы исследования включали в себя определение полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 с помощью методики полимеразной цепной реакции. В качестве исследуемого материала для изучения полиморфизма использовали цельную венозную кровь. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-Экстран-1» («Синтол», РФ). Выявление каждого полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 проводили с помощью соответствующего набора реактивов производства «Литех» (РФ). Амплификация ДНК проводилась на амплификаторе 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 класса или IC класса. Всем пациентам с персистирующей формой ФП, кроме того, проводили электрическую кардиоверсию с целью восстановления синусового ритма. Лечение пациентов с постоянной формой ФП соответствовало стратегии контроля частоты сердечных сокращений, который достигался назначением β -адреноблокатора. Лечение пациентов с АГ соответствовало алгоритмам ведения пациентов с АГ, целью которых является достижение целевого уровня артериального давления (АД) и уменьшение числа сердечно-сосудистых



событий. Пациенты с АГ получали 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 года [9]. 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. Подробная характеристика применяемых лекарственных препаратов среди всех групп пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета 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 применен U-критерий Манна – Уитни. При сравнении 3 независимых групп использован критерий Краскела – Уоллиса; при необходимости выполнялись апостериорные попарные сравнения по критерию Стила – Дваса – Кричлоу – Флинера. При сравнении категориальных переменных между группами применялся точный двусторонний критерий Фишера и χ^2 -критерий однородности Пирсона (в случае сравнения дихотомических признаков между двумя группами для последнего использовалась поправка Йейтса). Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Распределение аллелей и генотипов в исследуемых группах пациентов проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга и оценивали с помощью критерия χ^2 .

На основании наблюдений за исследуемой выборкой построено уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи. Для построения регрессионной модели использовалась программа Rstudio 1.1.183. Для определения оптимального порога отсечения в модели проводился ROC-анализ, использован метод кросс-валидации для определения точности классификации модели. Для оценки ассоциации уровня МК, метаболитов пуринового обмена и полиморфизма гена SLC2A9 с вероятностью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и/или ФП рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 154 пациента. Медиана возраста 52,5 [45; 59] года. Доля мужчин в общей выборке составила 75,3%. В группах 1, 2 и 3 преобладали мужчины (85%, 93% и 87% соответственно), что соответствует опубликованным статистическим данным по распространенности АГ и ФП [18, 19].

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Уровень МК составил 197 [161; 229] мкмоль/л у практически здоровых лиц (0-я группа), 310 [273; 370] мкмоль/л у пациентов в 1-й группе, 335 [284; 413] мкмоль/л во 2-й группе и 330 [281; 390] мкмоль/л в 3-й группе (p<0,001) (табл. 1).

Гиперурикемия выявлена у 34 (22,1%) пациентов, из которых 1 состоит в группе контроля, 4 (3,8%) состоят в 1-й группе, 24 (23,1%) – во 2-й группе и 5 (4,8%) – в 3-й группе. Нормальный уровень МК – у 120 (77,9%) пациентов.

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование, Ме (25%–75%)
 Table 1
 Characteristic of the patient groups included in the study, Me (25%–75%)

