

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ЕЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ НЕКОТОРЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

В.В. Салухов,¹ Л.В. Калинина,² Е.Ю. Кацельник^{2,3}

¹ *ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,*

г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6

² *ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ»,*

г. Санкт-Петербург, Малая Конюшенная д.8а

³ *ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,*

г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

E-mail: vlasaluk@yandex.ru. Контактный телефон: 8-921-658-72-56

Резюме: В последние годы научные изыскания сфокусировались на потенциальной роли гиперурикемии (ГУ) как фактора риска целой группы состояний, таких как артериальная гипертензия, атеросклероз, избыток веса, дислипидемия, метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа. Несмотря на то, что некоторые исследования не выявляют сильной связи между ГУ и повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), получено достаточное количество научных доказательств значимости мочевой кислоты (МК) в предсказании ССЗ и развитии других факторов риска, которые могут быть связаны даже с незначительным возрастанием уровня МК. Целевые уровни МК остаются неопределенными, место гипоурикемии в сердечно-сосудистом континууме также требует дальнейшего изучения. Генетические исследования, в силу невозпроизводимости данных, в настоящее время представляют больше научный интерес, нежели клинический, однако данное направление также может стать перспективным в профилактике, диагностике и прогнозировании тяжести течения многих хронических заболеваний.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, атеросклероз, метаболический синдром, сахарный диабет

HYPERURICEMIA AND ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND TYPE 2 DIABETES

V.V. Salukhov,¹ L.V. Kalinina,² E.Yu. Katselnik^{2,3}

¹*S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia*

²*International Medical Center "SOGAZ", Saint Petersburg, Russia*

³*Saint Petersburg State University, Russia*

Abstract. In recent years, researchers have focused on the potential role of hyperuricemia (HU) as a risk factor for a whole range of conditions, such as arterial hypertension, atherosclerosis, overweight, dyslipidemia, metabolic syndrome, or type 2 diabetes. Despite the fact that some researches do not detect a strong correlation between HU and an increased risk of CVD, a sufficient amount of scientific evidence has been gathered as to the significance of uric acid (UA) in predicting CVD and the development of other risk factors, which can be concerned with even a slight increase in the UA level. The target level of UA remains uncertain; the place of hypouricemia in the cardiovascular disease continuum also needs further investigation. Due to the non-reproducibility of data, today genetic research is rather of scientific interest than of the clinical one, nevertheless this direction can also have good prospects in the prevention, diagnostics, and forecasting the gravity of the course of many chronic conditions.

Key words: uric acid, hyperuricemia, atherosclerosis, metabolic syndrome, diabetes mellitus

Введение. Мочевая кислота (МК), гетероциклическое органическое соединение, является конечным продуктом окисления экзогенного и эндогенного пурина и выводится с мочой. Эндогенная продукция МК происходит, в основном, в печени и кишечнике, образуя основное количество циркулирующей МК, около 600-700 мг в день. С пищей (в частности, с белком животного происхождения) дополнительно в организм поступает 100-200 мг пуринов в день. У людей фермент ксантиноксидоредуктаза (XOR) катализирует 2 терминальные реакции пуринового катаболизма, ведущие к образованию МК из ксантина и гипоксантина, которые, в свою очередь, являются продуктами других пуринов, преимущественно аденина и гуанина [1, 2]. Во внеклеточном пространстве ураты представлены в виде урата натрия, обладающего низкой растворимостью (около 6,8 мг/дл) [3]. Большая часть циркулирующей МК свободно фильтруется почками и около 90% её реабсорбируется в проксимальных канальцах нефронов. Почечная экскреция МК составляет примерно 60–70% от общего выделения МК из организма; меньшая доля МК секретируется в кишечнике и далее метаболизируется резидентными кишечными бактериями в процессе, называемом энтеральным уриколизом [4]. Концентрация уратов в

плазме зависит от баланса между количеством поступивших извне и синтезированных в организме уратов и количеством, которое выделяется с мочой и через желудочно-кишечный тракт [5].

Роль гиперурикемии (ГУ) в возникновении различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), болезней почек и сахарного диабета (СД) интересовала исследователей с конца 19 века. До середины 50-х - начала 60-х годов 20 века эта проблема не получала должного освещения. Позднее в ряде эпидемиологических исследований сообщалось о взаимосвязи уровня МК с широким спектром кардио-васкулярных состояний, таких как артериальная гипертензия (АГ), метаболический синдром (МС), ишемическая болезнь сердца (ИБС), церебро-васкулярная болезнь (ЦВБ), сосудистая деменция, преэклампсия и болезни почек. Эта связь наблюдалась как при выраженном повышении МК (> 6 мг/дл у женщин и 7 мг/дл у мужчин), так и при высоконормальных значениях (от $5,2$ до $5,5$ мг/дл) [6].

В 1999 году данные, полученные в ходе Фрамингемского исследования сердца, были проанализированы Culleton B et al. на предмет возможной связи сывороточного уровня МК с кардиоваскулярными заболеваниями. Авторы показали, что МК не играет значимой роли в развитии ИБС, смерти от ССЗ или смерти от всех причин. Любая связь таких исходов с уровнем МК предположительно вызвана ассоциацией с другими факторами риска [7].

Тем не менее, годом позже, Fang J, Alderman МН по результатам исследования NHANES I продемонстрировали, что повышенная концентрация МК увеличивает сердечно-сосудистую смертность и является независимым и значимым фактором риска [8].

Позднее, в 2 метаанализах ГУ приводила к небольшому приросту риска возникновения острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и повышала смертность от всех причин, в том числе и сердечно-сосудистых. [9, 10]

Роль МК в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний активно изучается. Тем не менее данные о том, является ли уровень МК независимым предиктором развития ССЗ или лишь ассоциируется с традиционными факторами риска, противоречивы.

