

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ГЕНА SLC2A9, УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ И МЕТАБОЛИТЫ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

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



Цель. Изучить частоту встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9, уровень мочевого кислоты (МК) и метаболитов пуринового обмена у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и фибрилляцией предсердий (ФП), а также у здоровых лиц.

Материал и методы. В исследование включены 154 пациента: 50 – практически здоровые лица (группа 0), из них 22 (44%) – мужчины, 28 (56%) женщины в возрасте 50 [45;53] лет и 104 – пациенты с АГ и ФП (основная группа), из них 94 (90,4%) – мужчины и 10 (9,6%) женщины, в возрасте 55 [45; 61] лет. Основная группа была разделена на подгруппы: 1-я – пациенты с ФП без анамнеза АГ и других нарушений ритма ($n=13$); 2-я – пациенты с АГ в сочетании с ФП ($n=68$); 3-я – пациенты с АГ без анамнеза ФП или других нарушений ритма ($n=23$). Гиперурикемия выявлена у 34 (22,1%) пациентов, нормальный уровень МК – у 120 (77,9%). Всем пациентам проводились клинико-лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические методы исследования. Уровень МК в сыворотке крови определялся ферментативным колориметрическим методом. Определение ксантинооксидазы в сыворотке крови проводилось методом, основанным на твердофазном «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа. Метаболиты пуринового обмена в плазме крови – с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Определение полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 осуществлялось с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени.

Результаты. У пациентов с АГ и ФП в сравнении со здоровыми лицами выявлено более выраженное нарушение пуринового обмена, характеризующееся более высокими концентрациями МК (330 [283; 412] мкмоль/л и 197 [161; 229] мкмоль/л; $p<0,001$, соответственно). В отличие от группы практически здоровых лиц в группе пациентов с АГ и ФП отмечалось повышение уровня аденозина ($p=0,001$), снижение уровней гипоксантина, ксантина ($p<0,001$). Статистически значимых различий показателя активности ксантинооксидазы не получено ($p>0,05$), однако у 54% пациентов основной группы данный показатель был выше нормальных значений. Доминантная аллель А и доминантный генотип А/А полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 (75%, $p=0,005$; 64%, $p=0,001$, соответственно) встречались достоверно чаще у практически здоровых лиц, в то время как рецессивная аллель С и гетерозиготный генотип А/С встречались достоверно чаще в группе пациентов с АГ и ФП (41,3%, $p=0,005$; 48,1%, $p=0,003$, соответственно). У пациентов с АГ в сочетании с ФП и гиперурикемией достоверно чаще встречался генотип С/С (41,7%, $p=0,001$) по сравнению с пациентами с АГ в сочетании с ФП без гиперурикемии, а также практически здоровыми лицами (6,8%; 14%, $p=0,001$, соответственно). Пациенты с АГ в сочетании с ФП и генотипом С/С характеризовались достоверно более высоким уровнем МК в сыворотке крови ($p=0,003$) по сравнению с пациентами с генотипом А/А.

Выводы. Установлено статистически значимое преобладание рецессивной аллели С полиморфного варианта rs734553 гена SLC2A9 у пациентов с АГ и ФП по сравнению с практически здоровыми лицами ($p=0,005$). У пациентов с АГ в сочетании с ФП и гиперурикемией достоверно чаще встречался генотип С/С (41,7%, $p=0,001$). Пациенты с АГ в сочетании с ФП и генотипом С/С характеризовались достоверно более высоким уровнем МК в сыворотке крови ($p=0,003$) по сравнению с пациентами с генотипом А/А.

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

Для цитирования: Распределение генотипов гена SLC2A9, уровень мочевого кислоты и метаболиты пуринового обмена у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий / Т. Л. Борисенко, В. А. Снежицкий, Е. М. Дорошенко, О. В. Горчакова Молчанова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2024. Т. 22, № 1. С. 41-50. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-1-41-50>.

Введение

В последнее время значительно вырос интерес к изучению особенностей пуринового обмена не только у пациентов ревматологического профиля, но и у пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Активно изучается влияние конечного продукта катаболизма пуринов – мочевого кислоты (МК), особенно ее повышенной концентрации в крови. Актуализация данного вопроса связана с тем, что отмечается рост бессимптомной гиперурикемии [1].