Параметры	Группа 0 (n=50)	Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=68)	Группа 3 (n=23)	Р
Мужчины, n (%)	22 (44%)	11 (85%)	63 (93%)	20 (87%)	<0,001
Возраст, лет	50 [45; 53]	47 [42; 58]	57 [51; 62]	45 [38; 50]	<0,001
САД, мм рт. ст.	120 [110; 120]	110 [110; 120]	140 [130; 155]	150 [140; 160]	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	80 [70; 80]	70 [70; 80]	90 [87,5; 100]	90 [90; 100]	<0,001
Стаж ФП, месяцы	–	16 [5; 36]	22 [3; 96]	–	<0,001
Индекс массы тела, кг/м²	26,2 [24,8; 27,4]	26,8 [25,7; 28,6]	26,8 [25,7; 28,3]	26,8 [25,6; 27,5]	>0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л	197 [161; 229]	310 [273; 370]	335 [284; 413]	330 [281; 390]	<0,001
Ксантинооксидаза, пг/мл	0,66 [0,26; 1,33]	0,66 [0,17; 0,71]	0,51 [0,17; 0,92]	0,58 [0,25; 0,76]	>0,05
Ксантин, мкмоль/л	2,1 [1,3; 3]	0,73 [0,39; 0,83]	0,7 [0,5; 1]	0,69 [0,4; 0,9]	<0,001
Гипоксантин, мкмоль/л	11,52 [6,53; 32,97]	6,47 [3,98; 10,05]	4,9 [2,4; 8,2]	3,9 [1,8; 8,5]	<0,001
Инозин, мкмоль/л	6,15 [0,48; 35,09]	3,79 [0,74; 9,18]	2,33 [1,23; 7,99]	2,05 [1,26; 5,62]	>0,05
Аденозин, мкмоль/л	0,08 [0,04; 0,17]	0,12 [0,08; 0,17]	0,12 [0,08; 0,17]	0,13 [0,09; 0,17]	0,01
АГ I ст., n (%)	–	–	21 (30,9%)	10 (43,5%)	>0,05
АГ II ст., n (%)	–	–	44 (64,7%)	10 (43,5%)	>0,05
АГ III ст., n (%)	–	–	3 (4,4%)	3 (13%)	>0,05
ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, n (%)	–	8 (61,5%)	59 (86,8%)	4 (17,4%)	<0,001
Постмиокардитический кардиосклероз, n (%)	–	1 (7,7%)	1 (1,5%)	1 (4,3%)	>0,05
Вазоспастическая стенокардия, n (%)	–	–	1 (1,5%)	1 (4,3%)	>0,05
ССН ФК I ст., n (%)	–	–	–	–	–
ССН ФК II ст., n (%)	–	–	1 (1,5%)	–	–
НО, n (%)	–	8 (61,5%)	9 (13,2%)	21 (91,3%)	<0,001
НИ, n (%)	–	4 (30,8%)	55 (80,9%)	2 (8,7%)	<0,001
НИА, n (%)	–	1 (7,7%)	4 (5,9%)	–	>0,05
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	–	2 (15,4%)	23 (33,8%)	–	>0,05
Персистирующая форма ФП, n (%)	–	9 (69,2%)	26 (38,2%)	–	>0,05
Постоянная форма ФП, n (%)	–	2 (15,4%)	19 (27,9%)	–	>0,05

Окончание таблицы 1

Применяемые лекарственные препараты, n (%)					
Бета-адреноблокаторы, n (%)	–	12 (92,3%)	65 (95,6%)	18 (78,3%)	>0,05
Ингибиторы АПФ, n (%)	–	–	57 (83,8%)	19 (82,6%)	>0,05
Антагонисты кальция, n (%)	–	–	21 (30,9%)	9 (39,1%)	>0,05
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, n (%)	–	–	9 (13,2%)	4 (17,4%)	>0,05
Статины, n (%)	–	7 (53,8%)	54 (79,4%)	11 (47,8%)	<0,01
Антиагреганты, n (%)	–	–	4 (5,9%)	11 (47,8%)	<0,001
Антикоагулянты, n (%)	–	12 (92,3%)	60 (88,2%)	–	>0,05
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	–	1 (7,7%)	7 (10,3%)	–	>0,05
Антиаритмические препараты III класса, n (%)					
Амиодарон, n (%)	–	6 (46,2%)	32 (47,1%)	–	>0,05
Соталол, n (%)	–	–	3 (4,4%)	–	–
Антиаритмические препараты IC класса, n (%)					
Этализин, n (%)	–	–	1 (1,5%)	–	–
Пропафенон, n (%)	–	1 (7,7%)	2 (2,9%)	–	>0,05

Примечания: здесь и в табл. 2, 3: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (%) или медианы, 1-й и 3-й квартили; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ФП – фибрилляция предсердий; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Далее с целью сравнительного анализа концентраций пуриновых метаболитов между практически здоровыми лицами и пациентами с кардиальной патологией группы 1, 2 и 3 были объединены (табл. 2).