В данном обзоре мы постараемся осветить роль ГУ в развитии атеросклероза, ее значение как независимого фактора риска ССЗ, вклад в формирование МС и СД 2 типа, а также некоторые аспекты генетической предрасположенности к вышеперечисленным заболеваниям.

Мочевая кислота и атеросклероз. Атеросклероз (АС) - это системное заболевание, находящееся в числе основных причин смертности [11]. Одним из проявлений АС является ИБС. Рост атеросклеротических бляшек (АСБ) вызывает прогрессирующий стеноз сосудов, который может вылиться в жизнеугрожающие клинические состояния - нестабильная

стенокардия, острый инфаркт миокарда (ОИМ). Определение АС на субклинических стадиях – важная часть оценки кардиоваскулярного риска и, следовательно, основа профилактики ССЗ [12].

В последнее время фундаментальная и клиническая наука приводят все больше доказательств гипотезы, что ГУ, частично через повышенную активность ксантиноксидазы (ХО), является независимым фактором риска гипертензии и других ССЗ.

Как известно, ХО производит активные формы кислорода (АФК) при преобразовании гипоксантина в ксантин, а затем в МК. В экспериментальном воспроизведении модели АС на животных было показано увеличение экспрессии ХО в эндотелии аорты [13]. При развитии эндотелиальной дисфункции в условиях оксидативного стресса, инактивирующего NO, эндотелиальная ХО способствует повреждению сосудов путем продукции АФК [14].

В 2012 году было установлено, что активность ХОR в макрофагах играет ключевую роль в атерогенезе [15]. В ходе развития АС моноциты мигрируют в субэндотелиальное пространство и трансформируются в макрофаги, которые затем превращаются в пенистые клетки, накапливая видоизмененные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) или липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП). Пенистые клетки способствуют формированию нестабильных АСБ, секретируя провоспалительные медиаторы и матрикс-деградирующие протеазы (такие как матриксные металлопротеиназы (ММП)) и формируя некротическое ядро, в конечном итоге приводя к некрозу или апоптозу [16].

Известно, что МК сама оказывает прямое влияние на сосудистые функции, выступая в роли как прооксиданта, так и антиоксиданта.

В ходе исследований *in vitro* было показано, что антиоксидантный эффект уратов сравним с подобным эффектом аскорбиновой кислоты. Уровень уратов в плазме крови человека значимо выше, чем уровень аскорбиновой кислоты. Таким образом, ураты отвечают за нейтрализацию более чем 50 % свободных радикалов в крови. В нескольких эпидемиологических исследованиях было показано, что взаимоотношения между уровнем МК и риском развития ССЗ имеют форму J-образной кривой, отражающей, что слишком низкие уровни МК, равно как и ГУ связаны с более высоким риском ССЗ [17].

Прооксидантное действие МК реализуется следующим образом.

Эндотелиальные клетки экспрессируют ряд переносчиков МК [18], что в условиях воспаления и оксидативного стресса приводит к внутриклеточному накоплению уратов, что ухудшает производство NO, пролиферацию эндотелиальных клеток, активирует их апоптоз и приводит к эндотелиальной дисфункции [19].

В гладкомышечных клетках сосудистой стенки МК стимулирует их пролиферацию, а также выработку свободных радикалов и ингибирует синтез NO посредством повышения экспрессии ангиотензина-II [20].

Вышесказанное может пролить свет на механизм патогенеза АС и сосудистых заболеваний при ГУ.

Однако клинические данные о взаимосвязи МК и ССЗ, в том числе АС, не так однозначны.

Исследования, посвященные вопросу связи между уровнем МК и развитием АС, включали разные популяционные выборки: пациенты разных возрастных групп, с существующей ИБС и без, с наличием СД 2 типа/НТГ или отсутствием таковых. В большинстве исследований использовалась модель логистической регрессии с целью демонстрации независимого влияния уровня МК на развитие или течение заболеваний.

В эпидемиологическом анализе исследования NHANES I, включившем 5421 пациента, было показано, что уровень МК является предиктором смерти от всех причин, в т.ч. ИБС, у женщин. Данная связь не зависела от применения гипотензивной терапии и диуретиков, диастолического артериального давления, избытка веса и других характеристик. Также было показано, что у женщин с уровнем МК > 7 мг/дл в 4,8 раза возрастал риск смерти от ИБС по сравнению с женщинами, уровень МК у которых составлял < 4 мг/дл. У мужчин данная зависимость отсутствовала [21].

Позднее аналогичные результаты были получены в мета-анализе Kim SY et al., 2010. Присутствие ГУ увеличивало риск ИБС у женщин примерно на 70%. Риск смерти от имеющейся ИБС увеличивался на 12% при возрастании уровня МК на 1 мг/дл также только у женщин [9]. Данная зависимость еще более интересна, если учесть тот факт, что мужчины, в целом, имеют более высокий уровень МК, чем женщины репродуктивного возраста [5].

Мета-анализ 16 проспективных исследований, включивших 9548 случаев ИБС и 155084 случаев контроля, показал статистически значимое увеличение относительного риска ИБС у пациентов с наиболее высокими показателями МК у пациентов обоих полов. Однако, после исключения других известных факторов риска, оказалось, что уровень МК не является надежным предиктором развития ИБС и не может являться биохимическим показателем, используемым для выявления риска ССЗ в общей популяции [22].

Из данного мета-анализа можно заключить, что уровень МК, скорее всего, не является главной детерминантой ИБС.

В дальнейшем систематический обзор 26 проспективных исследований из 402997 участников привел к аналогичному выводу. В 9 исследованиях риск ИБС у пациентов с

высоким уровнем МК после применения методики логистической регрессии (учитывающей традиционные факторы риска) оказался даже ниже, но статистически незначимо. Тем не менее, важным отличием от предыдущего метаанализа стало выявление достоверного увеличения риска смерти от ИБС у женщин по сравнению с мужчинами [23].

