

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Обзорная статья

УДК 616-092

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-33-42

**РОЛЬ ГИПЕРУРИКЕМИИ В РАЗВИТИИ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ*****М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, М.Н. Устинова, А.В. Тумаренко,
О.Ю. Свириденко, А.О. Свириденко****Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия***Автор, ответственный за переписку:** Маргарита Николаевна Устинова, ustinovavolgmed@yandex.ru

Аннотация. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и гиперурикемия (ГУ) в настоящее время рассматриваются многими авторами как проявление метаболического синдрома (МС) и связаны с инсулинорезистентностью (ИР), увеличением индекса массы тела (ИМТ), сахарным диабетом 2-го типа (СД2), а также сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Последние данные многочисленных исследований доказывают, что ГУ является значительным фактором риска относительно развития не только ожирения, СД2, ССЗ, но и НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гиперурикемия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания

*Review article***THE ROLE OF HYPERURICEMIA IN THE DEVELOPMENT
OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE*****M.E. Statsenko, S.V. Turkina, M.N. Ustinova, A.V. Tumarenko,
O.Yu. Sviridenko, A.O. Sviridenko****Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia***Corresponding author:** Margarita N. Ustinova, ustinovavolgmed@yandex.ru

Abstract. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and hyperuricemia (HU) are currently considered by many authors as a manifestation of the metabolic syndrome (MS) and associated with insulin resistance (IR), increased body mass index (BMI), type 2 diabetes mellitus (DM2), cardiovascular disease (CVD). The latest data of numerous studies prove that HU is a significant risk factor for the development of not only obesity, DM2, CVD, but also NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, hyperuricemia, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease

Примерно 1,46 миллиарда взрослых во всем мире страдают от ожирения и около 70–90 % населения с ожирением болеют неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [1]. Общеизвестно, что НАЖБП, включающая стеатоз и стеатогепатит, может повышать риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, занимающей второе место по показанию к трансплантации печени в США [2]. Ежегодные прямые медицинские расходы на лечение больных с НАЖБП составляют около 103 миллиардов долларов (1613 долларов на пациента) в США и 35 миллиардов евро (от 354 до 1163 евро на пациента) в Европе [3, 4].

Основные механизмы, участвующие в накоплении жира в организме, включающие множество генетических и других факторов, дополнены недавними исследованиями и предполагают также роль метаболизма нуклеиновых кислот (НК), когда стимуляция аденозинмонофосфата (АМФ) дезаминазы способствует накоплению жира и резистентности к инсулину, а активация АМФ протеинкиназы стимулирует расщепление жира [5, 6].

Ключевым фактором, способствующим накоплению жира, является продукт АМФ дезаминазы – мочевая кислота (МК) [5, 6, 7, 8].

В настоящее время НАЖБП и гиперурикемия (ГУ) как состояние с концентрацией уратов в сыворотке крови более 416,5 мкмоль/л у мужчин и более 357 мкмоль/л у женщин рассматривается как проявление метаболического синдрома (МС) и связано с инсулинорезистентностью (ИР), увеличением индекса массы тела (ИМТ) [8, 9, 10, 11, 12, 13].

Экспериментально было показано, что ГУ увеличивает накопление триглицеридов в культивируемых клетках печени и этот механизм опосредуется внутриклеточным и митохондриальным окислительным стрессом. Окислительный стресс связан с ингибированием аконитазы в цикле Кребса, что приводит к накоплению цитрата и дальнейшему увеличению синтеза жира; а также связан с ингибированием еноил-КоА-гидратазы с последующим нарушением окисления бета-жирных кислот, что потенцируется ингибированием AMPK-активируемой протеинкиназы [8, 9].

Проокислительный эффект обусловлен действием фермента ксантиноксидазы. В ходе ксантиноксидазной реакции возможна генерация супероксид-аниона – активатора перекисного окисления липидов. МК может быть медиатором свободнорадикальных реакций

с пероксидом, что сопровождается окислением адреналина, стимуляцией высвобождения провоспалительных цитокинов и уменьшением синтеза оксида азота (NO) путем снижения активности NO-синтазы, а это приводит к увеличению оксидативного стресса и апоптоза. Образование кислородных радикалов в ходе ксантиноксидазной реакции синтеза МК может способствовать прогрессированию НАЖБП через активацию инфламмосомы NALP3, которая участвует в развитии воспаления [14, 15].

Метаболизм МК – это образование пуринов под воздействием фосфорибозил-пирофосфат-синтетазы с образованием из инозинмонофосфата АТФ (аденозинтрифосфат) и ГТФ (гуанозинтрифосфат), затем из АТФ гипоксантина, а из ГТФ – гуанина (рис. 1). Именно эти азотистые основания являются метаболическими предшественниками МК и они окисляются до ксантина, а он, в свою очередь до МК, под воздействием ксантиноксидазы. Фермент гипоксантин-гуанин-фосфо-рибозил трансфераза восстанавливает гипоксантин и гуанин до инозинмонофосфата и ресинтезирует АТФ и ГТФ.



