

УДК 616.125.2:575.22:616.12-008.331.1-008.313.2

DOI <https://doi.org/10.17816/cardar164429>

Научная статья



Распределение генотипов гена *SLC2A9* и диаметр левого предсердия у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий

В.А. Снежицкий, А.В. Копыцкий, Т.Л. Борисенко

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Обоснование. В последние годы установлено, что бессимптомная гиперурикемия (ГУ) оказывает существенное негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Накопление мочевой кислоты (МК) в кардиомиоцитах может привести к ионному и структурному ремоделированию предсердий. Одной из причин повышения МК и значимым фактором риска возникновения ГУ является наличие полиморфизма гена *SLC2A9*, кодирующего белок GLUT9 — высокоспецифического транспортера уратов в клетках проксимальных почечных канальцев.

Цель. Изучить частоту встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* и диаметр левого предсердия (ЛП) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и фибрилляцией предсердий (ФП).

Материалы и методы. В исследование включены 104 пациента, из них 94 (90,4 %) мужчин и 10 (9,6 %) женщин, в возрасте 55 [45; 61] лет. Пациенты были разделены на следующие группы: 1-я — пациенты с ФП ($n = 13$); 2-я — пациенты с АГ и ФП ($n = 68$); 3-я — пациенты с АГ ($n = 23$). В качестве характеристики структурных изменений ЛП учитывался диаметр ЛП, равный передне-заднему размеру ЛП, при выполнении трансторакальной эхокардиографии. Всем пациентам проводились инструментальные, лабораторные и молекулярно-генетические исследования, в том числе определение полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* с помощью методики полимеразной цепной реакции.

Данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей, абсолютной и относительной частот. Различия между группами пациентов оценивали с помощью U -критерия Манна — Уитни, Фишера и критерия χ^2 Пирсона; при сравнении 3 независимых групп использован критерий Краскела — Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Связь между количественной и дихотомической переменными описывалась при помощи рангово-бисериального коэффициента r_{rb} . Распределение аллелей и генотипов в исследуемых группах пациентов проверяли на соответствие равновесию Харди — Вайнберга и оценивали с помощью критерия χ^2 .

Результаты. При сравнении диаметра ЛП и генотипа полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* среди всех групп пациентов достоверных различий получено не было ($p > 0,05$). Однако диаметр ЛП у пациентов 2-й группы с генотипом СС (43 [42; 44] мм) и генотипом АС (40 [49; 43] мм) определялся большим, чем с генотипом АА (38 [38; 42] мм). Диаметр ЛП у пациентов 1-й группы с генотипом АС (40 [38; 42] мм) был больше, чем у лиц с генотипом АА (38 [34; 38] мм).

При изучении частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* у пациентов с дилатацией ЛП нами было установлено, что во 2-й группе пациентов достоверно чаще по сравнению с другими группами встречался генотип АС (23,5 %) ($p = 0,004$), а также наблюдалась тенденция к более высокой встречаемости генотипов АА (13,2 %) и СС (14,7 %), однако она не достигла критериев статистической значимости. Следует отметить, что у пациентов 1-й группы дилатация ЛП была диагностирована только с генотипом АС (38,5 %). Дилатация ЛП у пациентов 3-й группы не выявлена.

Заключение. У пациентов 1-й группы (с ФП) дилатация ЛП наблюдалась только при генотипе АС. Во 2-й группе пациентов (с АГ и ФП) дилатация ЛП встречалась достоверно чаще ($p = 0,004$) при генотипе АС. У пациентов 2-й группы (с АГ и ФП) чаще встречался генотип АС и СС полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9*.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; фибрилляция предсердий; гиперурикемия; мочевая кислота; диаметр левого предсердия; дилатация левого предсердия; полиморфизм гена *SLC2A9*.

Как цитировать:

Снежицкий В.А., Копыцкий А.В., Борисенко Т.Л. Распределение генотипов гена *SLC2A9* и диаметр левого предсердия у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий // Cardiac Arrhythmias. 2023. Т. 3, № 1. С. 5–15. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar164429>

Рукопись получена: 01.02.2023

Рукопись одобрена: 05.03.2023

Опубликована: 31.03.2023

DOI <https://doi.org/10.17816/cardar164429>

Research Article

***SLC2A9* genotype distribution and left atrium diameter in patients with arterial hypertension and atrial fibrillation**

Viktor A. Snezhitskiy, Andrei V. Kopytsky, Tatyana L. Barysenko

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

BACKGROUND: In recent years, asymptomatic hyperuricemia (HU) has been found to have significant adverse effects on the cardiovascular system. Uric acid (UA) accumulation in cardiomyocytes may cause ionic and structural remodeling of the atria. One of the causes of increased UA and a significant risk factor for HU is polymorphism in the *SLC2A9* gene, which encodes the GLUT9 protein, a highly specific urate transporter in proximal renal tubular cells.

AIM: To investigate the frequency of genotypes and alleles of the *SLC2A9* gene rs734553 polymorphism and left atrium (LA) diameter in patients with arterial hypertension (AHT) and atrial fibrillation (AF).

MATERIALS AND METHODS: One hundred four patients, including 94 (90.4%) men and 10 (9.6%) women (aged 55 [45; 61] years old) were enrolled in the study. The patients were divided into the following groups: first — patients with AF ($n = 13$); second — patients with AHT and AF ($n = 68$); and third — patients with AHT ($n = 23$). The LA diameter equal to the LA anterior–posterior dimension on transthoracic echocardiography was taken into account as a characteristic of structural changes of the LA. All patients underwent instrumental, laboratory, and molecular genetic testing, including *SLC2A9* gene rs734553 polymorphism using the polymerase chain reaction technique.

The data were presented as median, first and third quartiles, and absolute and relative frequencies. Differences between groups of patients were assessed using the Mann – Whitney U -test and Fisher and Pearson's χ^2 test. The Kruskal–Wallis test was used to compare three independent groups. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The relationship between the quantitative and dichotomous variables was described using the rank-biserial correlation coefficient (r_{rb}). The distribution of alleles and genotypes in the studied patient groups was tested for Hardy – Weinberg equilibrium and assessed using the χ^2 test.

RESULTS: There were no significant differences ($p > 0.05$) when comparing the LA diameter and the genotype of the *SLC2A9* gene rs734553 polymorphism in all groups of patients. However, in Group 2, the LA diameter in the CC genotype (43 [42; 44] mm) patients and the AC genotype (40 [49; 43] mm) patients was determined to be larger than in the AA genotype ones (38 [38; 42] mm). In Group 1, the LA diameter in the AC genotype patients (40 [38; 42] mm) was larger than in the AA genotype ones (38 [34; 38] mm).