В исследовании Shantan Venishetty et al. , включавшем 103 пациента с СД 2 типа, после статистической коррекции других факторов риска (пол, курение, окружность талии, ЛПНП, употребление алкоголя, анамнез гипертонической болезни) были получены данные, что увеличение уровня МК даже в пределах нормальных значений, по-видимому, линейно связано с утолщением комплекса интима-медиа (КИМ). Таким образом, уровень МК значимо влияет на АС сонных артерий [24].

В 2011 году Eswar Krishnan et al. в своем исследовании CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) решили проверить гипотезу о связи ГУ с кальцификацией коронарных артерий (КА) в популяции относительно здоровых молодых людей. При анализе данных 2498 пациентов (средний возраст 40 ± 4 года, ИМТ 28 ± 6 кг/м², риск по SCORE - $0.7 \pm 5\%$, уровень МК 297 ± 89 мкмоль/л) было установлено, что наличие кальцинатов в КА по данным компьютерной томографии увеличивалось с уровнем МК как у мужчин, так и у женщин. У женщин коронарный АС меньше связан с кальцификацией, нежели у мужчин [25]. Кальцинаты присутствовали у 15% мужчин и 5% женщин, что, по всей вероятности, связано с устойчивостью молодых женщин к развитию АС [26]. Среди пациентов с имеющимися кальцинатами увеличение уровня МК было ассоциировано с увеличением кальциевого скоринга по Агатсону на 22%.

Важность описанного исследования в том, что впервые было продемонстрировано, как уровень МК связан с наличием и тяжестью кальциноза КА у молодых здоровых пациентов, что подразумевает возможное участие МК в патогенезе субклинического атеросклероза [27].

Аналогичное исследование на тему связи уровня МК и уровня кальцификации КА в бессимптомной популяции было проведено в Венгрии Loretta Zsuzsa Kiss et al в 2011-2013 году. Полученные данные сходны с данными европейских вышеупомянутых исследований. Была показана связь между уровнем МК и уровнем кальциевого скоринга. Высокий уровень МК оказался независимым предиктором наличия более тяжелой кальцификации. Кроме того, было продемонстрировано, что пол, возраст, курение и анамнез гипертензии самостоятельно связаны с более тяжелым кальцинозом КА [12].

Однако, в исследовании Trine R. Larsen et al., опубликованном в журнале “Coronary Artery Disease” в 2018 году, утверждается отсутствие связи между уровнем МК и тяжестью кальциноза КА у асимптомных пациентов [28].

Yina Wang et al., в 2017 году исследовали 176 пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) на предмет корреляции уровня МК и АС сонных артерий. В группе пациентов с нормальной толщиной КИМ ($<0,9$ мм) уровень МК оказался достоверно ниже, чем в группах пациентов с утолщением КИМ ($0,9-1,3$ мм) и наличием АСБ или толщиной КИМ более $1,3$ мм. После применения метода логистической регрессии для исключения известных факторов риска (возраст, пол, курение, ЛПНП, систолическое артериальное давление (САД), индекс массы тела (ИМТ), общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), С-реактивный белок (СРБ)) анализ показал, что уровень МК – независимый фактор АС сонных артерий и утолщения КИМ. Анализ Спирмана показал, что уровень МК находится в положительной корреляции с уровнем ТГ и СРБ, но отрицательно коррелирует с уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Уровень МК также позитивно соотносится с ИМТ. Таким образом, у пациентов с НТГ уровень МК является фактором риска АС сонных артерий. Масса тела и нарушение липидного обмена могут вносить свой вклад в появление ГУ у пациентов с НТГ [29].

В 2017 году в исследовании A.Giambelluca et al. изучалась когорта пациентов старшего возраста. Было включено 209 пациентов от 65 до 85 лет, разделенных на две подгруппы - 87 пациентов с СД 2 типа и 122 пациента без. В ходе исследования в обеих подгруппах были получены следующие результаты: уровень МК был значимо выше у пациентов с МС, а также была продемонстрирована позитивная корреляция между уровнем МК и количеством критериев МС ($p<0.01$). В группе СД уровни МК значимо коррелировали с процентом стеноза сонных артерий. Подобная закономерность была выявлена и во 2 группе, однако статистическую значимость доказать не удалось. Тем не менее, подобные результаты позволяют предположить, что МК может играть важную роль в развитии сосудистого повреждения, особенно у пациентов с МС [30].

Взаимосвязь ГУ и раннего, бессимптомного атеросклероза по-прежнему остается актуальной темой для исследований, т.к. является важным шагом к профилактике развития ССЗ. Роль ГУ в прогрессировании АС и увеличении общей смертности у пациентов с существующими ССЗ, МС, НТГ и СД 2 типа требует дальнейшего изучения для решения вопроса о необходимости и эффективности уратснижающей терапии у асимптомных пациентов.

Мочевая кислота, инсулинорезистентность и сахарный диабет. ГУ ассоциирована с развитием МС в развитых странах. В общей популяции уровень МК в плазме поднялся со среднего значения $3,5$ мг/дл в 1920-х до $6,5$ мг/дл в 1970-х [31].

Одним из возможных виновников такого повышения может являться увеличение потребления фруктозы в развитых странах. Употребление фруктозы напрямую приводит к ГУ, что, в свою очередь, может привести к развитию МС и гипертензии [32].

ГУ тесно связана с инсулинорезистентностью и нарушением метаболизма глюкозы. Несколько исследований показали, что высокие уровни МК оказывали негативный эффект на островковые клетки поджелудочной железы и обмен глюкозы. [33]

Takir M et al. показал, что аллопуринол, снижая МК, уменьшает инсулинорезистентность и системное воспаление при асимптомной ГУ [34].

Высокий уровень МК может вызывать лизосомальную дисфункцию и активацию пути NLRP3, стимулируя продукцию провоспалительных факторов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-18), которые, в свою очередь, активируют каскад воспаления, приводящий к инсулинорезистентности и апоптозу β -клеток. ГУ может оказывать негативный эффект на пролиферацию β -клеток поджелудочной железы и секрецию инсулина через активацию АМФ-активированной протеинкиназы, уровень которой повышается при оксидативном стрессе и воспалении [35].