Рис. 1. Схема пуринового метаболизма [16]

Таким образом, ГУ может развиваться:

1) из-за увеличения количества фосфорибозил-пирофосфат-синтазы, с увеличением в крови концентрации пуринов и продукты их распада увеличиваются;

2) из-за уменьшения количества гипоксантин-гуанин-фосфорибозил трансферазы, с нарушением ресинтеза пуринов из гипоксантина и гуанина, которые могут окисляться с образованием МК.

Около 95 % МК выводится в мочу за счет фильтрации в клубочках почек. При этом практически вся МК в дальнейшем подвергается обратной реабсорбции под влиянием переносчика уратов (URAT-1), а также транспортеров органических анионов (OATs) в проксимальных отделах канальца. Затем она вновь секретруется в дистальных канальцах в мочу, и 80 % МК окончательно реабсорбируется в кровь, а 20 % выводится с мочой. Так, ГУ при подагре чаще связана с недостаточной экскрецией, чем с избыточной продукцией МК. Всего за сутки экскретируется 300–600 мг (1,8–3,6 ммоль) МК [10, 11, 12, 13, 14, 15].

Распространенность ГУ зависит от пола, возраста и этнической принадлежности, достигая плато в возрасте 70 лет. В отличие от США и других западных стран, в развивающихся странах ГУ встречается менее 1 % от общей популяции [17].

Известно, что основными причинами ГУ являются генетические факторы, приводящие к повышению реабсорбции и снижению экскреции МК с мочой, либо к ее гиперпродукции; избыточная масса тела и ожирение, повышение артериального давления, прием алкоголя, потребление большого количества животного белка, прием мочегонных препаратов, другие состояния и заболевания, характеризующиеся ГУ [18, 19].

Рассматривая механизм развития ГУ, нельзя не отметить двойную роль МК, которая одновременно

действует и как антиоксидант вне клеток, и как про-оксидант на внутриклеточном уровне [20, 21]. Антиоксидантная роль МК заключается в утилизации свободных радикалов помимо других неферментных антиоксидантов (токоферолов, ретиноидов, аскорбиновой кислоты, хелатов железа и меди, глутатиона, цистеина, протеинов плазмы, селена) [22, 23, 24].

В. Ames с соавт. предложили гипотезу, согласно которой ГУ, являясь звеном сложного процесса биологической регуляции, выполняет протективную функцию, при этом МК выступает как «ловушка» (scavenger) свободных радикалов. Ее физиологическая роль в этом процессе заключается в антиоксидантных свойствах, способствующих удалению свободных радикалов [25].

Согласно результатам проспективных исследований, ГУ служит предиктором ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения, сердечно-сосудистой и общей смертности [26, 27, 28].

Доказано также, что более высокая концентрация МК в сыворотке крови связана с гиперлипидемией, триглицеридемией, сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом (МС).

В качестве связующих звеньев подагры, ожирения и дислипидемии указываются инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия [28, 29]. По данным рандомизированных исследований, при подагре частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ) варьировалась от 36 до 41 % случаев, при сочетании подагры и МС – увеличивалась до 72 % [30]. Риск развития ИБС или цереброваскулярной болезни у больных АГ и ГУ в 3–5 раз выше, чем у пациентов с АГ и нормоурикемией [31, 32] (рис. 2).



Рис. 2. Связь ГУ с заболеваниями

Целый ряд исследований претендует на подтверждение гипотезы о том, что и эндотелиальная дисфункция, и воспалительные, и окислительные

изменения являются важнейшими факторами, принимающими участие в развитии НАЖБП, и связаны с ГУ [33, 34, 35] (рис. 3).

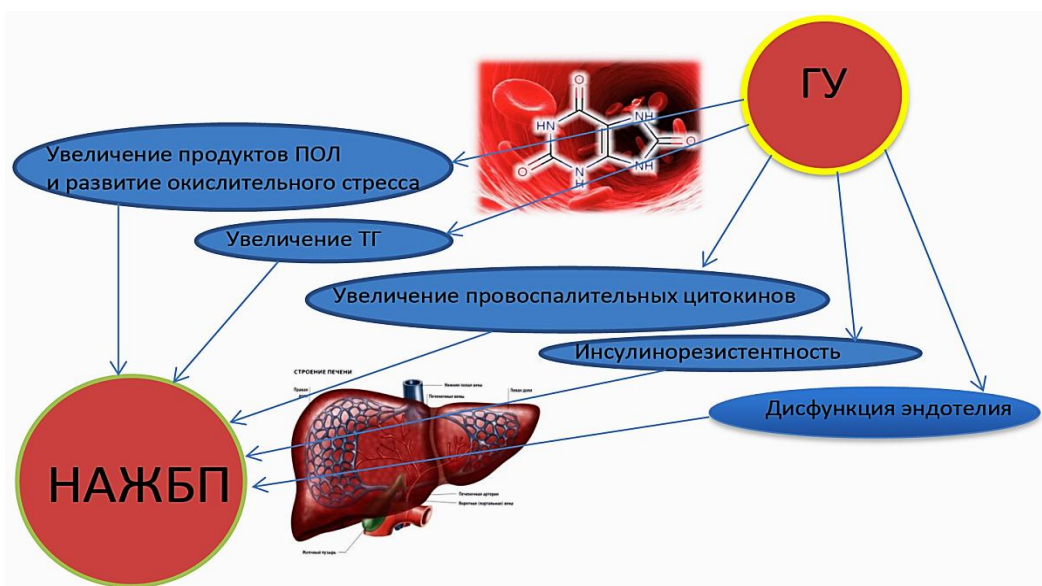


Рис. 3. Механизмы влияния ГУ на развитие НАЖБП

По данным Ishizaka N., Ishizaka Y. уровень МК увеличивается с увеличением ИМТ и также является фактором риска для НАЖБП [36, 37].