When studying the distribution frequency of genotypes and alleles of the *SLC2A9* gene rs734553 polymorphism in patients with LA dilatation, we found that in the second group of patients, the AC genotype was significantly more common than in other groups (23.5%) ($p = 0.004$), and there was also a trend toward a higher incidence of AA (13.2%) and CC (14.7%) genotypes. However, it did not reach the criteria for statistical significance. It should be noted that in patients of the first group, LA dilatation was diagnosed only with the AC genotype (38.5%). Dilatation of the LA in patients of the third group was not detected.

CONCLUSIONS: In Group 1 patients (with AF), LA dilatation was observed only in the AC genotype ones. In Group 2 patients (with AHT and AF), LA dilatation was significantly more frequent ($p = 0.004$) in the AC genotype ones. The AC and CC genotype of the *SLC2A9* gene rs734553 polymorphism was more frequent in Group 2 patients (with AHT and AF).

Keywords: arterial hypertension; atrial fibrillation; hyperuricemia; uric acid; left atrial diameter; left atrial enlargement; *SLC2A9* gene polymorphism.

To cite this article:

Snezhitskiy VA, Kopytsky AV, Barysenka TL. *SLC2A9* genotype distribution and left atrium diameter in patients with arterial hypertension and atrial fibrillation. *Cardiac Arrhythmias*. 2023;3(1):5–15. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar164429>

Received: 01.02.2023

Accepted: 05.03.2023

Published: 31.03.2023

Помимо развития подагры повышение уровня мочевой кислоты (МК) в крови связывают с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) [1].

Фибрилляция предсердий (ФП) и артериальная гипертензия (АГ) — две наиболее распространенные, зачастую сочетающиеся патологии ССС. Частота возникновения данных заболеваний увеличивается с возрастом, они приводят к многочисленным осложнениям и высокому уровню смертности [2].

В связи с широкой распространенностью среди населения АГ с ней связано больше случаев ФП, чем с каким-либо другим фактором риска. Риск развития ФП у пациентов, страдающих гипертензией, по сравнению с пациентами с нормальным артериальным давлением (АД) выше в 1,9 раза [3].

Единой точки зрения, объясняющей взаимосвязь ГУ и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), пока не существует. Известно несколько концепций, трактующих возможное влияние МК на возникновение и прогрессирование ряда ССЗ, что доказывают результаты некоторых клинических и экспериментальных исследований [4].

МК оказывает целый ряд негативных воздействий и, таким образом, может быть непосредственно вовлечена в патогенез ССЗ. В целом прооксидантную активность, истощение оксида азота и эндотелиальная дисфункцию, стимулирование воспаления и потенцирование сосудосуживающих и пролиферативных сосудистых стимулов можно расценивать как наиболее очевидные механизмы вовлечения МК в патогенез болезней системы кровообращения [5].

Проводимые в последние годы полногеномные исследования продемонстрировали важную роль генетической предрасположенности к нарушению пуринового обмена. В частности, полиморфизмы генов, кодирующих уратные транспортеры в почках и кишечнике (*SLC2A9*, *SLC22A12*, *ABCG2* и др.), могут быть причиной повышения уровня МК и значимым фактором риска возникновения подагры и ГУ [6].

Ген *SLC2A9* расположен на коротком плече 4-й хромосомы в 15.3–16 позиции, кодирует белок, известный как глюкозный транспортер 9 (GLUT9) или эффлюксный транспортер уратов (URATv1) [7]. В проксимальных канальцах почек *SLC2A9* переносит МК через базолатеральную мембрану в кровь в процессе реабсорбции, тем самым играя важную роль в гомеостазе МК [8].

Ген *SLC2A9* имеет относительно консервативную аминокислотную последовательность в седьмой и восьмой спиралах, расположенных вокруг центрального канала транспортного белка [9], что делает полиморфный вариант в интроне 7 очень важным. Полиморфизм rs734553 в интроне 7 (аллели A/C) может изменять полярность некоторых из этих консервативных аминокислот. Следовательно, может влиять на сродство транспортеров к МК, что приводит к изменению уровня МК в крови [10].

Согласно опубликованной информации, полиморфизм rs734553 в интроне 7 гена *SLC2A9* влияет на уровень МК в сыворотке крови, способствуя предрасположенности

к подагре, болезни Паркинсона или прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) [11, 12].

Недавно было установлено, что распространенные генетические варианты *SLC2A9* тесно связаны с уровнем уратов в сыворотке крови и подагрой в когортах представителей европеоидной расы из Италии, Великобритании, Хорватии, США, Германии и Австрии [13]. Генетические варианты *SLC2A9* влияли на уровень МК у взрослых пациентов из Кореи [14].

В зарубежной литературе описан ряд исследований, посвященных изучению взаимосвязи между уровнем МК в крови и диаметром левого предсердия (ЛП) у пациентов как с кардиальной патологией, так и без нее. Так, K.P. Letsas и соавт. представили результаты исследования, включавшего 86 пациентов с ФП и 48 пациентов без аритмии. Установлено, что уровень МК достоверно коррелировал с диаметром ЛП ($p < 0,001$) [15].

В результате ретроспективного анализа 3043 медицинских карт T.F. Chao и соавт. показали, что ГУ взаимосвязана с большим диаметром ЛП [16]. Схожие результаты получены и в другом исследовании, включавшем пациентов с АГ. Уровень МК также был связан с диаметром ЛП и являлся фактором риска дилатации ЛП [17].

Согласно результатам крупного исследования T.H. Hidru и соавт. в 2020 году, проведенного с использованием данных 9618 пациентов с АГ из больничного реестра, ГУ и больший диаметр ЛП независимо связаны с более высокой вероятностью развития ФП [18].

Цель исследования — изучить частоту встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* и диаметр ЛП у пациентов с АГ и ФП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 104 пациента, из них 94 (90,4 %) мужчин и 10 (9,6 %) женщин, в возрасте 55 [45; 61] лет. Пациенты были разделены на следующие группы: 1-я — пациенты с ФП ($n = 13$); 2-я — пациенты с АГ и ФП ($n = 68$), 3-я — пациенты с АГ ($n = 23$).

Критериями включения в исследование для 1-й группы являлись наличие идиопатической формы ФП либо ФП, развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). Критериями включения в исследование для 2-й группы являлись наличие АГ и ФП, развившейся на фоне АГ и/или ИБС. Выделение форм ФП проводилось на основе рекомендаций Европейского общества кардиологов 2012 г. [19]. Критериями включения в 3-ю группу служило наличие АГ, а также отсутствие анамнеза ФП и других клинически значимых нарушений ритма.