Как видно из представленной табл. 2, у пациентов с АГ и/или ФП в сравнении с контрольной группой увеличена концентрация МК – 330 [283; 412] и 197 [161; 229] мкмоль/л соответственно ($p<0,001$).

Концентрации гипоксантина и ксантина у пациентов с АГ и/или ФП значительно снижены ($p<0,001$), что можно объяснить активным использованием этих метаболитов в синтезе МК.

Таблица 2
Концентрация пуриновых метаболитов у практически здоровых лиц и у пациентов с АГ и/или ФП, Me (25%–75%)

Table 2
Concentration of purine metabolites in apparently healthy individuals and in patients with hypertension and/or atrial fibrillation, Me (25%–75%)

Пуриновые метаболиты	Практически здоровые лица (n=50)	Пациенты с АГ и/или ФП (n=104)	p
Мочевая кислота, мкмоль/л	197 [161; 229]	330 [0,283; 412]	<0,001
Гипоксантин, мкмоль/л	11,52 [6,53; 32,97]	4,94 [2,25; 8,39]	<0,001
Ксантин, мкмоль/л	2,1 [1,3; 3,0]	0,72 [0,51; 1,03]	<0,001
Инозин, мкмоль/л	6,15 [0,48; 35,09]	2,33 [1,25; 7,99]	>0,05
Аденозин, мкмоль/л	0,08 [0,04; 0,17]	0,12 [0,08; 0,17]	0,001
Ксантинооксидаза, пг/мл	0,66 [0,26; 1,33]	0,56 [0,22; 0,9]	>0,05

Уровень аденозина у пациентов с АГ и/или ФП достоверно выше, чем в контрольной группе, и составил 0,12 [0,08; 0,17] и 0,08 [0,04; 0,17] мкмоль/л соответственно ($p=0,001$). Это можно объяснить тем, что мощным стимулом для генерации и высвобождения аденозина является клеточный стресс (гипоксия, ишемия и воспаление) [20].

Статистически значимых различий по уровню инозина между здоровыми лицами и пациентами с АГ и/или ФП найдено не было, однако в группе пациентов с АГ и/или ФП отмечается сниженная концентрация инозина, что свидетельствует о снижении его синтеза.

Фермент ксантиноксидаза катализирует превращение гипоксантина в ксантин и далее в МК. Ксантиноксидаза присутствует в пероксисомах большинства клеток организма, являясь источником супероксидных радикалов и индуктором окислительного стресса [21]. В нашем исследовании достоверных различий показателя активности ксантиноксидазы получено не было ($p>0,05$), однако у 54% испытуемых с АГ и/или ФП данный показатель был выше нормальных значений.

Схожие результаты получены в исследовании Д.В. Пицко, в котором у пациентов с подагрой в сочетании с ИБС и АГ по сравнению с пациентами с подагрой без кардиоваскулярной патологии и здоровыми лицами выявлено более выраженное нарушение пуринового обмена, характеризующееся более высокими концентрациями МК (на 29,2%, $p<0,05$). Также, в отличие от группы здоровых лиц, в группе пациентов с подагрой в сочетании с ИБС и АГ отмечалось повышение уровня аденозина, снижение уровней гипоксантина, ксантина и инозина ($p<0,05$) [1].

На сегодняшний день роль генетической предрасположенности в нарушении пуринового обмена не подлежит сомнению [12]. Ген SLC2A9 кодирует собой переносчик глюкозы и фруктозы – GLUT9, в проксимальных канальцах почек переносит МК через базолатеральную мембрану в кровь в процессе реабсорбции, тем самым играет важную роль в гомеостазе МК [22]. Ген SLC2A9 имеет относительно консервативную аминокислотную последовательность в седьмой и восьмой спиралях, расположенных вокруг центрального канала транспортного белка, что делает полиморфный вариант в интроне 7 очень важным. Полиморфизм rs734553 в интроне 7 (аллели A/C) может способствовать изменению полярности некоторых из этих консервативных аминокислот. Следовательно, может влиять на сродство транспортеров к МК, что приводит к изменению уровня МК в крови [23].