В исследовании Petta S., Cammà S., включавшем 166 компенсированных пациентов с гистологическим диагнозом НАЖБП, среди которых большинство пациентов имели избыточный вес или ожирение, было обнаружено, что ГУ связана с гистологическими особенностями заболевания печени [38]. Кроме того, ретроспективное исследование Ballestri S., Nascimbeni F. (2016) 118 пациентов с НАЖБП с подтвержденной биопсией показало, что ГУ была независимым предиктором НАСГ и его отдельных гистологических поражений, особенно, включая фиброз. Кроме того, метаанализ 25 исследований показал примерно двукратное увеличение риска НАЖБП среди субъектов с ГУ по сравнению с субъектами без ГУ [39].

В исследовании Zhang Q., Ma X., Xing J. (2021) как ожирение, так и уровень МК показали значительную корреляцию с возникновением НАЖБП. В этом исследовании также использовался медианный анализ для оценки взаимодействий между ожирением, плазменным уровнем МК и возникновением НАЖБП в этой лонгитюдной когорте с большим размером выборки. Медианный анализ показал, что ГУ способствовала развитию НАЖБП, связанной с ожирением. Это согласуется с представлением о том, что повышенный уровень МК может быть одним из основных патофизиологических механизмов распространенности НАЖБП у взрослых с ожирением и ИР играет

решающую роль в накоплении липидов в печени при НАЖБП [40].

Рядом исследователей были получены данные, что ИР и ГУ обнаруживают общие черты в определенных направленных причинных воздействиях. ИР вызывает гиперинсулинемию, которая может привести к увеличению реабсорбции уратов в почках за счет стимуляции уратно-анионного обмена; таким образом, происходит снижение экскреции МК из клеток почечных канальцев за счет инсулина, а увеличение МК оказывает провоспалительное действие на адипоциты, а также стимулирует пролиферацию клеток, нарушение чувствительности к инсулину и эффективности глюкозы клетки из-за воздействия на глюкозу, нарушая ее транспорт, что является неотъемлемой частью ожирения [41, 42].

Проводились исследования с оценкой изменений у больных НАЖБП более избирательно: с избыточным весом и худых. Значительно более высокий уровень МК в сыворотке крови был зарегистрирован у пациентов с НАЖБП, и было показано, что МК является независимым предиктором НАЖБП, особенно у пациентов с нормальным весом [43, 44, 45]. С другой стороны, НАЖБП была более распространена у пациентов с ГУ, чем у пациентов без нее (25,8 против 9,5 %) [35]. Кроме того, развитие ГУ положительно связано с показателем активности НАЖБП [47]. Клинические эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что распространенность и тяжесть НАЖБП была значительно выше у пациентов с подагрой, чем у пациентов без подагры [47].

Исследовалось распределение больных НАЖБП с ГУ по гендерному признаку. По данным Xu K., Zhao X., Fu X. (2019), ГУ одинаково распространена у обоих полов, а уровень МК значительно коррелирует с ИМТ. Однако у мужчин, как правило, ГУ развивается в гораздо более раннем возрасте, чем у женщин (28 и 53 года соответственно). На это также указывает отрицательная корреляция между возрастом и ГУ у мужчин с НАЖБП. Напротив, у женщин склонность к развитию ГУ наблюдается в возрасте менопаузы и без значимой корреляции между уровнем МК, возрастом пациенток НАЖБП и ГУ. Хотя прямое влияние половых гормонов на метаболизм МК не совсем ясно, результаты ряда исследований указывают на то, что половые гормоны могут играть роль в метаболизме МК. Например, риск подагры увеличивается у женщин в менопаузе и незначительно снижается у женщин в постменопаузе, получающих заместительную терапию эстрогенами [48], поскольку эстроген может снижать уровень МК, способствуя ее выведению [49]. С другой стороны, тестостерон повышает уровень МК в сыворотке крови у пациентов с женским и мужским половым синдромом, расстройством гендерной идентичности. Кроме того, сообщалось об отрицательной связи между общим тестостероном и уровнем МК у мужчин [50].

Результаты другого исследования показали, что ГУ была связана с тяжестью поражения печени при НАЖБП с ожирением, а не у лиц без ожирения, а ГУ и ожирение оказывали значительно синергетический эффект на стеатоз и фиброз печени. В это перекрестное исследование были включены 557 пациентов НАЖБП с подтвержденным диагнозом ультразвуковым исследованием Сианьского университета Цзяотун в период с марта 2014 года по январь 2018 года [51].

В работе Catanzaro R., Sciuto M. (2021) при сравнении 236 пациентов с НАЖБП с 218 пациентами без НАЖБП была выявлена значительная корреляция между НАЖБП и ГУ. Также другими исследованиями были выявлены более высокие уровни МК, которые сопровождались риском развития НАЖБП [52, 53, 54, 55].