Критериями исключения из исследования были наличие острой коронарной или цереброваскулярной патологии на момент обследования, инфаркта миокарда либо нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, клинически значимой клапанной патологии ревматической или другой этиологии, недостаточность кровообращения

Н2А и выше, кардиохирургического вмешательства в анамнезе, ФП после употребления алкоголя, мультифокального атеросклероза, подагры, ХБП, сахарного диабета (СД), ожирения, нарушения функции щитовидной железы, бронхолегочной патологии, обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта, нарушения функции печени, активного воспалительного процесса любой локализации.

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физикальное обследование, запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, общеклинические лабораторные исследования. Уровень МК в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом. Наличие ГУ считали при повышении уровня МК в сыворотке крови выше 360 мкмоль/л у женщин и 400 мкмоль/л у мужчин и отсутствии признаков подагрического артрита [20]. Определение ксантиноксидазы в сыворотке крови проводилось методом, основанном на твердофазном «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа, определение метаболитов пуринового обмена с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Молекулярно-генетические методы исследования включали в себя определение полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* с помощью методики полимеразной цепной реакции. В качестве исследуемого материала для изучения полиморфизма использовали цельную венозную кровь. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-Экстран-1» («Синтол», Российская Федерация). Выявление каждого полиморфного варианта rs734553 гена *SLC2A9* проводили с помощью соответствующего набора реактивов производства «Литех» (Российская Федерация). Амплификация ДНК проводилась на амплификаторе Rotor Gene-Q («Qiagen», Германия).

В качестве характеристики структурных изменений ЛП учитывался диаметр ЛП, равный передне-заднему размеру ЛП, при выполнении трансторакальной эхокардиографии на ультразвуковой системе Philips, IE-33 с помощью широкополосного фазированного датчика S5-1 с технологией Pure Wave Crystal (монокристалл) с расширенной частотной полосой от 1 до 5 МГц с использованием стандартных позиций (в М, В и доплеровском режиме). Наличие дилатации ЛП считали при диаметре ЛП выше 38 мм у женщин и 40 мм у мужчин [21].

Во время пребывания в стационаре лечение пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП соответствовало стратегии контроля ритма с назначением антиаритмических препаратов III класса (амиодарон или соталол). Всем пациентам с персистирующей формой ФП, кроме того, проводили электрическую кардиоверсию с целью восстановления синусового ритма. Лечение пациентов с постоянной формой ФП соответствовало стратегии контроля частоты сердечных сокращений, который достигался назначением β -адреноблокатора (метопролол, бисопролол или карведилол). Лечение пациентов 3-й группы

соответствовало алгоритмам ведения пациентов с АГ, целью которых является достижение целевого уровня артериального давления (АД). Все пациенты получали также один из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — периндоприл, рамиприл, лизиноприл — или комбинированную терапию в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 года [22].

Полученные данные обработаны с использованием программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Описательные статистики были представлены как *Me* (Q1; Q3), где *Me* — медиана, Q1, Q3 — 1-й и 3-й квартили, соответственно. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами применен *U*-критерий Манна – Уитни. При сравнении 3 независимых групп использован критерий Краскела – Уоллиса; при необходимости выполнялись апостериорные попарные сравнения по критерию Стила – Дваса – Кричлоу – Флинера. При сравнении категориальных переменных между группами — точный двусторонний критерий Фишера и χ^2 -критерий однородности Пирсона (в случае сравнения дихотомических признаков между двумя группами для последнего использовалась поправка Йетса). Связь между количественной и дихотомической переменными описывалась при помощи рангово-бисериального коэффициента *r*_{rb}.

При попарных сравнениях распределений качественных признаков к *p*-значениями применялась поправка Холма. Различия считались статистически значимыми при значении *p* < 0,05. Распределение аллелей и генотипов в исследуемых группах пациентов проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга и оценивали с помощью критерия χ^2 .

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 104 пациента. Медиана возраста 55 [45; 61] лет. Доля мужчин в общей выборке составила 90,4 %. Во всех 3 группах преобладали мужчины (85, 93 и 87 % соответственно), что соответствует опубликованным статистическим данным по распространенности АГ и ФП [23, 24].

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

Уровень МК составил 310 [273; 370] мкмоль/л у пациентов с ФП (1-я группа), 335 [284; 413] мкмоль/л у пациентов с АГ и ФП (2-я группа), 330 [281; 390] мкмоль/л у пациентов с АГ (3-я группа) (*p* < 0,001) (см. табл. 1).

ГУ выявлена у 33 (31,7 %) пациентов, из которых 4 (3,8 %) пациента состоят в 1-й группе, 24 (23,1 %) пациента во 2-й группе и 5 (4,8 %) пациентов в 3-й группе. Нормальный уровень МК — у 71 (68,3 %) пациентов.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Параметры	Группа 1 (n = 13)	Группа 2 (n = 68)	Группа 3 (n = 23)	p
Мужчины, n (%)	11 (85%)	63 (93%)	20 (87%)	< 0,001
Возраст, лет	47 [42; 58]	57 [51; 62]	45 [38; 50]	< 0,001
САД, мм рт. ст.	110 [110; 120]	140 [130; 155]	150 [140; 160]	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	70 [70; 80]	90 [87,5; 100]	90 [90; 100]	< 0,001
Стаж ФП, мес.	16 [5; 36]	22 [3; 96]	—	< 0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	26,8 [25,7; 28,6]	26,8 [25,7; 28,3]	26,8 [25,6; 27,5]	> 0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л	310 [273; 370]	335 [284; 413]	330 [281; 390]	< 0,001
Ксантинооксидаза, пг/мл	0,66 [0,17; 0,71]	0,51 [0,17; 0,92]	0,58 [0,25; 0,76]	> 0,05
Гипоксантин, мкмоль/л	6,47 [3,98; 10,05]	4,9 [2,4; 8,2]	3,9 [1,8; 8,5]	< 0,001
Ксантин, мкмоль/л	0,73 [0,39; 0,83]	0,7 [0,5; 1]	0,69 [0,4; 0,9]	< 0,001
Аденозин, мкмоль/л	0,12 [0,08; 0,17]	0,12 [0,08; 0,17]	0,13 [0,09; 0,17]	0,01
ЛП (передне-задний размер), мм	39 [38; 42]	41 [38; 43]	35 [34; 38]	< 0,001
ФВ ЛЖ, %	62 [60; 64]	63 [58; 66]	65 [63; 70]	0,03
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	2 (15,4)	49 (72,1)	11 (47,8)	< 0,001
МЖП в диастолу, мм	11 [10; 11]	13 [12; 14]	12 [11; 14]	< 0,001
ЗС ЛЖ в диастолу, мм	11 [10; 11]	12 [11; 13]	11 [11; 12]	< 0,001
ОТС ЛЖ	0,44 [0,41; 0,48]	0,46 [0,42; 0,50]	0,44 [0,41; 0,51]	> 0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2–3: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (%) или медианы, 25 % и 75 % квартилей.