ГУ может повышать инсулинорезистентность путем увеличения продукции цитокина МСР-1 и угнетения продукции адипонектина. МСР-1 может вызывать агрегацию моноцитов в тканях и играет важную роль в процессах воспаления. Было доказано, что МСР-1 значительно повышен у пациентов с СД 2 типа, поэтому он рассматривался как предиктор этого заболевания [36].

Yang L. et al. показали, что МСР-1 может снижать количество и функцию островковых клеток и повышать инсулинорезистентность, внося вклад в инфильтрацию макрофагами β -клеток и инсулин-чувствительных тканей [37].

Другим важным фактором, влияющим на инсулинорезистентность, является адипонектин, который, главным образом, синтезируется в жировой ткани и регулируется рецептором PPAR- γ . Так как рецепторы адипонектина представлены и в жировой, и в мышечной ткани человека, адипонектин может значительно усиливать чувствительность этих тканей к инсулину. В условиях ГУ, помимо развития оксидативного стресса, происходит активация PPAR- γ , которая приводит к угнетению активности адипонектина, и следовательно, к росту инсулинорезистентности [38].

Учитывая широкую распространенность МС, НТГ и СД 2 типа в общей популяции, их социальную и экономическую значимость, высокий процент смертности, изучение взаимосвязи ГУ с возникновением и прогрессированием этих состояний представляет научный интерес.

В мета-анализе 2009 года Kodama S et al., включившем 11 когортных исследований с различными характеристиками, было показано, что увеличение концентрации МК на 1 мг/дл повышает риск возникновения СД 2 типа на 17%. Интересным выводом оказалось также то, что эффект от прироста уровня МК на 1 мг/дл сопоставим с эффектом от увеличения ИМТ на 1 кг/м². Мета-анализ преследовал своей целью решение вопроса о назначении урат-снижающей терапии для первичной профилактики СД 2 типа и предположил необходимость дальнейшего проведения исследований, направленных на выявление субпопуляций пациентов особого риска СД 2 типа, для которых также необходимо определить пороговый уровень МК [39].

В 2012 году Qin Lv et al. провели мета-анализ по данным 8 проспективных когортных исследований. В общей сложности количество участников составило 32016 (во всех исследованиях включались первоначально пациенты без СД, в 4 исследованиях дополнительно были исключены пациенты с ССЗ, раком или получающие урат-снижающую терапию), преимущественно среднего и старшего возраста, и 2930 пациентов СД 2 типа. Период наблюдения составил от 3,5 до 28 лет с медианой наблюдения в 11 лет. Авторами было показано, что прирост уровня МК на 1мг/дл достоверно связан с увеличением риска возникновения СД 2 типа на 6 % [40].

В 10-летнем исследовании Bombelli M. et al., закончившемся в 2017 году и включившем 3200 жителей Северной Италии в возрасте от 25 до 74 лет, оценивались риски возникновения МС, нарушения гликемии натощак (НГН) и СД 2 типа в 3 группах пациентов без данных заболеваний исходно. Высокий уровень МК оказался не связан с возрастанием риска МС, но связан с возникновением новых случаев НГН и увеличением риска дебютирования СД 2 типа на 29%, что более чем в 2 раза превышает заболеваемость СД 2 типа в группе с низким содержанием МК. При субанализе в группах пациентов старше среднего возраста увеличение концентрации МК статистически значимо повышало частоту возникновения новых случаев МС, НГН и СД 2 типа [41].

Имеются данные о взаимосвязи высокого уровня МК с сосудистыми осложнениями и смертностью у пациентов с СД 2 типа. Статистически достоверно оказалось развитие микрососудистых поражений, в частности диабетической нефропатии, которая развивалась практически в два раза чаще у пациентов с ГУ [42].

Традиционно, повышенные уровни МК наблюдались у пациентов с МС и связывались с гиперинсулинемией, которая известна как фактор, нарушающий выведение МК почками.

В исследовании Qin Li et al. были получены неожиданные результаты. У пациентов с СД 2 типа и более высокими уровнями гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы

натошак, а также большим стажем заболевания наблюдалось снижение уровня МК. Подобная отрицательная связь возможно была вызвана гиперфилтацией в почках, являющейся следствием гипергликемии, в итоге скорее приводящая к развитию диабетической нефропатии [43].

Аналогичные статистически достоверные данные о снижении уровня МК у пациентов с СД 2 типа были получены 2 годами позднее Ramawatar Меена и S.R. Меена. Среди пациентов с СД 2 типа, пациентов с НТГ и здоровых добровольцев самый низкий уровень МК отмечен в группе больных сахарным диабетом. У пациентов с НТГ подобной закономерности не выявлено – в этой группе наблюдались самые высокие уровни МК. Более высокий уровень МК наблюдался у мужчин во всех группах. Факторы, вносящие вклад в развитие ГУ, до конца неясны [44].

Однако еще в 2001 году группа авторов во главе с S.Во выделяла по уровню МК два фенотипа пациентов, страдающих СД 2 типа. ГУ ассоциировалась с инсулинорезистентностью и ранним возникновением или прогрессированием тяжелой нефропатии, в то время как гипоурикемия сопровождалась худшим метаболическим контролем, гиперфилтацией, поздним началом или меньшей прогрессией нефропатии [45].

Тем не менее в недавних исследованиях было показано, что уровень МК у пациентов с компенсированным СД 2 типа достоверно ниже, чем у пациентов с худшим контролем. Однако данные исследований ограничены относительно малыми выборками и ретроспективным характером работы, что не позволяет использовать гипотезу о МК как индикаторе предиабета и СД 2 типа [46, 47].