Результаты некоторых клинических исследований сообщают о наличии взаимосвязи полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 с частотой развития неблагоприятных исходов со стороны ССС. Одно из наиболее крупных исследований было выполнено А. Testa и соавт. в 2015 году. В исследование были включены 1227 пациентов, из которых 755 пациентов с ХБП 2–5-й стадии, 353 пациента с СД 2-го типа и ИБС в анамнезе и 119 пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Авторы обнаружили, что полиморфизм rs734553 гена SLC2A9 ассоциирован с частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 2 раза выше у пациентов с наличием рецессивной аллели, чем у пациентов без нее [24].

В другом исследовании F. Mallamaci и соавт. установили взаимосвязь между уровнем МК и полиморфизмом rs734553 гена SLC2A9 ($p<0,001$) [23].

В настоящее время уделяется повышенное внимание связи гиперурикемии с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, так как коррекция этого состояния потенциально может приводить к улучшению показателей сердечно-сосудистых исходов и снижению смертности.

Таким образом, нам представилось актуальным оценить взаимосвязь между уровнем МК в крови, важнейшими метаболитами пуринового обмена, полиморфизмом гена SLC2A9 и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и/или ФП.

По результатам молекулярно-генетического исследования полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 определены 3 вида генотипов: AA – гомозиготный доминантный, AC – гетерозиготный, CC – гомозиготный рецессивный.

Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму rs734553 гена SLC2A9 в общей выборке пациентов представлено в табл. 3. Так, установлено, что среди всех пациентов, включенных в исследование, доминантная аллель А встречалась в 64% случаев, а рецессивная аллель С – в 36% случаев. Распределение соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2=3,05$; $p=0,08$).

Уровень МК значимо различался у пациентов 2-й группы с разными генотипами полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9. У пациентов с генотипом CC (420 [413; 424] мкмоль/л) и генотипом AC (330 [284; 412] мкмоль/л) величина урикемии была достоверно выше, чем у пациентов с генотипом AA (310 [281; 341] мкмоль/л) полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 ($p=0,003$) (табл. 4).

Гиперурикемия у пациентов 1-й группы с генотипом AC была диагностирована у 30,8% (n=4), с генотипом AA и CC не выявлена. Гиперурикемия у пациентов 2-й группы с генотипом AA была диагностирована в 2,9% (n=2), с генотипом AC – в 17,6% (n=12), с генотипом CC – в 14,7% случаев (n=10). Гиперурикемия у пациентов 3-й группы с генотипом AA была диагностирована у 4,3% (n=1), с генотипом AC – у 4,3% (n=1), с генотипом CC – в 13% случаев (n=3). Пациент с гиперурикемией из 0-й группы имел генотип CC (2%).

Выполнялось динамическое наблюдение за пациентами в течение 36 месяцев путем амбулаторных визитов, телефонных контактов, работы с медицинской документацией по месту жительства пациентов, при необходимости – повторных

Таблица 3
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 в общей выборке пациентов (абс./%)
Table 3
Distribution of genotypes and alleles of the rs734553 gene SLC2A9 polymorphism in the total sample of patients (abs./%)

Показатель	Частота	
	абс.	%
Генотип (n=154)		
AA	68	44,2
AC	61	39,6
CC	25	16,2
Аллель (n=308)		
A	197	64
C	111	36

Таблица 4
Уровень МК в зависимости от генотипа полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у исследуемых пациентов, Ме (25%–75%)
Table 4
UA level depending on the genotype of the rs734553 gene SLC2A9 polymorphism in the studied patients, Me (25%–75%)