Таблица 2. Характеристика групп пациентов с и без гиперурикемии, включенных в исследование

Показатель	ГУ «+» (n = 33)	ГУ «-» (n = 71)	p
Возраст, годы	54 [43; 57]	55 [45; 62]	> 0,05
Мужчины, n (%)	30 (90,9%)	63 (88,7%)	> 0,05
САД, мм рт. ст.	150 [140; 160]	140 [130; 150]	> 0,05
ДАД, мм рт. ст.	90 [90; 100]	90 [80; 100]	> 0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	26,8 [26,5; 28,2]	26,7 [25,6; 28,3]	> 0,05
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	4 (12,1%)	21 (29,6%)	0,04
Персистирующая форма ФП, n (%)	13 (39,4%)	22 (30,9%)	> 0,05
Постоянная форма ФП, n (%)	11 (33,3%)	10 (14,1%)	0,004
Креатинин, мкмоль/л	99,5 [89,6; 108]	98,2 [89; 106]	> 0,05
Глюкоза, мкмоль/л	5,6 [5,3; 6,1]	5,5 [5,2; 5,9]	> 0,05
C-реактивный белок, мг/л	3,7 [0,7; 4,6]	2 [0,3; 4]	> 0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л	420 [412; 423]	310 [267; 330]	< 0,001
Ксантинооксидаза, пг/мл	0,51 [0,17; 0,89]	0,65 [0,23; 0,9]	> 0,05
Гипоксантин, мкмоль/л	5,57 [2,38; 7,9]	4,85 [2,16; 8,59]	> 0,05
Ксантин, мкмоль/л	0,73 [0,52; 1,05]	0,71 [0,49; 1]	> 0,05
Аденозин, мкмоль/л	0,13 [0,09; 0,16]	0,12 [0,08; 0,17]	> 0,05
ЛП (передне-задний размер), мм	42 [39; 44]	38 [36; 42]	0,002
ФВ ЛЖ, %	60 [57; 65]	64 [61; 67]	0,02
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	22 (66,7%)	41 (57,8%)	> 0,05
МЖП в диастолу, мм	13 [12; 13]	13 [11; 14]	> 0,05
ЗС ЛЖ в диастолу, мм	12 [11; 13]	12 [11; 13]	> 0,05
ОТС ЛЖ	0,45 [0,42; 0,49]	0,45 [0,42; 0,50]	> 0,05

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ФП — фибрилляция предсердий; ЛП — левое предсердие; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЛЖ — левый желудочек; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ОТС ЛЖ — относительная толщина стенок левого желудочка.

Диаметр ЛП определялся больший у пациентов 2-й группы и составил 41 [38; 43] мм, у пациентов 1-й группы — 39 [38; 42] мм, у пациентов 3-й группы — 35 [34; 38] мм ($p < 0,001$), (табл. 1).

Дилатация ЛП обнаружена у 40 (38,5 %) пациентов суммарно из всех групп, из них у 35 (51,5 %) пациентов из 2-й группы, у 5 (38,5 %) пациентов из 1-й группы. У пациентов 3-й группы не выявлена. В норме диаметр ЛП — у 64 (61,5 %) пациентов.

Далее, для последующего анализа пациентов, группы 1, 2 и 3 были объединены и из них выделены подгруппы с гиперурикемией (ГУ «+») и без гиперурикемии (ГУ «-»), (табл. 2).

Особый интерес представляют полученные нами данные о наличии взаимосвязи ГУ с диаметром ЛП ($U = 1616,0$, $p = 0,002$, $rb = -0,379$). У пациентов с ГУ определялся больший диаметр ЛП, чем у пациентов с нормальным уровнем МК — 42 [39; 44] мм и 38 [36; 42] мм соответственно ($p = 0,002$) (табл. 2) [25]. Дилатация ЛП чаще встречалась у пациентов с ГУ — 19 (57,6 %) случаев, из них у 16 (48,5 %) пациентов, состоявших во 2-й группе, и у 3 (9,1 %) пациентов в 1-й группе. Дилатация ЛП у пациентов с нормальным уровнем МК выявлена у 21 (29,6 %) пациента.

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

При сравнении диаметра ЛП и генотипа полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* среди всех групп пациентов

достоверных различий получено не было. Однако диаметр ЛП у пациентов 2-й группы с генотипом CC (43 [42; 44] мм) и генотипом AC (40 [49; 43] мм) определялся больший, чем с генотипом AA (38 [38; 42] мм). Диаметр ЛП у пациентов 1-й группы с генотипом AC (40 [38; 42] мм) был больше, чем у лиц с генотипом AA (38 [34; 38] мм), (табл. 3).

При изучении частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* у пациентов с дилатацией ЛП (табл. 4) нами было установлено, что во 2-й группе пациентов с АГ и ФП достоверно чаще, по сравнению с другими группами пациентов, встречался генотип AC (23,5 %) ($p = 0,004$), а также наблюдалась тенденция к более высокой встречаемости генотипов AA (13,2 %) и CC (14,7 %), однако она не достигла критериев статистической значимости. Следует отметить, что у пациентов 1-й группы дилатация ЛП была диагностирована только с генотипом AC (38,5 %). Дилатация ЛП у пациентов 3-й группы не выявлена.

ОБСУЖДЕНИЕ

АГ — важнейший фактор риска ФП [26].

ФП представляет собой наиболее устойчивую аритмию [18], ухудшает качество жизни пациентов и увеличивает риск развития фатальных кардиоваскулярных осложнений [27]. ФП прогностически неблагоприятна, поскольку сопровождается увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности [28]. Учитывая наблюдающийся в последние годы непрерывный рост средней ожидаемой

Таблица 3. Диаметр левого предсердия в зависимости от генотипа полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* у исследуемых пациентов

Показатель, группа	SLC2A9 (rs734533) AA	SLC2A9 (rs734533) AC	SLC2A9 (rs734533) CC	<i>p</i>
ЛП (передне-задний размер), мм, группа 1 ($n = 13$)	38 [34; 38]	40 [38; 42]	—	0,07
ЛП (передне-задний размер), мм, группа 2 ($n = 68$)	38 [38; 42]	40 [39; 43]	43 [42; 44]	0,08
ЛП (передне-задний размер), мм, группа 3 ($n = 23$)	36 [35; 38]	35 [32; 39]	35 [32; 37]	0,6

Примечание. ЛП — левое предсердие.