При попытке оценки взаимосвязи между ГУ, МС и ассоциированными факторами риска у больных СД 2 типа с экстраполированием результатов на различные популяции (Китай, Нигерия, Индия, Эфиопия, Тайланд, Камерун, Гана) были получены противоречивые данные о роли ГУ. Возраст от 45 лет и старше и МС были единственными двумя параметрами, независимо предсказывающими наличие ГУ у пациентов с СД 2 типа. Гипертриглицеридемия, гипергликемия и низкие ЛПВП позитивно коррелировали с уровнем МК [48].

Было также обнаружено, что концентрация МК связана с МАУ, уровнем HbA1c и толщиной КИМ у пациентов с СД 2 типа [49].

В 2016 году Cicero A.F.G. et al. было проведено ретроспективное исследование данных Brisighella Heart Study. Выбраны пациенты без СД, которые в 2008 году не получали урат-снижающую и гипотензивную терапию, у которых в последующие 4 года не развились подагра, хроническая болезнь почек IV-V стадии, новообразования и не была инициирована

урат-снижающая терапия. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от изменения уровня мочевой кислоты и применения аллопуринола в дозах 150-300 мг/сутки. Во всех группах, как и в целом в популяции, с возрастом отмечалось увеличение ИМТ, АД, глюкозы плазмы натощак, общего ХС, ЛПНП и ТГ. Различия между группами наблюдались только по параметрам САД и глюкозы плазмы натощак. В сравнении с 2008 годом, САД было значительно выше у пациентов с возросшим и нелеченным уровнем МК, в отличие от пациентов с неизменившимся уровнем МК и пациентов, получавших аллопуринол для ее снижения. Аналогичная динамика наблюдалась в отношении глюкозы плазмы натощак [50].

Генетическая предрасположенность к развитию ГУ, АС, МС, СД 2 типа. В последнее время в связи с прогрессом в области лабораторной генетики, появлением нового специализированного оборудования, персонализацией медицины, смещением фокуса здравоохранения в сторону выявления групп пациентов высокого риска и ранней диагностики хронических заболеваний, особенный интерес представляют данные генетических исследований.

Учитывая описанные выше гипотезы о возможных путях влияния ГУ на формирование МС, развитие АС и СД 2 типа, сфокусируемся на генах, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, окислительным стрессом, воспалением, сосудистым моделированием.

В основе развития АС находится эндотелиальная дисфункция. Снижение биодоступности оксида азота (NO) ведет к ухудшению эндотелиальной релаксации артерий. NO ингибирует агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов к эндотелию и рост гладкомышечных клеток сосудов. Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) кодируется геном NOS3, локализующимся в участке хромосомы 7q35/q36. Полиморфизмы в гене NOS3 могут быть связаны с ранним атерогенезом [51].

АФК, ключевым источником которых в кровеносных сосудах является система НАДН/НАДФН-оксидаза, принимают непосредственное участие в оксидативном стрессе. Ген CYBA кодирует p22phox, компонент НАДФН-оксидазы, который влияет на перекисное окисление липидов и развитие АС. Полиморфизм C242T гена CYBA связан с увеличением риска раннего возникновения ИБС и более быстрым прогрессированием стеноза КА [51].

Одним из ключевых предикторов в развитии атерогенеза является острофазовый маркер воспаления СРБ. Предикторами высокого риска ИБС могут быть полиморфизмы в гене CRP, однако дальнейшие исследования должны заострить внимание на оценке убедительности полученных данных и возможности применения в реальной клинической практике [51].

Интерлейкины являются одним из ключевых звеньев в процессе воспаления. Полиморфизм внутри кластера генов IL-1, IL-6, IL-18 может оказывать существенное влияние на развитие АС [51].

ММР, выделяемые пенистыми клетками, участвуют в формировании некротического ядра атеросклеротической бляшки. На сегодняшний день известно, что полиморфизмы в генах MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-9 и MMP-12 являются возможными факторами риска развития раннего АС [51].

Ключевую роль в развитии инсулинорезистентности, в том числе в условиях ГУ, играет PPAR γ , приводя к развитию МС и СД 2 типа. Являясь компонентом семейства ядерных рецепторов, PPAR γ регулирует метаболизм жирных кислот и дифференцировку адипоцитов. Позднее было изучено его значение в системном воспалении и прогрессии АС. Полиморфизм P12A в гене PPAR γ обычно ассоциируется с атеросклеротическими повреждениями, однако установлена защитная роль аллеля -12A при атеросклерозе сонной артерии и ОИМ [51].

Параллельно учеными проводится поиск мутаций в генах, не имеющих непосредственной связи с известными патогенетическими механизмами, приводящими к развитию ГУ, МС, СД 2 типа и ССЗ.

По данным исследования 2007-2010 годов, проведенного среди жителей Якутии, были выявлены следующие ассоциации МС и коронарного АС с различными генетическими маркерами в зависимости от этнической и гендерной принадлежности. Были установлены ассоциации МС с мутациями гена ZNF627 и гена MIAF3 у коренного и гена ROS1 у некоренного населения; АГ — гена TAS2R50, ZNF627 у коренного и гена ROS1 у некоренного населения; коронарного АС — гена TAS2R50, MIAF3 у коренного и гена ROS1, гена ZNF627, гена MIAF3 у некоренного населения; ИМ — гена TAS2R50 у коренного и гена ROS1, гена MIAF3 у некоренного населения Якутии [52].

В данной работе не преследовалась цель изучения связи полиморфизма генов, ассоциированных с МС, АГ, коронарным АС, ОИМ с ГУ (асимптомной или подагрой). Однако, исходя из вышеприведенных знаний о влиянии уровня МК на перечисленные патологические состояния, перспективным представляется изучение возможных пересечений с полиморфизмом гена HERPUD2 (Homocysteine-responsive endoplasmic reticulum-resident ubiquitin-like domain member 2 protein), значение которого было показано в японском исследовании, опубликованном в 2018 году.