Пурины представляют собой группу молекул, используемых всеми клетками организма для многих важных биохимических процессов. Они синтезируются многоэтапным путем и в конечном итоге выделяются в виде МК. О роли метаболизма пуринов известно, что они оказывают выраженное влияние на проницаемость клеточных мембран, свертываемость крови, секрецию простагландинов, принимают участие в окислительно-восстановительных реакциях и других. [2]. Свое действие на клетки пурины осуществ-

влияют при активации специфических рецепторов. Рецепторы к пуринам широко представлены в клетках кровеносных сосудов, сердца и в других органах [1].

Ряд исследователей доказали, что гиперурикемия может выступать в роли инициатора асептических воспалительных реакций в разных тканях организма, в том числе в мио- и эндокарде. Установлено неблагоприятное влияние гиперурикемии на систему гемостаза и сосудистую стенку. Одна из патогенетических основ, приводящих к дисфункции эндотелия, – хроническая гипоксия тканей при сердечно-сосудистых заболеваниях, которая в свою очередь приводит к повышению активности фермента ксантиноксидазы – неотъемлемого участника катаболизма пуринов. Высокая активность ксантиноксидазы способствует повышению образования МК в сыроворотке крови [3].

В настоящее время доказана взаимосвязь между уровнем МК в крови и многими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [4]. Так, например, недавние результаты крупного эпидемиологического исследования URRAN показали, что уровень МК связан со значительно повышенным риском сердечной недостаточности (отношение шансов (ОШ) 1,65 [95% доверительный интервал (ДИ): 1,28-2,11]), сердечной недостаточности со смертельным исходом (ОШ 1,65 [95% ДИ: 1,28-2,11]) [5]. Метаанализ 29 проспективных когортных исследований (n=958410), выполненный М. Li и соавт. в 2016 г., показал, что гиперурикемия связана с повышенным риском заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) (ОШ 1,13 [95% ДИ: 1,05-1,21]) и смертностью (ОШ 1,27 [95% ДИ: 1,16-1,39]) [6]. Растет число сообщений о связи повышенного уровня МК с нарушениями сердечного ритма [7]. Эпидемиологические, клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о связи между повышенным уровнем МК и риском развития артериальной гипертензии (АГ). При анализе 16 исследований отмечено, что гиперурикемия повышает риск развития АГ в течение 5 лет независимо от других факторов риска [8]. Отражением значения бессимптомной гиперурикемии для риска развития сердечно-сосудистых заболеваний стало включение МК в состав факторов риска развития АГ в рекомендациях ESC/ESH (2018 г.) и рекомендациях Российского кардиологического общества (2020 г.) [9, 10].

Исследования последних лет обосновали важную роль генетических факторов при гиперурикемии. Так, исследование А. М. Reginato в 2012 г. [11] показало, что гены SLC2A9, SLC22A12, ABCG2, SLC17A1 связаны с развитием гиперурикемии путем кодирования уратных транспортеров, отвечающих за уровень МК в крови. Результаты исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи носительства гена SLC2A9 и концентрации МК в сыроворотке крови. Этот ген кодирует переносчик глюкозы и фруктозы, известный как GLUT9, который является также высокоспецифическим транспортером

уратов в клетках проксимальных почечных канальцев. Наличие глюкозы или фруктозы способствует транспорту уратов данными рецепторами, которые в конечном итоге обуславливают реабсорбцию уратов из проксимальных почечных канальцев. Изменения упомянутых выше генов могут увеличить риск возникновения гиперурикемии приблизительно вдвое. Например, потеря функций из-за мутаций в генах SLC2A9 и SLC22A12 вызывает наследственную гиперурикемию вследствие уменьшения поглощения и выделения уратов [12].

Исследования метаболитов пуринового обмена и генетической предрасположенности к нарушению пуринового обмена у пациентов с АГ и нарушением ритма в литературных источниках освещены недостаточно, в связи с чем представляются значительный интерес.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9, уровень МК и метаболитов пуринового обмена у пациентов с АГ и фибрилляцией предсердий (ФП), а также у здоровых лиц.

Материал и методы

В исследование включены 154 пациента: 50 – практически здоровые лица (группа 0), из них 22 (44%) – мужчины, 28 (56%) – женщины в возрасте 50 [45;53] лет и 104 – пациенты с АГ и ФП (основная группа), из них 94 (90,4%) – мужчины и 10 (9,6%) женщин, в возрасте 55 [45; 61] лет. Основная группа была разделена на следующие подгруппы: 1-я – пациенты с ФП без анамнеза АГ и других нарушений ритма (n=13); 2-я – пациенты с АГ в сочетании с ФП (n=68); 3-я – пациенты с АГ без анамнеза ФП или других нарушений ритма (n=23).