Показатель, группа	SLC2A9 (rs734533) AA	SLC2A9 (rs734533) AC	SLC2A9 (rs734533) CC	p
Мочевая кислота, мкмоль/л, группа 0 (n=50)	199 [144; 233]	177 [161; 222]	185 [171; 201]	0,88
Мочевая кислота, мкмоль/л, группа 1 (n=13)	316 [203; 341]	306 [273; 412]	–	0,811
Мочевая кислота, мкмоль/л, группа 2 (n=68)	310 [281; 341]*	330 [284; 412]#	420 [413; 424]*. #	0,003
Мочевая кислота, мкмоль/л, группа 3 (n=23)	330 [267; 360]	340 [317; 380]	420 [300; 421]	0,473

Примечания: * достоверные различия между парами сравнения с генотипами «AA-CC», где p<0,05; # достоверные различия между парами сравнения с генотипами «AC-CC», где p<0,05. Сравнение 3 подгрупп в каждой группе выполнено при помощи критерия Краскела – Уоллиса; попарные апостериорные сравнения в группе 2 выполнены при помощи критерия Стила – Дваса – Кричлоу – Флинера.

госпитализаций, с целью выявления прогрессирования заболевания. По окончании 36-месячного периода наблюдения за пациентами оценивалась частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и/или ФП. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события включали гипертонические кризы и/или рецидивы ФП, смерть сердечно-сосудистого генеза.

У 52 (50%) пациентов суммарно из всех групп зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события, из них у 11 (84,6%) пациентов из 1-й группы, у 38 (55,9%) – из 2-й группы, у 3 (13%) – из 3-й группы. Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму rs734553 гена SLC2A9 у пациентов с АГ и/или ФП и зарегистрированными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями представлено в табл. 5. Так, установлено, что у пациентов с АГ и/или ФП и зарегистрированными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями рецессивная аллель С

Таблица 5
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов с АГ и/или ФП и зарегистрированными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (абс./%)
Table 5
Distribution of genotypes and alleles of the rs734553 gene SLC2A9 polymorphism in patients with hypertension and/or atrial fibrillation and registered adverse cardiovascular events (abs./%)

Показатель	Частота	
	абс.	%
Генотип (n=52)		
AA	9	17,3
AC	31	59,6
CC	12	23,1
Аллель (n=104)		
A	49	47,1
C	55	52,9

Таблица 6
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов с АГ и/или ФП в сочетании с гиперурикемией и зарегистрированными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (абс./%)
Table 6
Distribution of genotypes and alleles of the rs734553 gene SLC2A9 polymorphism in patients with hypertension and/or atrial fibrillation in combination with hyperuricemia and registered adverse cardiovascular events (abs./%)

Показатель	Частота	
	абс.	%
Генотип (n=22)		
AA	–	–
AC	12	54,5
CC	10	45,5
Аллель (n=44)		
A	12	27,3
C	32	72,7

встречалась в 52,9% случаев, а доминантная аллель А – в 47,1% случаев. Распределение соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2=2,0$; $p=0,16$).

У 22 (64,7%) из 34 пациентов с ГУ зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события, из них у 4 (%) пациентов из 1-й группы, у 17 (%) – из 2-й группы, у 1 (3,3%) – из 3-й группы. При изучении частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов с АГ и/или ФП в сочетании с гиперурикемией и зарегистрированными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями нами было установлено, что рецессивная аллель С встречалась в 72,7% случаев, а доминантная аллель А – в 27,3% случаев. Распределение соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2=3,09$; $p=0,08$), что продемонстрировано в табл. 6.

Затем мы провели анализ распределения генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 среди практически здоровых лиц, пациентов с АГ и/или ФП и зарегистрированными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и пациентов с АГ и/или ФП в сочетании с гиперурикемией и зарегистрированными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (табл. 7).