Yoshiji Yamada et al. пытались определить генетические мутации, связанные с ранним развитием ГУ, МС или СД 2 типа, и сравнить полученные результаты с уже имеющимися данными общегеномных исследований ассоциаций. Были изучены

следующие группы пациентов: для СД 2 типа – 1696 человек с диабетом и 5711 группа контроля, для МС – 2296 пациентов с МС и 1919 человек в группе контроля, для ГУ – 1365 человек с повышением уровня МК и 6554 случая контроля. Выбранные группы частично пересекались между собой, что могло привести к выявлению общих для этих состояний мутаций. В результате исследователям удалось выявить четыре гена предрасположенности к ранним СД 2 типа, МС, или ГУ - ZNF860 (Zinc Finger Protein 860), OR4F6 (Olfactory Receptor Family 4 Subfamily F Member 6), OR52E4 (Olfactory Receptor Family 52 Subfamily E Member 4), HERPUD2. Были продемонстрированы одиночные нуклеотидные полиморфизмы, связанные с каждой из нозологий отдельно и отличавшиеся у людей с ранним и поздним дебютом указанных состояний. Однако авторы подчеркивают, что отобранные группы пациентов не являются воспроизводимыми и в различных этнических группах результаты могут значимо отличаться, что требует дальнейших исследований. Также возможно, что выявленные одиночные нуклеотидные полиморфизмы находятся в неслучайной ассоциации с другими генетическими вариантами в тех же генах или в других близлежащих генах, непосредственно ответственных за развитие СД 2 типа, МС или ГУ. Функциональную значимость найденных однонуклеотидных полиморфизмов еще предстоит выяснить [53].

Заключение: опираясь на вышеизложенные данные относительно роли МК в патогенезе ССЗ, МС, СД 2 типа и болезней почек, в настоящий момент по результатам клинических исследований нельзя однозначно сделать вывод о предикторной роли уровня МК в прогрессировании и прогнозе этих состояний.

В дальнейших исследованиях перспективным представляется уточнение значений МК, при которых будут максимально реализованы ее антиоксидантные свойства в условиях хронического воспаления и оксидативного стресса, лежащих в основе ССЗ, МС, СД 2 типа и болезней почек.

Рассмотрение проблемы необходимости лечения асимптомной ГУ должно подвергнуться тщательному анализу с позиций клинической, социальной и экономической эффективности.

Практическая роль генетических маркеров в прогнозировании риска возникновения и течения ССЗ, МС, СД 2 типа по-прежнему не определена.

С появлением тенденции к предотвращению и раннему выявлению хронических заболеваний необходимо продолжение поиска генов-кандидатов, ассоциированных с ГУ, ССЗ, МС и СД 2 типа и возможностей клинической коррекции имеющихся мутаций.

Список литературы

1. Carella, A.M. Hyperuricemia and global Cardiovascular Risk: State of the art and preventive prospects. / A.M. Carella, T. Marinelli, A. Melfitano et al. // Archives of Preventive Medicine. - 2017. - Vol. 2 (1). - P. 22-27. doi: 10.17352/apm.000008
2. Maseoud, D. Overview of hyperuricaemia and gout. / D. Maseoud, K. Rott, R. Liu-Bryan et al. // Curr Pharm Des. - 2005. - Vol 11. - P. 4117-4124. doi: 10.2174/138161205774913318
3. Richette, P. Gout. / P. Richette, T. Bardin // Lancet. - 2010. - Vol. 375. - P. 318-328. doi:10.1016/S0140-6736(09)60883-7
4. Marangella, M. Uric acid elimination in the urine. Pathophysiological implications. / M. Marangella // Contrib Nephrol. - 2005. - Vol. 147. - P. 132-148. doi:10.1159/000082551
5. So, A. Uric acid transport and disease. / A. So, B. Thorens. // The Journal of Clinical Investigation. - 2010. - Vol.120 (6). - P. 1791–1799. doi:10.1172/JCI42344
6. Feig, D. Uric Acid and Cardiovascular Risk. / D. Feig, D.H. Kang, R.J. Johnson. // N Engl J Med. - 2008. - Vol. 359. - P. 1811-1821 doi: 10.1056/NEJMra0800885
7. Culleton B.F. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. [Электронный ресурс] / B.F. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B. et al. // Ann Intern Med. - 1999. - Vol. 131. - P. 7-13. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10391820>.
8. Fang, J. Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. [Электронный ресурс] / J. Fang, M.H. Alderman // JAMA. - 2000. - Vol. 283. - P. 2404-2410. – Режим доступа: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/192685>
9. Kim, S. Y. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. / S.Y. Kim, J.P. Guevara, K.M. Kim et al. // Arthritis care & research. – 2010. – Vol. 62(2). – P. 170-180. doi:[10.1002/acr.20065](https://doi.org/10.1002/acr.20065)
10. Zhao, G. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. / G. Zhao, L. Huang, M. Song, Y. Song // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 231(1). – P. 61-68. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.023
11. Benjamin, E. J. Heart disease and stroke statistics. / E.J. Benjamin, M.J. Blaha, S.E. Chiuve et al. // Circulation. - 2017. - Vol. 135 (10). - P. 146–603. doi: [10.1161/CIR.0000000000000485](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485)