Критерии исключения из исследования: 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 H2A и выше, кардиохирургического вмешательства в анамнезе, ФП после употребления алкоголя, мультифокального атеросклероза, подагры, хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета (СД), ожирения, нарушения функции щитовидной железы, бронхолегочной патологии, обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта, нарушения функции печени, активного воспалительного процесса любой локализации.

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие сбор анамнеза, физикальное обследование, запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, общеклинические лабораторные исследования. Уровень МК в сыроворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом. Наличие гиперурикемии считали при повышении уровня МК в сыроворотке крови выше 360 мкмоль/л у женщин и 400 мкмоль/л у мужчин

и при отсутствии признаков подагрического артрита и/или подкожных тофусов [13]. Определение ксантиноксидазы в сыворотке крови проводилось методом, основанным на твердофазном «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа. Метаболиты пуринового обмена в плазме крови определялись с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с изократическим элюированием и детектированием по поглощению.

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

Во время пребывания в стационаре лечение пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП соответствовало стратегии контроля ритма с назначением антиаритмических препаратов III класса или IC класса. Всем пациентам с персистирующей формой ФП, кроме того, проводили электрическую кардиоверсию с целью восстановления синусового ритма. Лечение пациентов с постоянной формой ФП соответствовало стратегии контроля частоты сердечных сокращений, который достигался назначением β -адреноблокатора. Лечение пациентов с АГ соответствовало алгоритмам ведения пациентов с АГ, цель которых – достижение целевого уровня артериального давления (АД) и уменьшение числа сердечно-сосудистых событий. Пациенты с АГ получали один из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – периндоприл, рамиприл, лизиноприл или один из блокаторов рецепторов ангиотензина II – лозартан, валсартан или комбинированную терапию с применением рациональных комбинаций антигипертензивной терапии в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 г. [9]. Всем пациентам с ФП назначали антитромботическую терапию с учетом риска развития инсульта согласно шкале CHA2DS2-VASc: варфарин до достижения целевого международного нормализованного отношения 2,5 (2,0-3,0) или прямой ингибитор фактора Ха – ривароксабан. Всем пациентам проводилась коррекция сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска в виде назначения, при необходимости, антиагрегантной и гиполипидемической терапии.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Описательные статистики были представлены как Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили, соответственно. Для

оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами применен U-критерий Манна-Уитни. При сравнении 3 независимых групп использован критерий Краскела-Уоллиса; при необходимости выполнялись апостериорные попарные сравнения по критерию Стила-Дваса-Кричлоу-Флигнера. 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). 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 выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 154 пациента. Медиана возраста 52,5 [45; 59] года. Доля мужчин в общей выборке составила 75,3%. В подгруппах 1, 2 и 3 преобладали мужчины (85, 93 и 87%, соответственно), что соответствует опубликованным статистическим данным по распространенности АГ и ФП [14, 15].

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Выявлены статистически значимые различия по уровню МК в сыворотке крови среди пациентов всех подгрупп. Наиболее высокий уровень МК определялся у пациентов 2-й подгруппы (с АГ в сочетании с ФП) и составил 335 [284; 413] мкмоль/л ($p < 0,001$), (табл. 1).

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

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

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

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

Уровень аденозина у пациентов с АГ и ФП статистически значимо выше, чем в контрольной группе, и составил 0,12 [0,08; 0,17] мкмоль/л и 0,08 [0,04; 0,17] мкмоль/л, соответственно ($p = 0,001$). Это можно объяснить тем, что мощ-

Таблица 1. – Клинико-anamnестическая характеристика пациентов
Table 1. – Clinical and anamnestic characteristics of patients

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

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

ным стимулом для генерации и высвобождения аденозина выступает клеточный стресс (гипоксия, ишемия и воспаление) [16].

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

Важное место в процессе катаболизма пуринов занимает фермент ксантинооксидаза, катализирует превращение гипоксантина в ксантин

и далее – в МК. Ксантинооксидаза присутствует в пероксисомах большинства клеток организма, являясь источником супероксидных радикалов и индуктором окислительного стресса [17]. В нашем исследовании статистически значимых различий показателя активности ксантинооксидазы не получено ($p>0,05$), однако у 54% пациентов с АГ и ФП данный показатель был выше нормальных значений.