Хван и др. показали, что повышенный уровень МК, даже в пределах нормы, также был независимо связан с возникновением НАЖБП [56].

Haуden и Tuаgі выявили, что МК обладает сильным окислительным эффектом у пациентов с рассеянным склерозом и связана с возникновением НАЖБП [57]. Lee и соавт. в исследовании с участием 3768 здоровых корейцев обнаружили, что ГУ является независимым предиктором НАЖБП, не зависящим от рассеянного склероза, пола, ИМТ, уровня глюкозы в крови натощак, липидов крови и других потенциальных факторов риска [58].

Исследование с участием 10 732 взрослых американцев, не страдающих диабетом, выявило взаимосвязь между ГУ и НАЖБП, и обнаружило, что ГУ в значительной степени связана с возникновением и тяжестью НАЖБП [59].

Проведенное исследование в Корее у 5741 здорового человека выявило, что из них у 1717 субъектов (29,9 %) развилась НАЖБП в течение 5-летнего периода наблюдения, а коэффициент риска для лиц с ГУ $\geq 7,0$ мг/дл составил 1,29 [60].

Эти исследования показали, что не только оценка уровня МК может быть применена для прогнозирования текущего или будущего возникновения НАЖБП, но также характерное изменение показателей МК может способствовать развитию НАЖБП [61].

Известно, что в настоящее время началась разработка новых индексов, включающих МК в качестве маркеров НАЖБП. Так, соотношение МК и холестерина ЛПВП предлагается в качестве нового воспалительного и метаболического маркера в недавних исследованиях. Он обладает более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с другими критериями МС [62]. Было показано, что ГУ выше при МС и обладает большей чувствительностью и специфичностью, чем любые другие критерии, используемые для отбора субъектов с МС [63]. Поскольку стеатоз печени связан с МС, можно ожидать аналогичного увеличения МК у субъектов со стеатозом печени [64]. Согласно исследованию Kosekli M.A., Kurtkulagii O. (2021), повышенный уровень МК в сыворотке крови также связан со стеатозом печени. Кроме того, авторы сообщили о снижении уровня холестерина ЛПВП у пациентов с НАЖБП. Таким образом, отношение МК к холестерину ЛПВП может быть предиктором стеатоза печени [65].

Seo Y.B., Han A.L. (2020), исследуя 778 больных НАЖБП, выявили, что индекс sUA/Cr (соотношение МК к креатинину) может быть надежным маркером для прогнозирования НАЖБП. Повышенный уровень этого индекса был в значительной степени связан с НАЖБП, диагностированной по данным КТ [66].

Таким образом, проведенные последние, многочисленные исследования с разработкой новых индексов позволяют комплексно оценить значимость МК в развитии НАЖБП.