12. Kiss, L. Z. Serum Uric Acid Is Independently Associated with Coronary Calcification in an Asymptomatic Population / L.Z. Kiss, Z. Bagyura, C. Csobay-Novák et al. // J. of Cardiovasc. Trans. Res. – 2018. - doi:10.1007/s12265-018-9843-8
13. Nomura, J. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. / J. Nomura, N. Busso, A. Ives et al. // Scientific Reports. - 2014. - Vol. 4. - P. 4554. doi: [10.1038/srep04554](https://doi.org/10.1038/srep04554)
14. Cai, H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. / H. Cai, D.G. Harrison // Circulation Research. - 2000. - Vol. 87, N. 10. - P. 840–844. doi: [10.1161/01.RES.87.10.840](https://doi.org/10.1161/01.RES.87.10.840)
15. Kushiya, A. Xanthine oxidoreductase is involved in macrophage foam cell formation and atherosclerosis development. / A. Kushiya, H. Okubo, H. Sakoda et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 2012. - Vol. 32, no. 2. - P. 291–298. doi: [10.1161/ATVBAHA.111.234559](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.234559)
16. Moore, K.J. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. / K.J. Moore, F.J. Sheedy, E.A. Fisher // Nature Reviews Immunology. - 2013. - Vol. 13, no. 10. - P. 709–721. doi: [10.1038/nri3520](https://doi.org/10.1038/nri3520)
17. Maruhashia, T. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives / T. Maruhashia, I. Hisatomeb, Y. Kiharaa et al. Hyperuricemia // Atherosclerosis. - 2018. - Vol. 238. - P. 226–331. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007)
18. Mishima, M. Effects of Uric Acid on the NO Production of HUVECs and its Restoration by Urate Lowering Agents. / M. Mishima, T. Hamada, N. Maharani et al. // Drug Research. - 2016. - Vol. 66, no. 05. - P. 270–274. doi: [10.1055/s-0035-1569405](https://doi.org/10.1055/s-0035-1569405)
19. Khosla, U. M. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. / U.M. Khosla, S. Zharikov, Finch J.L. et al. // Kidney International. - 2005. - Vol. 67, no. 5. - P. 1739–1742. doi: [10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x)
20. Corry, D.B. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular reninangiotensin system. / D.B. Corry, P. Eslami, K. Yamamoto et al // Journal of Hypertension. - 2008. - Vol. 26, no. 2. - P. 269–275. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08114](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08114)
21. Freedman, D.S. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I epidemiologic follow-up study. [Электронный ресурс] / D.S Freedman, D.F. Williamson, E.W. Gunter et al. // Am J Epidemiol. - 1995. - Vol. 141. - P. 637 - 644. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7702038>.
22. Wheeler, J.G. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. / J.G. Wheeler, K.D. Juzwishin, G.

Eiriksdottir et al. // PLOS Medicine. - 2005. - Volume 2 (3). - P. 236-243. doi:[10.1371/journal.pmed.0020076](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020076)

23. Morbidoni, L. Gout, hyperuricemia and cardiovascular risk. / L. Morbidoni, D. Olivari // Italian Journal of Medicine. - 2018. - Vol. 12 (3). - P. 190-202. doi:[10.4081/itjm.2018.1011](https://doi.org/10.4081/itjm.2018.1011)

24. Venishetty, S. Serum Uric Acid Levels in Type 2 Diabetes Mellitus: Is There a Linear Relationship with Severity of Carotid Atherosclerosis? / R. Bhat, S. Venishetty, Kv Rajagopal // Rajagopal Indian J Endocrinol Metab. - 2018. - Vol. 22 (5). - P. 678-682. doi: [10.4103/ijem.IJEM_641_17](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_641_17)

25. Devries, S. Influence of age and gender on the presence of coronary calcium detected by ultrafast computed tomography. / S. Devries, C. Wolfkiel, B. Fusman et al. // J Am Coll Cardiol. - 1995. - Vol. 25. - P. 76 - 82. doi: [10.1016/0735-1097\(94\)00342-N](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00342-N)

26. Loria, C.M. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA Study. / C.M. Loria, K. Liu, C.E. Lewis et al. // J Am Coll Cardiol. - 2007. - Vol. 49. - P. 2013-2020. doi: [10.1016/j.jacc.2007.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.009).

27. Krishnan, E. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis - data from a prospective observational cohort study. / E.Krishnan, B.J. Pandya, L. Chung et al. // Arthritis Res Ther. - 2011. - Vol. 13 (2). - P. 66. doi: [10.1186/ar3322](https://doi.org/10.1186/ar3322)

28. Larsen, T. R. The association between uric acid levels and different clinical manifestations of coronary artery disease. / T.R. Larsen, O. Gerko, A.C.P. Diederichsen et al. // Coronary Artery Disease. - 2018. - Vol. 29 (3). - P. 194-203. doi: [10.1097/MCA.0000000000000593](https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000593)

29. Li, Q. The Association between Serum Uric Acid Levels and the Prevalence of Vulnerable Atherosclerotic Carotid Plaque: A Cross-sectional Study. / Q. Li, Y. Zhou, K. Dong // Sci. Rep. - 2015. - Vol. 5. - P. 10003. doi: [10.1038/srep10003](https://doi.org/10.1038/srep10003)

30. Giambelluca, A. Correlation between uric acid, metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in a cohort of elderly outpatients. / A. Giambelluca, A. Tafa, C. Caffarelli et al // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2005. - Vol. 25 (5). - P. 1038-1044. doi: [10.1161/01.ATV.0000161274.87407.26](https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000161274.87407.26)

31. Hall, A.P. Epidemiology of gout and hyperuricemia. / A.P. Hall, P.E. Barry, T.R. Dawber, P.M. McNamara. // The American Journal of Medicine. – 1967. - Vol. 42 (1). - P. 27-37. doi: [10.1016/0002-9343\(67\)90004-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(67)90004-6)

32. Segal, M.S. Is the fructose index more relevant with regards to cardiovascular disease than the glycemic index? / M.S. Segal, E. Gollub, R.J. Johnson // Eur J Nutr. - 2007. -Vol. 46. - P. 406-417. DOI: [10.1007/s00394-007-0680-9](https://doi.org/10.1007/s00394-007-0680-9)