Таблица 4. Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* у пациентов с дилатацией левого предсердия

Полиморфизм, генотип <i>SLC2A9</i> (rs734533)	Группа 1 ($n = 13$), абс. (%)	Группа 2 ($n = 68$), абс. (%)	Группа 3 ($n = 23$), абс. (%)	<i>p</i>
AA	0 (0)	9 (13,2)	0 (0)	0,09
AC	5 (38,5) *	16 (23,5) #	0 (0) **	0,004
CC	0 (0)	10 (14,7)	0 (0)	0,06
Аллель А	5 (50)	34 (48,6)	0 (0)	1
Аллель С	5 (50)	36 (51,4)	0 (0)	1
Соответствовало равновесию Харди – Вайнберга	$\chi^2 = 5$, $p = 0,03$	$\chi^2 = 0,25$ $p = 0,62$	—	—

Примечание: * — достоверные различия между 1-й и 3-й группами, где $p < 0,05$; # — достоверные различия между 2-й и 3-й группами, где $p < 0,055$.

продолжительности жизни и увеличение частоты заболеваний сердца, в последние два десятилетия частота ФП резко возросла [18].

В исследованиях RACE и AFFIRM установлено, что сочетание ФП с АГ резко увеличивает риск тромбоэмболических осложнений, в том числе инсульта, несмотря на терапию антикоагулянтами [26].

Многие эпидемиологические исследования сообщают, что среди важных факторов риска ФП рассматривается ГУ [29]. Однако в 1,6–11,4 % случаев (по данным некоторых авторов, до 30 % случаев) четкая причина развития ФП отсутствует. В таких ситуациях в возникновении нарушения ритма сердца не исключается роль генетических факторов [30]. Кроме того, у пациентов с ГУ ФП и АГ часто сосуществуют [18].

Доказано, что повышенный уровень МК в крови взаимосвязан с развитием и прогрессированием целого ряда ССЗ, в том числе с АГ и ФП [5]. У пациентов с АГ и ФП, составивших 2-ю группу в нашем исследовании, уровень МК был достоверно выше, чем у пациентов из других групп ($p < 0,001$).

Точные механизмы взаимосвязи между МК и сердечно-сосудистой патологией пока не установлены, однако известны несколько из них, благодаря которым МК может играть патогенетическую роль в развитии ССЗ [31].

Во-первых, это связь ГУ с классическими факторами риска ССЗ (в частности, с АГ) [32]. Особое значение для развития ФП принадлежит структурным изменениям предсердий [26]. Закономерное следствие АГ — формирование ГЛЖ, что приводит к увеличению ригидности левого желудочка (ЛЖ) и ухудшению его диастолического расслабления. Вследствие этого возникает повышение давления в ЛП и его дилатация, что было показано во Фремингемском исследовании. В рамках этого исследования также установлено, что увеличение толщины стенки ЛЖ на 4 мм повышает риск ФП на 28 %, а увеличение диаметра ЛП на 5 мм повышает риск ФП на 39 % [33]. Примечательно, что в нашем исследовании при сравнении групп пациентов с и без ГУ достоверных различий по ГЛЖ обнаружено не было, однако были получены достоверные различия диаметра ЛП. Так, у пациентов с ГУ определялся больший диаметр ЛП, чем у пациентов с нормальным уровнем МК ($p = 0,002$). Дилатация ЛП была выявлена у пациентов с ГУ в 57,6 % случаев, в то время как у пациентов с нормальным уровнем МК — в 29,6 %. Эти данные согласуются с результатами нескольких исследований последних лет, в которых показано, что риск ФП и дилатации ЛП у пациентов с повышенным уровнем МК существенно возрастает [34].

Структурное ремоделирование включает в себя изменение числа и размеров кардиомиоцитов, гипертрофию, воспаление, развитие жировой дегенерации, накопление внеклеточного матрикса и формирование фиброза. Фиброз — одна из главных составляющих структурного (и функционального) ремоделирования предсердий при ФП. Фиброз является следствием исхода процессов

репарации и реактивного ответа на воспаление, напряжение, повторяющийся окислительный стресс, а также может возникать как следствие старения и апоптоза. Фиброз миокарда приводит к замене предсердных кардиомиоцитов соединительной тканью, потере миофибрилл, накоплению гликогена, разрушению межклеточных соединений. Все это также способствует формированию дилатации предсердий. Увеличение размеров ЛП, ассоциированное с его структурным ремоделированием, играет решающую роль в возникновении и поддержании ФП [35].

Связь между ГУ и изменениями в структуре сердца была исследована на мышах. Увеличение МК сопровождалось увеличением активности ксантиноксидазы в сердечной ткани, что вызывало гипертрофию кардиомиоцитов, окислительный стресс миокарда, интерстициальный фиброз и нарушение диастолической релаксации за счет активации роста киназы $S6-1$, профибротического сигнального пути $TGF-\beta1/Smad2/3$. Эти результаты улучшились после лечения аллопуринолом. Ксантиноксидаза может способствовать развитию ФП, хотя до сих пор не проводилось проспективных клинических испытаний, чтобы проверить, могут ли ингибиторы ксантиноксидазы предотвратить возникновение ФП [36]. В нашем исследовании достоверных различий показателя активности ксантиноксидазы получено не было, однако у 54 % испытуемых был выше нормальных значений.

Предложена также электрофизиологическая гипотеза, предполагающая, что МК способна увеличивать восприимчивость клеток предсердия к ФП. Согласно этой гипотезе, переносчики уратов МК (в частности, $URATv1/ GLUT9$) способствуют активации белков потенциал-зависимых калиевых каналов $Kv1.5$, что приводит к увеличению сверхбыстрого тока замедленного выпрямления (I_{Kur}) с сокращением потенциала действия предсердий, влияя тем самым на развитие аритмогенного субстрата [37].

МК играет важную роль в окислительном стрессе, что способствует внутриклеточной перегрузке кальцием с уменьшением плотности натриевых каналов и усугублением повреждения клеток. Эти патологические процессы способствуют электрическому ремоделированию ЛП [38].

Кроме того, МК обладает провоспалительными эффектами, способствуя высвобождению провоспалительных факторов: тромбксана $A2$, тромбоцитарного фактора роста, интерлейкинов, С-реактивного белка, α -фактора некроза опухоли, белка — хемоаттрактанта моноцитов 1-го типа. Известна роль нейрогуморальных систем, в частности, ренин-ангиотензиновой системы, а также воспаления, которое приводит к активации и повреждению эндотелия, выработке тканевого фактора моноцитами, увеличению активации тромбоцитов и повышению уровня фибриногена. Все это вместе ведет к ремоделированию как сердца, так и сосудистого русла [39].