При дальнейшем изучении роли МК был бы целесообразным поиск ответа на вопрос, может ли снижение уровня МК быть полезным для профилактики и лечения артериальной гипертензии, ИР, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний как коморбидных при НАЖБП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. World Gastroenterology Organisation global guidelines: nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis / D.R. LaBrecque, Z. Abbas, F. Anania [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* 2014. Vol. 48 (6). P. 467–473.
2. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States / R.J. Wong, M. Aguilar, R. Cheung [et al.] // *Gastroenterology.* 2015. Vol. 148 (3). P. 547–555.
3. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe / Z.M. Younossi, D. Blissett, R. Blissett [et al.] // *Hepatology.* 2016. Vol. 64 (5). P. 1577–1586.
4. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif [et al.] // *Hepatology.* 2016. Vol. 64 (1). P. 73–84.
5. Counteracting roles of AMP deaminase and AMP kinase in the development of fatty liver / M. Lanaspá, C. Cicerchi, G. Garcia [et al.] // *PLoS One.* 2012. Vol. 7 (11). P. e48801.
6. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids / C. Cicerchi, N. Li, J. Kratzer [et al.] // *FASEB J.* 2014. Vol. 28 (8). P. 3339–3350.
7. The relationship of serum uric acid with non alcoholic fatty liver disease / E. Sertoglu, C. Erin, G. Celebi [et al.] // *Clin. Biochem.* 2014. Vol. 46 (6). P. 383–388.
8. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver / M. Lanaspá, L. Sanchez-Lozada, Y. Choi [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287 (48). P. 40732–40744.
9. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes / Y. Choi, H. Shin, H. Choi [et al.] // *Lab Invest.* 2014. Vol. 94 (10). P. 1114–1125.
10. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском / И. Е. Чазова, Ю.В. Жернакова, О.А. Кисляк [и др.] // *Системные гипертензии.* 2019. Т. 16, № 4. С. 8–21.
11. Higher levels of serum uric acid influences hepatic damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease / C.M. Fernández Rodríguez, R. Aller, M.L. Gutiérrez García [et al.] // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2019. Vol. 111 (4). P. 264–269.
12. C-Peptide: A Mediator of the Association Between Serum Uric Acid to Creatinine Ratio and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Chinese Population With Normal Serum Uric Acid Levels / Chifa Ma, Yiwen Liu, Shuli He [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. Vol. 19 (11). P. 600472. doi: 10.3389/fendo.2020.600472.
13. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies / Q. Lv, X. Meng, F. He [et al.] // *PLoS One.* 2013. Vol. 8 (2). P. e56864.
14. Xanthine oxidase in nonalcoholic fatty liver disease and hyperuricemia. One stone hits two birds / C. Xu, X. Wang, L. Xu [et al.] // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62 (6). P. 1412–1419.
15. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism / X. Wan, C. Xu, Y. Lin Y [et al.] // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 6. P. 925–932.
16. Презентация на тему: Нарушения обмена мочевой кислоты // Slide-Share. URL: <https://slide-share.ru/narusheniya-obmena-mochevoj-kisloti-121703> (дата обращения: 03.06.2022).
17. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk / C. Borghi [et al.] // *Cardiology journal.* 2018. Vol. 25. P. 545–564.
18. Подагра. Клинические рекомендации. 2018. Ассоциация ревматологов России.
19. Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям // *Научно-практическая ревматология.* 2017. Vol. 55(6). P. 600–609.
20. Sautin Y.Y., Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox // *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids.* 2008. Vol. 27 (6). P. 608–619.
21. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis / Y. Choi, Y. Yoon, K. Lee [et al.] // *FASEB J.* 2014. Vol. 28. P. 3197–3204.
22. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke / W.S. Waring // *QJM.* 2002. Vol. 95 (10). P. 691–693.
23. Uric acid and oxidative stress / G.K. Glantzounis, E. Tsimoyiannis, A. Kappas [et al.] // *Current Pharmaceutical Design.* 2005. Vol. 11 (32). P. 4145–4151.
24. Patterson R.A., Horsley E.T., Leake D.S. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates towards LDL: important role of uric acid // *Journal of Lipid Research.* 2003. Vol. 44 (3). P. 512–521.
25. Vadakedath S., Kandi V. Probable Potential Role of Urate Transporter Genes in the Development of Metabolic Disorders // *Cureus.* 2018. Vol. 10 (3). P. e2382.
26. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease / C. Bickel, H. Rupprecht, S. Blankenberg [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 89 (1). P. 12–17.
27. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies / T. Zuo, X. Liu, L. Jiang [et al.] // *BMC Cardiovasc. Discord.* 2016. Vol. 16. P. 207.
28. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance / Y. Zhu, Y. Hu, T. Huang [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014. Vol. 447. P. 707–714.
29. The Independent Predictors of non-Alcoholic Steatohepatitis and its Individual Histological Features.: Insulin Resistance, Serum Uric Acid, Metabolic Syndrome, Alanine Aminotransferase and Serum Total Cholesterol are a Clue to Pathogenesis and Candidate Targets for Treatment / S. Ballestri, F. Nascimbeni, D. Romagnoli [et al.] // *Hepatol Res: Off J. Japan. Soc. Hepatol.* 2016. Vol. 46. P. 1074–1087.
30. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal / A. Brucato, F. Cianci, C. Carnovale // *Eur. J. Intern. Med.* 2020. Vol. 74. P. 8–17.
31. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis / M. Li [et al.] // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 19520.
32. Combined effect of obesity and uric acid on nonalcoholic fatty liver disease and hypertriglyceridemia / S. Zhang, T. Du, M.N. Li [et al.] // *Med. Baltimore.* 2017. Vol. 96. P. e6381.
33. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: a mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction / P. Li, L. Zhang, M. Zhang [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* 2016. Vol. 37. P. 989–997.

34. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-hypertensive Chinese adults: the Cardiometabolic Risk in Chinese (CRC) study / J. Liang, Y. Pei, Y. Gong [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 19. P. 305–311.
35. Uric acid induced hepatocytes lipid accumulation through regulation of miR-149-5p/FGF21 axis / S. Chen, D. Chen, H. Yang [et al.] // *BMC Gastroenterol.* 2020. Vol. 20. P. 39.
36. Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals / N. Ishizaka, Y. Ishizaka, A. Toda [et al.] // *J. Rheumatol.* 2010. Vol. 37. P. 410–416.
37. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: the Tromso Study / J. V. Norvik, H. M. Storhaug, K. Ytrehus [et al.] // *BMC Cardiovasc. Discord.* 2016. Vol. 16. P. 85.
38. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease / S. Petta, C. Camma, D. Cabibi [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 34. P. 757–766.
39. Hyperuricaemia and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis / K. Wijarnpreecha, P. Panjawatanan, N. Lekuthai [et al.] // *J. Int. Assoc. Study Liver.* 2017. Vol. 37. P. 906–918.
40. Serum uric acid is a mediator of the association between obesity and incident nonalcoholic fatty liver disease: a prospective cohort study / Q. Zhang, X. Ma, J. Xing [et al.] // *Front. Endocrinol.* 2021. Vol. 12. P. 657856.
41. Dose-response relationship of serum uric acid with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease incidence: a meta-analysis of prospective studies / Z. Liu, S. Que, L. Zhou [et al.] // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. P. 14325.
42. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome: a dose-response meta-analysis of prospective studies / H. Yuan, C. Yu, X. Li [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. P. 4198–4207.
43. The Relationship Between Serum Uric Acid Levels and the Major Risk Factors for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / F. Ozcelik, O. Yiginer // *Liver. Int.* 2016. Vol. 36. P. 768–769.
44. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-Analysis / G. Darmawan, L. Hamijoyo, L. Hasan // *Acta Med. Indones.* 2017. Vol. 49. P. 136–147.
45. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease, a cross-sectional study / Y. Li, C. Xu, C. Yu [et al.] // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 50. P. 1029–1034.
46. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease, a systematic review and meta-analysis / V. Jaruvongvanich, W. Ahuja, K. Wirunsawanya [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 29 (9). P. 1031–1035.
47. Gout and risk of non-alcoholic fatty liver disease / C.F. Kuo, K.H. Yu, S.F. Luo [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* 2010. Vol. 39 (6). P. 466–471.
48. Gender effect of hyperuricemia on the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A clinical analysis and mechanistic study / K. Xu, X. Zhao, X. Fu [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* 2019. Vol. 117. P. 109158.
49. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout / A.E. Hak, G.C. Curhan, F. Grodstein [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69 (7). P. 1305
50. Testosterone replacement elevates the serum uric acid levels in patients with female to male gender identity disorder / H. Kurahashi, M. Watanabe, M. Sugimoto [et al.] // *Endocr. J.* 2013. Vol. 60 (12). P. 1321–1327.
51. Obesity interacts with hyperuricemia on the severity of non-alcoholic fatty liver disease / M. Zhou, N. Yang, X. Xing [et al.] // *BMC Gastroenterology.* 2021. Vol. 21(1). P. 43.
52. Urine uric acid excretion is associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes / C. Zhao, A. Wang, L. Li [et al.] // *J. Diabetes Complications.* 2016. Vol. 30 (6). P. 1074–1080.
53. High serum uric acid and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhou, F. Wei, Y. Fan // *Clin. Biochem.* 2016. Vol. 49. P. 636–642.
54. Prevalence and Risk Factors of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver / S. Golmohammadi, M. Tavasoli, N. Asadi // *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2020. Vol. 13. P. 299–304.
55. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic fatty liver disease: a prospective observational study / C. Xu, C. Yu, L. Xu [et al.] // *PLoS One.* 2010. Vol. 5. P. e11578.
56. The relationship between normal serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease / I.C. Hwang, S.Y. Suh, A.R. Suh [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* 2011. Vol. 26. P. 386–391.
57. Uric acid: a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: the urate redox shuttle / M.R. Hayden, S.C. Tyagi // *Nutr. Metab.* 2004. Vol. 1. P. 10.
58. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults / Y. J. Lee, H. R. Lee, J. H. Lee [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010. Vol. 48. P. 175–180.
59. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey / J.C. Sirota, K. McFann, G. Targher [et al.] // *Metabolism.* 2013. Vol. 62. P. 392–399.
60. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men / S. Ryu, Y. Chang, S. Kim [et al.] // *Metabolism.* 2011. Vol. 60 (6). P. 860–866.
61. Relationship between serum uric acid level and nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes patients / H. Yu, L. Zhao, L. Liu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* 2021. Vol. 100 (33). P. e26946.
62. Serum uric acid to HDL-cholesterol ratio is a strong predictor of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus / M. Z. Kocak, G. Aktas, E. Erkus [et al.] // *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2019. Vol. 65 (1). P. 9–15.
63. Association between serum uric acid to hdl-cholesterol ratio and nonalcoholic fatty liver disease in lean chinese adults / Y.N. Zhang, Q.Q. Wang, Y. S. Chen [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* 2020. Vol. 2020. P. 5953461.
64. Metabolic syndrome in Turner syndrome and relation between body composition and clinical, genetic, and ultrasonographic characteristics / V. Calcaterra, P. Brambilla, G. Maffè [et al.] // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2014. Vol. 12 (3). P. 159–164.
65. The association between serum uric acid to high density lipoprotein-cholesterol ratio and non-alcoholic fatty liver disease: the abund study / M.A. Kosekli, O. Kurtkulagii, G. Kahveci [et al.] // *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2021. Vol. 67 (4). P. 549–554.

66. Association of the Serum Uric Acid-to-Creatinine Ratio with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosed by Computed Tomography / Y.B. Seo, A.L. Han // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2021. Vol. 19 (2). P. 70–75.