Схожие результаты получены в исследовании Д. В. Пицко, в котором у пациентов с подагрой в сочетании с ИБС и АГ по сравнению с

Таблица 2. – Концентрация пуриновых метаболитов у практически здоровых лиц и у пациентов с АГ и ФП – Ме [25%-75%]**Table 2.** – Concentration of purine metabolites in practically healthy individuals and in patients with HTN and AF – Me [25%-75%]

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

пациентами с подагрой без кардиоваскулярной патологии и со здоровыми лицами выявлено более выраженное нарушение пуринового обмена, характеризующееся более высокими концентрациями МК (на 29,2%, $p < 0,05$). В отличие от группы здоровых лиц, в группе пациентов с подагрой в сочетании с ИБС и АГ отмечалось повышение уровня аденозина, снижение уровней гипоксантина, ксантина и инозина ($p < 0,05$) [18].

Основная причина гиперурикемии – нарушение выведения МК, однако в 10% случаев гиперурикемия развивается вследствие избыточного образования МК. Экскреция МК почками – сложный процесс, включающий клубочковую фильтрацию, реабсорбцию и секрецию на разных участках нефрона. Примерно 91-95% отфильтрованных уратов реабсорбируется в проксимальных канальцах. Реабсорбция – ключевой фактор, лежащий в основе сравнительно высоких уровней циркулирующих уратов, в первую очередь опосредована транспортерами, которые обменивают внутриклеточные анионы на ураты. К настоящему времени идентифицированы три транспортера уратов: транспортер уратов 1 (URAT1), транспортер глюкозы 9 (GLUT9) и кассета связывания АТФ, подсемейство G2 (ABCG2). Эти переносчики играют решающую роль в обратном захвате и секреции уратов, их дисфункция становится основной причиной гиперурикемии [19].

Ген SLC2A9 расположен на коротком плече 4-й хромосомы в 15.3-16 позиции, кодирует собой переносчик глюкозы и фруктозы – GLUT9, в проксимальных канальцах почек переносит МК через базолатеральную мембрану в кровь в процессе реабсорбции [20]. Ген SLC2A9 имеет относительно консервативную аминокислотную последовательность в седьмой и восьмой спиралях, расположенных вокруг центрального канала транспортного белка, что делает полиморфный вариант в интроне 7 весьма важным. Полиморфизм rs734553 в интроне 7 (аллели А/С) может способствовать изменению полярности некоторых из этих консервативных аминокислот, следовательно, может влиять на сродство транспортеров к МК, что приводит к изменению уровня МК в крови [21].

Взаимосвязь между уровнем МК и полиморфизмом rs734553 гена SLC2A9 ($p < 0,001$) показана в работе F. Mallamaci и соавт. в 2015 г. [27].

В некоторых зарубежных публикациях освещено клиническое значение данного полиморфизма. Так, в работе A. Testa и соавт. присутствие в генотипе пациентов рецессивной аллели повышало риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 2 раза [22]. В исследовании X-L. Yu и соавт. наличие рецессивной аллели в генотипе вышеуказанного полиморфизма в китайской популяции было связано с риском развития гиперурикемии, а также СД 2-го типа, осложненного гиперурикемией ($p = 0,03$) [26]. В исследовании, проведенном в сообществе амишей, полиморфизм rs734553 гена SLC2A9 был связан с АД [23]. Кроме того, в рамках недавнего метаанализа, включающего 28.000 чел., установлено, что носительство рецессивной аллели rs734553 в гене SLC2A9 [24], позволило предсказать прогрессирование ХБП, а также ассоциированное систолическое АД и толщину комплекса интима-медиа сонных артерий в когорте пациентов с ХБП в Южной Италии [21, 25].

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

Далее мы проанализировали распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 среди пациентов с АГ и ФП, а также у практически здоровых лиц (табл. 4). Установлено, что доминантная аллель А и доминантный генотип А/А (75%, $p = 0,005$; 64%, $p = 0,001$, соответственно) встречались достоверно чаще у здоровых лиц, в то время как рецессивная аллель С и гетерозиготный генотип А/С встречались достоверно чаще в группе пациентов с АГ и ФП (41,3%, $p = 0,005$; 48,1%, $p = 0,003$, соответственно).

Особый интерес представляют полученные нами данные о распределении аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 и уровне МК у пациентов основной группы (табл. 5). Так, у пациентов с АГ и ФП и наличием рецессивной аллели С определялся более высокий уровень МК в крови ($p = 0,043$).