Как следует из табл. 7, достоверно чаще встречался генотип АА у практически здоровых лиц (64%; $p=0$) по сравнению с пациентами с АГ и/или ФП и зарегистрированными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и пациентами с АГ и/или ФП в сочетании с гиперурикемией и зарегистрированными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. В группах пациентов с АГ и/или ФП и зарегистрированными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и пациентов с АГ и/или ФП в сочетании с гиперурикемией и зарегистрированными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями достоверно чаще встречались генотипы АС (59,6%, 54,5%; $p=0$) и СС (23,1%, 45,5%; $p=0,017$) соответственно.

Учитывая вышеизложенные результаты, на основании имеющихся данных мы построили статистическую модель, с помощью которой можно предсказать вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и/или ФП. В качестве возможных предикторов в анализируемые модели включались следующие показатели: возраст, пол, систолическое артериальное давление (САД),

Таблица 7
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 среди практически здоровых лиц, пациентов с АГ и/или ФП и зарегистрированными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и пациентов с АГ и/или ФП в сочетании с гиперурикемией и зарегистрированными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (абс./%)
Table 7
Distribution of genotypes and alleles of the rs734553 gene SLC2A9 polymorphism among apparently healthy individuals, patients with hypertension and/or atrial fibrillation and registered adverse cardiovascular events, and patients with hypertension and/or atrial fibrillation in combination with hyperuricemia and registered adverse cardiovascular events (abs./%)

Полиморфизм, генотип SLC2A9 (rs734533)	Практически здоровые лица (n=50)	Пациенты с АГ и/или ФП и неблагоприятными CCC (n=52)	Пациенты с АГ и/или ФП в сочетании с гиперурикемией и неблагоприятными CCC (n=22)	p
AA	32 (64) [§] *	9 (17,3) [§] ,#	0 (0) [*] ,#	0
AC	11 (22) [§] *	31 (59,6) [§]	12 (54,5) [*]	0
CC	7 (14) [*]	12 (23,1)	10 (45,5) [*]	0,017
Аллель А	75 (75) [§] *	49 (47,1) [§] ,#	12 (27,3) [*] ,#	0
Аллель С	25 (25) [§] *	55 (52,9) [§] ,#	32 (72,7) [*] ,#	0
Соответствовало равновесию Харди – Вайнберга	$\chi^2=8,54$; p=0,003	$\chi^2=2,0$; p=0,16	$\chi^2=3,09$; p=0,08	–

Примечания: [§] достоверные различия между 1-й и 2-й группами, где p<0,05; * достоверные различия между 1-й и 3-й группами, где p<0,05; # достоверные различия между 2-й и 3-й группами, где p<0,05. CCC – сердечно-сосудистые события.

диастолическое артериальное давление (ДАД), стаж ФП, индекс массы тела, МК, гипоксантин, ксантин, инозин, аденозин, ксантинооксидаза, гомозиготный генотип AA, гетерозиготный генотип AC, гомозиготный генотип CC полиморфизма rs734553 гена SLC2A9. В результате выбора лучшей комбинации предикторов с наивысшим предсказательным потенциалом [25] в модель бинарной регрессии с логит-функцией связи были включены следующие предикторы: уровень МК, гипоксантина, ксантина, аденозина, гетерозиготный генотип AC, гомозиготный генотип CC полиморфизма rs734553 гена SLC2A9.

Построено уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи, где линейный предиктор (Z) находится по формуле:

$$Z = - 1,3954 + 5.3361 \times X1 - 0.0948 \times X2 - 1.0377 \times X3 + 2.0334 \times X4 + 1.8302 \times X5AC + 1.7563 \times X5CC,$$

где –1.3954 – свободный член уравнения логистической регрессии;

X1 – уровень МК (мкмоль/л);

X2 – уровень гипоксантина (мкмоль/л);

X3 – уровень ксантина (мкмоль/л);

X4 – уровень аденозина (мкмоль/л);

X5AC – индикаторная переменная, принимающая значение, равное 1, если генотип полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 есть «AC»; в любых других случаях данная переменная равна 0;

X5CC – индикаторная переменная, принимающая значение, равное 1, если генотип полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 есть «CC»; в любых других случаях данная переменная равна 0.