REFERENCES

1. LaBrecque D.R., Abbas Z., Anania F. et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014;48(6):467–473.
2. Wong R.J., Aguilar M., Cheung R. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015;148(3):547–555.
3. Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R. et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology (Baltimore, MD).* 2016;64(5):1577–1586.
4. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84.
5. Lanaspá M.A., Cicerchi C., Garcia G. et al. Counteracting roles of AMP deaminase and AMP kinase in the development of fatty liver. *PLoS One.* 2012;7(11):e48801.
6. Cicerchi C., Li N., Kratzer J. et al. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *FASEB J.* 2014;28(8):3339–3350.
7. Sertoglu E., Erin C.E., Celebi G. et al. The relationship of serum uric acid with non alcoholic fatty liver disease. *Clin. Biochem.* 2014;46(6):383–388.
8. Lanaspá M.A., Sanchez-Lozada L.G., Choi Y.J. et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and independent fatty liver. *J. Biol. Chem.* 2012;287(48):40732–40744.
9. Choi Y. J., Shin H.S., Choi H.S. et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. *Lab Invest.* 2014;94(10):1114–1125.
10. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kislyak O.A. et al. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Sistemnyye gipertenzii = Systemic hypertension.* 2019;16(4):8–21. (In Russ.).
11. Fernández Rodríguez C.M., Aller R., Gutiérrez García M.L. et al. Higher levels of serum uric acid influences hepatic damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2019;111(4):264–269.
12. Chifa Ma, Yiwen Liu, Shuli He et al. C-Peptide: A Mediator of the Association Between Serum Uric Acid to Creatinine Ratio and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Chinese Population With Normal Serum Uric Acid Levels. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;19(11):600472. doi: 10.3389/fendo.2020.600472.
13. Lv Q., Meng X.F., He F.F. et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(2):e56864.
14. Xu C., Wang X., Xu L. et al. Xanthine oxidase in non-alcoholic fatty liver disease and hyperuricemia. One stone hits two birds. *J. Hepatol.* 2015;62(6):1412–1419.
15. Wan X., Xu C., Lin Y. et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism. *J. Hepatol.* 2016;64:925–932.
16. Presentation on the topic: Disorders of uric acid metabolism. *Slide-Share.* URL: <https://slide-share.ru/narusheniya-obmena-mochevoj-kisloti-121703> (accessed: 03.06.2022). (In Russ.).
17. Borghi C. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiology journal.* 2018;25(5):545–564.
18. Gout. Clinical guidelines. 2018. Association of Rheumatologists of Russia. (In Russ.).
19. Eliseev M.S. Updated EULAR guidelines for the treatment of gout. Comments on some positions. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology.* 2017;55(6):600–609. (In Russ.).
20. Sautin Y.Y., Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids.* 2008;27(6):608–619.
21. Choi Y.J., Yoon Y., Lee K.Y. et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J.* 2014;28:3197–3204.
22. Waring W.S. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. *QJM.* 2002;95(10):691–693.
23. Glantzounis G.K., Tsimoyiannis E., Kappas A. et al. Uric acid and oxidative stress. *Current Pharmaceutical Design.* 2005;11(32):4145–4151.
24. Patterson R.A., Horsley E.T., Leake D.S. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates towards LDL: important role of uric acid. *Journal of Lipid Research.* 2003;44(3):512–521.
25. Vadakedath S., Kandi V. Probable Potential Role of Urate Transporter Genes in the Development of Metabolic Disorders. *Cureus.* 2018;10(3):e2382.
26. Bickel C., Rupprecht H.J., Blankenberg S. et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2002;89(1):12–17.
27. Zuo T., Liu X., Jiang L. [et al.] Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc. Discov.* 2016;16:207.
28. Zhu Y., Hu Y., Huang T. et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014;447:707–714.
29. Ballestri S., Nascimbeni F., Romagnoli D. et al. The Independent Predictors of non-Alcoholic Steatohepatitis and its Individual Histological Features.: Insulin Resistance, Serum Uric Acid, Metabolic Syndrome, Alanine Aminotransferase and Serum Total Cholesterol are a Clue to Pathogenesis and Candidate Targets for Treatment. *Hepatol Res: Off J. Japan. Soc. Hepatol.* 2016;46:1074–1087.
30. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal. *Eur. J. Intern. Med.* 2020;74:8–17.
31. Li M. et al. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci. Rep.* 2016;6:19520.