33. Wu, Y.T. Serum uric acid and islet β -cell function in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus. [Электронный ресурс] / Y.T. Wu, H. He, X. Wang et al. // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. - 2018. - Vol. 49(1). - P. 69 - 73. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29737093>.
34. Takir, M. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. / M. Takir, O. Kostek, A. Ozkok et al. // J Investig Med. - 2015. - Vol. 63 (8). - P. 924-929. doi: 10.1097/JIM.0000000000000242.
35. Haneklaus, M. NLRP3 at the interface of metabolism and inflammation. / M. Haneklaus, L.A. O'Neill. // Immunological Reviews. - 2015. - Vol. 265 (1). - P. 53-62. doi: 10.1111/imr.12285.
36. Czemplik, M. Therapeutic strategies of plant-derived compounds for diabetes via regulation of monocyte chemoattractant protein-1. / M. Czemplik, A. Kulma, Y.F. Wang et al. // Curr Med Chem. - 2017. – Vol. 24 (14). - P. 1453-1468. doi: 10.2174/0929867324666170303162935.
37. Lin, Y. Short-term insulin intensive therapy decreases MCP1 and NF- κ B expression of peripheral blood monocyte and the serum MCP-1 concentration in newly diagnosed type 2 diabetics. / Y. Lin, S. Ye, Y. He et al. // Arch Endocrinol Metab. - 2018. - Vol. 62 (2). - P. 212-220. doi: 10.20945/2359-39970000000029.
38. Kou, H. Relationship among adiponectin, insulin resistance and atherosclerosis in non-diabetic hypertensive patients and healthy adults. / H. Kou, J. Deng, D. Gao et al. // Clin Exp Hypertens. - 2018. - Vol. 40 (7). - P. 656-663. doi: 10.1080/10641963.2018.1425414.
39. Kodama, S. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. / S. Kodama, K. Saito, Y. Yachi et al. // Diabetes Care. - 2009. - Vol. 32. - P. 1737-1742. doi: [10.2337/dc09-0288](https://doi.org/10.2337/dc09-0288)
40. Lv, Q. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. / Q. Lv, X.F. Meng, F.F. He et al. // PLoS One. - 2013. - Vol. 8. - P. 56864. doi: 10.1371/journal.pone.0056864.
41. Bombelli, M. Uric acid and risk of new-onset metabolic syndrome, impaired fasting glucose and diabetes mellitus in a general Italian population: data from the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni study. / M. Bombelli, F. Quarti-Trevano, . Tadic et al. // J Hypertens. - 2018. - Vol. 36(7). - P. 1492-1498. doi: 10.1097/HJH.0000000000001721.
42. Xu, Y. Hyperuricemia as an Independent Predictor of Vascular Complications and Mortality in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis. / Y. Xu, J. Zhu, L. Gao et al. // PLoS one. - 2013. - Vol. 8(10). - P. 78206. doi: [10.1371/journal.pone.0078206](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078206)

43. Qin, L. Serum uric acid level and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. / L. Qin, Y. Zhen, L. Bin et al // *Cardiovasc Diabetol.* - 2011. - V. 10. - P. 72. doi: 10.1186/1475-2840-10-72
44. Meena, R. Plasma Uric Acid Levels in Patients with Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance Test in Comparison with Normal Subjects. / R. Meena, S.R. Meena // *International Journal of Science and Research.* - 2016. - Vol. 5 (2). - P. 2090-2093.
45. Bo, S. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes. / S. Bo, P. Cavallo-Perin, L. Gentile et al. // *Eur J Clin Invest.* - 2001. - Vol. 31(4). - P. 318-321. doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00812.x
46. Duman, T.T. Serum Uric acid is correlated with HbA1c levels in type 2 diabetes mellitus. / T.T. Duman, M.Z. Kocak, B.M. Atak et al. // *Exp Biomed Res.* - 2018. - Vol. 1 (1). - P. 6-9. Doi: 10.30714/j-ebr.2018136918
47. Atak, B.M. Serum uric acid level is associated with type 2 diabetes mellitus and diabetic regulation. / B.M. Atak, T.T. Duman, M.Z. Mehmet et al. // *Exp Biomed Res.* - 2018. - Vol. 1 (4). - P. 135-139 doi: 10.30714/j-ebr.2018443416
48. Woyesa, S.B. Hyperuricemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients at Hawassa university comprehensive specialized hospital, South West Ethiopia. / S.B. Woyesa, T.A. Hirigo, T.B. Wube // *BMC Endocrine Disorders.* - 2017. - Vol. 17 (76). - P. 1-8. doi: 10.1186/s12902-017-0226-y
49. Neupane, S. Association between serum uric acid, urinary albumin excretion, and glycated hemoglobin in Type 2 diabetic patient. / S. Neupane, R.K. Dubey, N. Gautam et al. // *Niger Med J.* - 2016. - Vol. 57. - P. 119-123. doi: 10.4103/0300-1652.182074.
50. Cicero, A.F.G. Serum uric acid change and modification of blood pressure and fasting plasma glucose in an overall healthy population sample: data from the Brisighella heart study. / A.F.G. Cicero, M. Rosticci, F. Fogacci et al. // *Eur J Intern Med.* - 2017. - Vol. 37. - P. 38-42. doi: 10.1016/j.ejim.2016.07.026.
51. Кожанова, Т.В. Генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза. / Т.В. Кожанова, Е.В. Неудухин, С.С. Жилина и др. // *Архивъ внутренней медицины.* - 2018. – Т. 8, № 6. - С. 407-417. doi: 10.20514/2226-67042018-8-6-407-417
52. Романова, А.Н. Генетические маркеры метаболического синдрома коронарного атеросклероза у жителей Якутии. / А.Н. Романова, М.И. Воевода, В.Н. Максимов // *Российский кардиологический журнал.* 2017. Том 10, номер 150. Стр. 66–75. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-66-75

53. Yamada, Y. Identification of four genes as novel susceptibility loci for early-onset type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, or hyperuricemia. / Y. Yamada, K. Kato, M. Oguri et al. // Biomed Rep. 2018. Vol. 9, is.1. P. 21 – 36. doi: [10.3892/br.2018.1105](https://doi.org/10.3892/br.2018.1105)