Пороговая вероятность для данной модели была выбрана по результатам ROC-анализа. Вычисленная площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,847 [95% ДИ 0,785–0,908], что свидетельствует об удовлетворительной предсказательной способности построенной модели. При выбранном пороге отсечения $r_0=0,5938$ чувствительность метода составляет 82,69%, специфичность – 80,39%, точность – 81,17%. Таким образом, для пациентов с $r \geq r_0$ прогнозируется высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и/или ФП.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения концентрации интермедиатов пуринового обмена могут использоваться в качестве предикторов, ассоциированных с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и/или ФП. Важная роль отводится и генетической предрасположенности к нарушению пуринового обмена, так как может быть потенциальной причиной повышения уровня МК и значимым фактором риска возникновения гиперурикемии.

Исходя из полученных данных:

1. В развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и/или ФП имеют значение: уровень МК в крови, метаболиты пуринового обмена и полиморфизм гена SLC2A9.
2. Уровень МК в крови при генотипе СС полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов с АГ и ФП самый высокий ($p=0,003$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pyrochkin V., Picko D., Mironchik E. (2011) Correction of the functional state of the endothelium, purine and amino acid metabolism in patients with coronary heart disease in combination with gout. *Cardiology in Belarus*, no 6, pp. 52–67. (in Russian)
2. Mazurov V., Bashkinov V., Gajdukova I., Fonturenko A. (2021) Effect of asymptomatic hyperuricemia on comorbid diseases and possibilities for its correction. *Russian medical journal*, vol. 7, pp. 24–30. (in Russian)
3. Bilchenko A. (2009) Hyperuricemia as a risk factor of cardiovascular morbidity and mortality. *Russian medical journal*, no 10, pp. 46–48. (in Russian)
4. Topoljanskaja S. (2020) Hyperuricemia and cardiovascular disease. *Therapy*, no 7. (in Russian). doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.7.71-82>
5. Shauhat D., Ibraeva L., Tankibaeva N., Rybalkina D., Bacheva I. (2020) Features of the metabolism of purines in the blood of miners of coal mines. *Bulletin of the Kazakh National Medical University (KazNMU)*, no 2, pp. 59–63. (in Russian)
6. Visternichan O. (2017) Features of purine catabolism in patients with coronary heart disease. *Experimental and clinical studies*, vol. 3, no 55, pp. 33–37. (in Russian)
7. Deshko M., Snezhitskiy V., Madekina G., Dolnik I., Panasyuk O., Zhuk Ya. (2015) Prognostic value of hyperuricemia in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiology*, vol. 55, no 10, pp. 52–57. (in Russian)
8. Giannopoulos G., Angelidis C., Deftereos S. (2018) Gout and arrhythmias: in search for causation beyond association. *Trends in Cardiovascular medicine*, vol. 18. doi: [10.1016/j.tcm.2018.06.004](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.06.004).
9. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.
10. Bombelli M., Ronchi I., Volpe M., Facchetti R., Carugo S., Dell'oro R., Cuspidi C., Grassi G., Mancia G. (2014) Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J. of Hypertens*, vol. 32, no 6, pp. 1237–1244. doi: [10.1097/HJH.0000000000000161](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000161)
11. Polstjanov A. (2016) Modern ideas about the etiology of hyperuricemia as a pathogenetic factor in the development of gout. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*, vol. 16, no 2 (54), pp. 311–316. (in Russian)
12. Reginato A.M., Mount D.B., Yang I., Choi H.K. (2012) The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*, vol. 8, no 10, pp. 610–621. doi: [10.1038/nrrheum.2012.144](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.144).
13. Dehghan A., Köttgen A., Yang Q., Hwang S.-J., Kao W.-L., Rivadeneira F., Boerwinkle E., Levy D., Hofman A., Astor B.C., Benjamin E.J., van Duijn C.M., Witteman J.C., Coresh J., Fox C.S. (2003) Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet*, vol. 372, no 9654, pp. 1953–1961. doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)61343-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61343-4)
14. Enomoto A., Kimura H., Chairoungdua A., Shigeta Y., Jutabha P., Cha S.H., Hosoyamada M., Takeda M., Sekine T., Igarashi T., Matsuo H., Kikuchi Yu., Oda T., Ichida K., Hosoya T., Shimokata K., Niwa T., Kanai Yo., Endou H. (2002) Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, vol. 417, no 6887, pp. 447–452. doi: [10.1038/nature742](https://doi.org/10.1038/nature742)
15. Richette P., Bardin T. (2010) Gout. *Lancet*, vol. 375, no 9711, pp. 318–328.
16. Golitsyn S., Panchenko E., Kropacheva E., Layovich L., Maikov E., Mironov N., Shakhmatova O. (2019) Eurasian clinical recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian heart journal*, no 4, pp. 4–85. doi: [10.38109/2225-1685-2019-4-4-85](https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-4-4-85) (in Russian)