Принимая во внимание прямое влияние показателя диаметра ЛП на возникновение и персистенцию ФП, а также роль МК в сыворотке крови и АГ в изменении

патофизиологии ФП, нам представилось актуальным оценить взаимосвязь полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* с диаметром ЛП у пациентов с АГ и ФП. Так, у пациентов с АГ и ФП, составивших 2-ю группу в нашем исследовании, наблюдалась тенденция к определению большего диаметра ЛП при генотипе СС и АС, однако она не достигла критериев статистической значимости ($p > 0,05$). Кроме того, у пациентов этой же группы, с АГ и ФП, дилатация ЛП встречалась достоверно чаще при генотипе АС (23,5 %, $p = 0,004$).

В исследовании F. Mallamaci и соавт. установлена взаимосвязь между уровнем МК и полиморфизмом rs734553 гена *SLC2A9* (аллели G/T) ($p < 0,001$). Также выявлена связь между данным полиморфизмом и фенотипическими маркерами атеросклероза, такими как толщина интима-медиа, внутренний диаметр сонных артерий и артериальная жесткость. Вместе с тем, установлена связь между уровнем МК, полиморфизмом гена *SLC2A9* и АД. Так, у лиц с генотипом ТТ наблюдалось более высокое САД ($p = 0,02$) [10].

В работе X.L. Yi и соавт. присутствие в генотипе пациентов рецессивной аллели С полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* (аллели A/C) в китайской популяции повышало риск развития ГУ и СД 2-го типа, осложненного ГУ ($p = 0,03$) [8].

Следует отметить, что влияние вариантов гена *SLC2A9* на уровень МК в сыворотке крови было различным в разных странах: в популяциях Фрамингема и Роттердама, а также на острове Адриатического побережья Хорватии вариант с.884 G/A был связан с повышенной концентрацией МК в сыворотке крови (особенно у женщин), однако у афроамериканцев подобного не наблюдалось. В то же время вариант с.841 G/A был несомненно связан с повышенной концентрацией МК в сыворотке крови и подагрой в популяции ханьцев, японцев и жителей Соломоновых островов, но не у восточных и западных полинезийцев и европейцев [40]. Это может быть связано с различиями в рационе питания и образе

жизни, которые также могут влиять на уровень МК в сыворотке крови. Кроме того, регуляция транскрипции гена *SLC2A9* может контролироваться совместным действием нескольких полиморфизмов. Однако вопрос о том, участвуют ли в этом процессе другие полиморфизмы, требует дальнейшего изучения [41].

Мы не обнаружили в научной литературе исследований, посвященных роли полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* (аллели A/C) у пациентов с АГ и нарушениями ритма, в связи с чем проведенное нами исследование имеет особую актуальность. Нами впервые была установлена взаимосвязь между выявленными генотипами полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9* и диаметром ЛП у пациентов с АГ и ФП.

Наше исследование имело некоторые ограничения. Нами была изучена небольшая выборка пациентов, что могло способствовать переоценке или недооценке величины обнаруженных ассоциаций, а также повлиять на отсутствие статистической значимости полученных межгрупповых различий. В связи с этим полученные результаты требуют уточнения и проверки на более многочисленной и разнородной группе пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов 1-й группы (с ФП) дилатация ЛП наблюдалась только при генотипе АС. Во 2-й группе пациентов (с АГ и ФП) дилатация ЛП встречалась достоверно чаще ($p = 0,004$) при генотипе АС. У пациентов 2-й группы (с АГ и ФП) чаще встречался генотип АС и СС полиморфизма rs734553 гена *SLC2A9*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена на инициативной основе.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, способного повлиять на результаты исследования или их трактовку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Молчанова О.В., Бритов А.Н., Платонова Е.В. Значение повышенного уровня мочевой кислоты в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний // Профилактическая медицина. 2020. Т. 23, № 2. С. 102–108. DOI: 10.17116/profmed202023021102
2. Волков В.Е. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с артериальной гипертензией // Фарматека. 2011. № 14. С. 20–23.
3. Драпкина О.М., Костюкевич М.В. Артериальная гипертензия: от фибрилляции предсердий и инсульта до метаболического синдрома // Справочник поликлинического врача. 2010. № 8. С. 18–21.
4. Gustafsson D., Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease,

morbidity and mortality // BMC Nephrol. 2013. Vol. 14. ID 164. DOI: 10.1186/1471-2369-14-164

5. Тополянская С.В. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания // Терапия. 2020. Т. 6, № 7. С. 71–82. DOI: 10.18565/therapy.2020.7.71-82

6. Reginato A.M., Mount D.B., Yang I., Choi H.K. The genetics of hyperuricaemia and gout // Nat Rev Rheumatol. 2012. Vol. 8, No. 10. P. 610–621. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.144

7. Li S., Sanna S., Maschio A., et al. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chi-anti cohorts // PLoS Genet. 2007. Vol. 3, No. 11. P. e194. DOI: 10.1371/journal.pgen.0030194