32. Zhang S.J., Du T.T., Li M.N. et al. Combined effect of obesity and uric acid on nonalcoholic fatty liver disease and hypertriglyceridemia. *Med.* 2017;96:e6381.
33. Li P., Zhang L., Zhang M. et al. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: a mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *Int. J. Mol. Med.* 2016;37:989–997.
34. Liang J., Pei Y., Gong Y., Liu X.K. et al. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-hypertensive Chinese adults: the Cardiometabolic Risk in Chinese (CRC) study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015;19:305–311.
35. Chen S., Chen D., Yang H. et al. Uric acid induced hepatocytes lipid accumulation through regulation of miR-149-5p/FGF21 axis. *BMC Gastroenterol.* 2020;20:39.
36. Ishizaka N., Ishizaka Y., Toda A. et al. Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals. *J Rheumatol.* 2010;37:410–416.
37. Norvik J.V., Storhaug H.M., Ytrehus K. et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: the Tromso Study. *BMC Cardiovasc. Discord.* 2016;16:85.
38. Petta S., Cammà C., Cabibi D. et al. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;34:757–766.
39. Wijampreecha K., Panjawan P., Lekuthai N. et al. Hyperuricaemia and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Liver Int.: Off J. Int. Assoc. Study Liver.* 2017;37:906–918.
40. Zhang Q., Ma X., Xing J. et al. Serum Uric Acid Is a Mediator of the Association Between Obesity and Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective Cohort Study. *Front. Endocrinol.* 2021;12:657856.
41. Liu Z.T., Que S.P., Zhou L. et al. Dose-Response Relationship of Serum Uric Acid With Metabolic Syndrome and Non-alcoholic Fatty Liver Disease Incidence: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Sci. Rep.* 2015;5:14325.
42. Yuan H., Yu C., Li X. et al. Serum Uric Acid Levels and Risk of Metabolic Syndrome: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4198–4207.
43. Ozcelik F., Yiginer O. The Relationship Between Serum Uric Acid Levels and the Major Risk Factors for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Liver Int.* 2016;36:768–769.
44. Darmawan G., Hamijoyo L., Hasan L. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-Analysis. *Acta Med. Indones.* 2017;49:136–147.
45. Li Y., Xu C., Yu C. et al. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease, a cross-sectional study. *J. Hepatol.* 2009;50(5):1029–1034.
46. Jaruvongvanich V., Ahuja W., Wirunsawanya K. et al. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease, a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;29(9):1031–1035.
47. Kuo C.F., Yu K.H., Luo S.F. et al. Gout and risk of non-alcoholic fatty liver disease. *Scand. J. Rheumatol.* 2010;39(6):466–471.
48. Xu K., Zhao X., Fu X. et al. Gender effect of hyperuricemia on the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A clinical analysis and mechanistic study. *Biomed Pharmacother.* 2019;117:109158.
49. Hak A.E., Curhan G.C., Grodstein F. et al. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(7):1305.
50. Kurahashi H., Watanabe M., Sugimoto M. et al. Testosterone replacement elevates the serum uric acid levels in patients with female to male gender identity disorder. *Endocr. J.* 2013;60(12):1321–1327.
51. Zhou M., Yang N., Xing X. et al. Obesity interacts with hyperuricemia on the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):43.
52. Zhao C., Wang A., Li L. et al. Urine uric acid excretion is associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications.* 2016;30(6):1074–1080.
53. Zhou Y., Wei F., Fan Y. High serum uric acid and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Biochem.* 2016;49:636–642.
54. Golmohammadi S., Tavasoli M., Asadi N. Prevalence and Risk Factors of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2020;13:299–304.
55. Xu C., Yu C., Xu L. et al. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic fatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS One.* 2010;5:e11578.
56. Hwang I.C., Suh S.Y., Suh A.R. et al. The relationship between normal serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease. *J. Korean Med. Sci.* 2011;26:386–391.
57. Hayden M.R., Tyagi S.C. Uric acid: a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: the urate redox shuttle. *Nutr. Metab.* 2004;1:10.
58. Lee Y.J., Lee H.R., Lee J.H. et al. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010;48:175–180.
59. Sirota J.C., McFann K., Targher G. et al. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism.* 2013;62:392–399.
60. Ryu S., Chang Y., Kim S.G., Cho J., Guallar E. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism.* 2011;60(6):860–866.
61. Yu H., Zhao L., Liu L. et al. Relationship between serum uric acid level and nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes patients. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(33):e26946.
62. Kocak M.Z., Aktas G., Erkus E. et al. Serum uric acid to HDL-cholesterol ratio is a strong predictor of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2019;65(1):9-15.
63. Zhang Y.N., Wang Q.Q., Chen Y.S. et al. Association between serum uric acid to hdl-cholesterol ratio and nonalcoholic fatty liver disease in lean chinese adults. *Int. J. Endocrinol.* 2020;2020:5953461.
64. Calcaterra V., Brambilla P., Maffè G.C. et al. Metabolic syndrome in Turner syndrome and relation between body composition and clinical, genetic, and ultrasonographic characteristics. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2014;12(3):159–164.

65. Kosekli M.A., Kurtkulagii O., Kahveci G. et al. The association between serum uric acid to high density lipoprotein-cholesterol ratio and non-alcoholic fatty liver disease: the abund study. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2021; 67(4):549–554.

66. Seo Y.B., Han A.L. Association of the Serum Uric Acid-to-Creatinine Ratio with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosed by Computed Tomography. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2021;19(2):70–75.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Михаил Евгеньевич Стаценко – профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, доктор медицинских наук, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mestatsenko@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Светлана Владимировна Туркина – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; turkinasv@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Маргарита Николаевна Устинова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ustinovavolgmed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7161-0381>

Александр Владимирович Тумаренко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; al.volga2017@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5947-7992>

Олег Юрьевич Свириденко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sviridenko_53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1564-0599>

Антон Олегович Свириденко – ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sviridenko.antVOKB@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1077-5489>

Статья поступила в редакцию 22.02.2022; одобрена после рецензирования 02.04.2022; принята к публикации 30.05.2022.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

Mikhail E. Statsenko – Head of the Department of Internal Diseases, Doctor of Medical Sciences, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mestatsenko@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Svetlana V. Turkina – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; turkinasv@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Margarita N. Ustinova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ustinovavolgmed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7161-0381>

Alexander V. Tumarenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; al.volga2017@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5947-7992>

Oleg Y. Sviridenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sviridenko_53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1564-0599>

Anton O. Sviridenko – Assistant of the Department of Internal Diseases; Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sviridenko.antVOKB@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1077-5489>

The article was submitted 22.02.2022; approved after reviewing 02.04.2022; accepted for publication 30.05.2022.