17. Shalnova S., Deev A., Artamonov G., Duplyakov D., Efanov A., Zhernakova Yu., Konradi A., Libis R., Muromtseva G., Nedogoda S., Oschepkova E., Romanchuk S., Rotar O., Titov V., Toguzova Z., Trubacheva I., Furmenko G., Shlyakhto E., Boytsov S. (2014) Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, vol. 10, no 2, pp. 153–159. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159 (in Russian)
18. Chazova I., Oshhepkova E., Zhernakova Ju. (2015) Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Eurasian Journal of Cardiology*, no 2, pp. 3–30. (in Russian)
19. Mrochek A., Atroshchenko E., Ostrovsky Yu., Snezhitskiy V., Chasnoit A., Goncharik D. (2010) *National guidelines «Diagnosis and treatment of atrial fibrillation»*. Minsk, pp. 1–84. doi: 10.38109/2225-1685-2015-2-3-30 (in Russian)
20. Chaulin A. (2019) Adenosine and its role in the physiology and pathology of the cardiovascular system. *Cardiology: News, Opinions, Training*, vol. 7, no 3, pp. 37–45. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13004 (in Russian)
21. Barysenka T., Snezhitskiy V., Kurbat M., Madekina G., Chernaja E., Epifanova Zh. (2022) Corellation between hyperuricemia and structural and functional cardiac parameters in patients with hypertension and atrial fibrillation. *Journal GrSMU*, vol. 20, no 2, pp. 187–196. Available at: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/2782> (in Russian)
22. Yi X-L., Li J., Meng D-M., Liu Y-J., Liu Y-H., Ma H-M., Yuan Yi., Xing S-C. (2018) An Intron Variant of SLC2A9 Increases the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Hyperuricemia in Chinese Male Population. *Iran J Public Health*, vol. 47, no 6, pp. 844–851.
23. Mallamaci F., Testa A., Leonardi D., Tripepi R., Pisano A., Spoto B., Sanguedolce M.C., Parlongo R.M., Tripepi G., Zoccali C. (2015) A Genetic Marker of Uric Acid Level, Carotid Atherosclerosis, and Arterial Stiffness: A Family-Based Study. *Am J Kidney Dis*, vol. 65, no 2, pp. 294–302. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.021
24. Testa A., Prudente S., Leonardi D., Spoto B., Sanguedolce M.C., Parlongo R.M., Tripepi G., Rizza S., Mallamaci F., Federici M., Trischitta V., Zoccali C. (2015) A genetic marker of hyperuricemia predicts cardiovascular events in a meta-analysis of three cohort studies in high risk patients. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 25, no 12, pp. 1087–1094. doi: 10.1016/j.numecd.2015.08.004
25. Kopyckij A.V. (2021) Information and Computing Technology Using the "R" Language in the Second Stage of Higher Education in Medical Universities. *"Higher School": scientific-methodical and journalistic journal*, no 3, pp. 18–22.