8. Yi X.-L., Li J., Meng D.-M., et al. An Intron Variant of SLC2A9 Increases the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Hyperuricemia in Chinese Male Population // *Iran J Public Health*. 2018. Vol. 47, No. 6. P. 844–851.
9. Salas-Burgos A., Iserovich P., Zuniga F., et al. Predicting the three-dimensional structure of the human facilitative glucose transporter glut1 by a novel evolutionary homology strategy: insights on the molecular mechanism of substrate migration, and binding sites for glucose and inhibitory molecules // *Biophys J*. 2004. Vol. 87, No. 5. P. 2990–2999. DOI: 10.1529/biophysj.104.047886
10. Mallamaci F., Testa A., Leonardis D., et al. A genetic marker of uric acid level, carotid atherosclerosis, and arterial stiffness: a family-based study // *Am J Kidney Dis*. 2015. Vol. 65, No. 2. P. 294–302. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.07.021
11. Gonzalez-Aramburu I., Sanchez-Juan P., Jesus S., et al. Genetic variability related to serum uric acid concentration and risk of Parkinson's disease // *Mov Disord*. 2013. Vol. 28, No. 12. P. 1737–1740. DOI: 10.1002/mds.25507
12. Testa A., Mallamaci F., Spoto B., et al. Association of a polymorphism in a gene encoding a urate transporter with CKD progression // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014. Vol. 9, No. 6. P. 1059–1065. DOI: 10.2215/CJN.11041013
13. Wallace C., Newhouse S.J., Braund P., et al. Genome-wide association study identifies genes for biomarkers of cardiovascular disease: serum urate and dyslipidemia // *Am J Hum Genet*. 2008. Vol. 82, No. 1. P. 139–149. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.11.001
14. Sull J.W., Park E.J., Lee M., Jee S.H. Effects of SLC2A9 variants on uric acid levels in a Korean population // *Rheumatol Int*. 2013. Vol. 33, No. 1. P. 19–23. DOI: 10.1007/s00296-011-2303-2
15. Letsas K.P., Korantzopoulos P., Filippatos G.S., et al. Uric acid elevation in atrial fibrillation // *Hellenic J Cardiol*. 2010. Vol. 51, No. 3. P. 209–213.
16. Chao T.-F., Hung C.-L., Chen S.-J., et al. The association between hyperuricemia, left atrial size and new-onset atrial fibrillation // *Int J Cardiology*. 2013. Vol. 168, No. 4. P. 4027–4032. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.067
17. Liao X., Yu X., Zhou D., Huang Yu. Study on the relationship between left atrial diameter with serum uric acid level in male patients with essential hypertension // *Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy*. 2018. No. 12. P. 1769–1772.
18. Hidru T.H., Tang Y., Liu F., et al. Does serum uric acid status influence the association between left atrium diameter and atrial fibrillation in hypertension patients? // *Front Cardiovasc Med*. 2020. Vol. 7. ID 594788. DOI: 10.3389/fcvm.2020.594788
19. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2012 г.) // *Российский кардиологический журнал*. 2012. № 4S2. С. 4–84.
20. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014. Т. 10, № 2. С. 153–159. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
21. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // *Российский кардиологический журнал*. 2012. № 4S4. С. 1–28.
22. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39, No. 33. P. 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
23. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2015. № 2. С. 3–30. DOI: 10.38109/2225-1685-2015-2-3-30
24. Мрочек А.Г., Атрощенко Е.С., Островский Ю.П., и др. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий». Минск, 2010. 84 с.
25. Борисенко Т.Л., Снежицкий В.А., Курбат М.Н., и др. Взаимосвязь гиперурикемии со структурно-функциональными показателями сердца у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий // *Журнал ГрГМУ*. 2022. Т. 20, № 2. С. 187–196. DOI: 10.25298/2221-8785-2022-20-2-187-196
26. Баранова Е.И. Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия*. 2011. Т. 17, № 4. С. 293–304. DOI: 10.18705/1607-419X-2011-17-4-293-304
27. Борисенко Т.Л., Снежицкий В.А. Роль гиперурикемии в развитии фибрилляции предсердий // *Cardiac Arrhythmias*. 2021. Т. 1, № 1. С. 7–16. DOI: 10.17816/cardar66609
28. Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R., et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation — developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Eur Heart J*. 2012. Vol. 33, No. 21. P. 2719–2747. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253
29. Жернакова Ю.В. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний – что нового? // *Медицинский алфавит*. 2020. № 13. С. 5–11. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-13-5-11
30. Кепурко Т.Л., Снежицкий В.А. Гиперурикемия как фактор риска развития фибрилляции предсердий // *Кардиология в Беларуси*. 2018. Т. 10, № 1. С. 125–132.
31. Gustafsson D., Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality // *BMC Nephrol*. 2013. Vol. 14. ID 164. DOI: 10.1186/1471-2369-14-164
32. Maharani N., Kuwabara M., Hisatome I. Hyperuricemia and atrial fibrillation: Possible underlying mechanisms // *Int Heart J*. 2016. Vol. 57, No. 4. P. 395–399. DOI: 10.1536/ihj.16-192
33. Vaziri S.M., Larson M.G., Lauer M.S., et al. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study // *Hypertension*. 1995. Vol. 25, No. 6. P. 1155–1160. DOI: 10.1161/01.HYP.25.6.1155
34. Kuwabara M., Niwa K., Nishihara S., et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation // *Int J Cardiol*. 2017. Vol. 231. P. 137–142. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.268
35. Burstein B., Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation // *Am J Coll Cardiol*. 2008. Vol. 51, No. 8. P. 801–809. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.064
36. Jia G., Habibi J., Bostick B.P., et al. Uric acid promotes left ventricular diastolic dysfunction in mice fed a Western diet // *Hypertension*. 2015. Vol. 65, No. 3. P. 531–539. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04737
37. Maharani N., Ting Y.K., Cheng J., et al. Molecular mechanisms underlying urate-induced enhancement of Kv1.5 channel expression in HL-1 atrial myocytes // *Circ J*. 2015. Vol. 79, No. 12. P. 2659–2668. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0416
38. Korantzopoulos P., Letsas K., Fragakis N., et al. Oxidative stress and atrial fibrillation: an update // *Free Radic Res*. 2018. Vol. 52, No. 11–12. P. 1199–1209. DOI: 10.1080/10715762.2018.1500696

39. Guo Y., Lip G.Y.H., Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation // *J Am Coll Cardiol*. 2012. Vol. 60, No. 22. P. 2263–2270. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.063
40. Karns R., Zhang G., Sun G., et al. Genome-wide association of serum uric acid concentration: replication of sequence variants in an island population of the Adriatic coast

- of Croatia // *Ann Hum Genet*. 2012. Vol. 76, No. 2. P. 121–127. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2011.00698.x
41. Dehghan A., Kottgen A., Yang Q., et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study // *Lancet*. 2008. Vol. 372, No. 9654. P. 1953–1961. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4

REFERENCES

1. Molchanova OV, Britov AN, Platonova EV. Importance of elevated uric acid levels in the development and prevention of chronic non-communicable diseases. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(2):102–108. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed202023021102
2. Volkov VyE. Atrial Fibrillation Associated With Arterial Hypertension. *Farmateka*. 2011;(14):20–23. (In Russ.).
3. Drapkina OM, Kostyukevich MV. Arterial'naya gipertenziya: ot fibrillyatsii predserdii i insul'ta do metabolicheskogo sindroma. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2010;(8):18–21. (In Russ.).
4. Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol*. 2013;14:164. DOI: 10.1186/1471-2369-14-164
5. Topolyanskaya SV. Hyperuricemia and cardiovascular diseases. *Therapy*. 2020;6(7):71–82. (In Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2020.7.71-82
6. Reginato AM, Mount DB, Yang I, Choi HK. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(10):610–621. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.144
7. Li S, Sanna S, Maschio A, et al. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet*. 2007;3(11):e194. DOI: 10.1371/journal.pgen.0030194
8. Yi X-L, Li J, Meng D-M, et al. An Intron Variant of SLC2A9 Increases the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Hyperuricemia in Chinese Male Population. *Iran J Public Health*. 2018;47(6):844–851
9. Salas-Burgos A, Iserovich P, Zuniga F, et al. Predicting the three-dimensional structure of the human facilitative glucose transporter glut1 by a novel evolutionary homology strategy: insights on the molecular mechanism of substrate migration, and binding sites for glucose and inhibitory molecules. *Biophys J*. 2004;87(5):2990–2999. DOI: 10.1529/biophysj.104.047886
10. Mallamaci F, Testa A, Leonardis D, et al. A genetic marker of uric acid level, carotid atherosclerosis, and arterial stiffness: a family-based study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(2):294–302. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.07.021
11. Gonzalez-Aramburu I, Sanchez-Juan P, Jesus S, et al. Genetic variability related to serum uric acid concentration and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(12):1737–1740. DOI: 10.1002/mds.25507
12. Testa A, Mallamaci F, Spoto B, et al. Association of a polymorphism in a gene encoding a urate transporter with CKD progression. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(6):1059–1065. DOI: 10.2215/CJN.11041013
13. Wallace C, Newhouse SJ, Braund P, et al. Genome-wide association study identifies genes for biomarkers of cardiovascular disease: serum urate and dyslipidemia. *Am J Hum Genet*. 2008;82(1):139–149. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.11.001
14. Sull JW, Park EJ, Lee M, Jee SH. Effects of SLC2A9 variants on uric acid levels in a Korean population. *Rheumatol Int*. 2013;33(1):19–23. DOI: 10.1007/s00296-011-2303-2
15. Letsas KP, Korantzopoulos P, Filippatos GS, et al. Uric acid elevation in atrial fibrillation. *Hellenic J Cardiol*. 2010;51(3):209–213.
16. Chao T-F, Hung C-L, Chen S-J, et al. The association between hyperuricemia, left atrial size and new-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiology*. 2013;168(4):4027–4032. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.067
17. Liao X, Yu X, Zhou D, Huang Yu. Study on the relationship between left atrial diameter with serum uric acid level in male patients with essential hypertension. *Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy*. 2018;(12):1769–1772.
18. Hidru TH, Tang Y, Liu F, et al. Does serum uric acid status influence the association between left atrium diameter and atrial fibrillation in hypertension patients? *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:594788. DOI: 10.3389/fcvm.2020.594788
19. Evropeiskie rekomendatsii po profilaktike serdechno-sosudistykh zabolevanii v klinicheskoi praktike (peresmotr 2012 g.). *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(4s2):4–84. (In Russ.).
20. Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153–159. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
21. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Rekomendatsii po kolichestvennoi otsenke struktury i funktsii kamer serdtsa. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(4S4):1–28.
22. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
23. Chazova IE, Oshepkova EV, Zhernakova YuV. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Eurasian heart journal*. 2015;(2):3–30. (In Russ.). DOI: 10.38109/2225-1685-2015-2-3-30
24. Mrochek AG, Atroshchenko ES, Ostrovskii YuP, et al. *Natsional'nye rekomendatsii «Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii»*. Minsk; 2010. 84 p. (In Russ.).
25. Barysenka TL, Snezhitskiy VA, Kurbat MN, et al. Correlation between hyperuricemia and structural and functional cardiac parameters in patients with hypertension and atrial fibrillation. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;20(2):187–196. (In Russ.). DOI: 10.25298/2221-8785-2022-20-2-187-196
26. Baranova EI. Atrial fibrillation and arterial hypertension. *Arterial Hypertension*. 2011;17(4):293–304. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2011-17-4-293-304
27. Barysenka TL, Snezhitskiy VA. The role of hyperuricemia in the development of atrial fibrillation. *Cardiac Arrhythmias*. 2021;1(1):7–16. (In Russ.). DOI: 10.17816/cardar66609
28. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an

update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation — developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719–2747. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253

29. Zhernakova YuV. Hyperuricemia as risk factor for cardiovascular disease – what's new? *Medical alphabet*. 2020;(13):5–11. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-13-5-11

30. Kepurko TL, Snezhitskiy VA. Hyperuricemia as a risk factor for atrial fibrillation progression. *Cardiology in Belarus*. 2018;10(1):125–132. (In Russ.).

31. Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol*. 2013;14:164. DOI: 10.1186/1471-2369-14-164

32. Maharani N, Kuwabara M, Hisatome I. Hyperuricemia and atrial fibrillation: Possible underlying mechanisms. *Int Heart J*. 2016;57(4):395–399. DOI: 10.1536/ihj.16-192

33. Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, et al. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 1995;25(6):1155–1160. DOI: 10.1161/01.HYP.25.6.1155

34. Kuwabara M, Niwa K, Nishihara S, et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017;231:137–142. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.268

35. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *Am J Coll Cardiol*. 2008;51(8):801–809. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.064

36. Jia G, Habibi J, Bostick BP, et al. Uric acid promotes left ventricular diastolic dysfunction in mice fed a Western diet. *Hypertension*. 2015;65(3):531–539. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04737

37. Maharani N, Ting YK, Cheng J, et al. Molecular mechanisms underlying urate-induced enhancement of Kv1.5 channel expression in HL-1 atrial myocytes. *Circ J*. 2015;79(12):2659–2668. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0416

38. Korantzopoulos P, Letsas K, Fragakis N, et al. Oxidative stress and atrial fibrillation: an update. *Free Radic Res*. 2018;52(11-12):1199–1209. DOI: 10.1080/10715762.2018.1500696

39. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(22):2263–2270. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.063

40. Karns R, Zhang G, Sun G, et al. Genome-wide association of serum uric acid concentration: replication of sequence variants in an island population of the Adriatic coast of Croatia. *Ann Hum Genet*. 2012;76(2):121–127. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2011.00698.x

41. Dehghan A, Kottgen A, Yang Q, et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet*. 2008;372(9654):1953–1961. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4

ОБ АВТОРАХ

Виктор Александрович Снежицкий, д-р мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>; eLibrary SPIN: 1697-0116; e-mail: vsnezh@mail.ru

Андрей Витальевич Копыцкий, старший преподаватель; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1862-4300>; eLibrary SPIN: 5247-4972; e-mail: Andrey_cop@mail.ru

***Татьяна Леоновна Борисенко (Кепурко)**, ассистент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7117-2182>; eLibrary SPIN: 9280-0169; e-mail: t.kepourko@gmail.com

AUTHORS INFO

Viktor A. Snezhitskiy, MD, PhD, professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>; eLibrary SPIN: 1697-0116; e-mail: vsnezh@mail.ru

Andrei V. Kopytsky, senior lecturer; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1862-4300>; eLibrary SPIN: 5247-4972; e-mail: Andrey_cop@mail.ru

***Tatyana L. Barysenko (Kepurko)**, assistant; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7117-2182>; eLibrary SPIN: 9280-0169; e-mail: t.kepourko@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author