Таблица 3. – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 в общей выборке пациентов (абс/%)

Table 3. – Distribution of genotypes and alleles of the SLC2A9 gene rs734553 polymorphism among all patients (abs/%)

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

Таблица 4. – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 среди практически здоровых лиц и у пациентов с АГ и ФП (абс/%)

Table 4. – Distribution of genotypes and alleles of the SLC2A9 gene rs734553 polymorphism among practically healthy individuals and patients with HTN and AF (abs/%)

Полиморфизм, генотип SLC2A9 (rs734553)	Практически здоровые лица (n=50)	Пациенты с АГ и ФП (n=104)	p
A/A	32 (64)	36 (34,6)	0,001
A/C	11 (22)	50 (48,1)	0,003
C/C	7 (14)	18 (17,3)	0,649
Аллель А	75 (75)	122 (58,7)	0,005
Аллель С	25 (25)	86 (41,3)	0,005
Соответствовало равновесию Харди-Вайнберга	$\chi^2=8,54$; p=0,003	$\chi^2=0,008$; p=0,93	-

Нами изучался также уровень МК в зависимости от генотипа полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов в подгруппах. Выявлено, что у пациентов из 2-й подгруппы с генотипом C/C (420 [413; 424] мкмоль/л) и генотипом A/C (330 [284; 412] мкмоль/л) величина урикемии была достоверно выше, чем у пациентов с генотипом A/A (310 [281; 341] мкмоль/л) (p=0,003), (табл. 6).

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

Затем нами проведен анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 среди пациентов с АГ в

Таблица 5. – Уровень МК в зависимости от аллели полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов с АГ и ФП и у практически здоровых лиц – Me [25%–75%]

Table 5. – The sUA level depending on the allele of the SLC2A9 gene rs734553 polymorphism in patients with HTN and AF and practically healthy individuals – Me [25%–75%]

Показатель, группа	SLC2A9 (rs734553) Аллель А	SLC2A9 (rs734553) Аллель С	p
Мочевая кислота, мкмоль/л, группа пациентов с АГ и ФП (n=104)	318 [281; 380]	363 [284; 420]	0,043
Мочевая кислота, мкмоль/л, группа практически здоровых лиц (n=50)	198 [147; 232]	177 [171; 218]	0,806

сочетании с ФП и гиперурикемией, пациентов с АГ в сочетании с ФП без гиперурикемии, а также среди практически здоровых лиц (табл. 7). Нами установлено, что в группе пациентов с АГ в сочетании с ФП и гиперурикемией достоверно чаще встречался генотип C/C (41,7%, p=0,001) по сравнению с пациентами с АГ в сочетании с ФП без гиперурикемии, а также практически здоровыми лицами (6,8%; 14%, p=0,001, соответственно). У пациентов с АГ в сочетании с ФП и гиперурикемией достоверно реже встречался генотип A/A (8,3%, p=0,000) по сравнению с пациентами с АГ в сочетании с ФП без гиперурикемии, а также практически здоровыми лицами (45,5%; 64%, p=0,000, соответственно). Доминантная аллель А встречалась достоверно чаще у практически здоровых лиц и пациентов с АГ в сочетании с ФП без гиперурикемии (75%, p=0,000; 68,2%, p=0,000, соответственно) по сравнению с группой пациентов с АГ в сочетании с ФП и гиперурикемией (33,33%, p=0,000). В группе пациентов с АГ в сочетании с ФП и гиперурикемией достоверно чаще встречалась рецессивная аллель С (66,66%, p=0,000) по сравнению с пациентами с АГ в сочетании с ФП без гиперурикемии, а также практически здоровыми лицами (30,7%; 25%, p=0,000, соответственно).

Мы не обнаружили в научной литературе исследований, посвященных изучению распределения генотипов и аллелей полиморфизма гена SLC2A9 как среди пациентов с АГ и нарушением ритма сердца в сочетании с гиперурикемией, так и без таковой, в связи с чем проведенное нами исследование имеет особую актуальность. Нами впервые установлено распределение генотипов и аллелей полиморфизма гена SLC2A9 у пациентов Гродненского региона с АГ и ФП, а также у здоровых лиц.

Наше исследование имело некоторые ограничения. Нами изучена небольшая выборка пациентов, что могло способствовать переоценке или недооценке величины обнаруженных ассоциаций, а также повлиять на отсутствие статистической значимости полученных межгрупповых

Таблица 6. – Уровень МК в зависимости от генотипа полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у исследуемых пациентов – Ме [25%-75%]

Table 6. – sUA level depending on the genotype of the SLC2A9 gene rs734553 polymorphism in the studied patients – Me [25%-75%]

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

Примечание – * – статистически значимые различия между парами сравнения с генотипами «A/A-C/C», где $p < 0,05$; # – статистически значимые различия между парами сравнения с генотипами «A/C-C/C», где $p < 0,05$; сравнение 3 подгрупп в каждой группе выполнено при помощи критерия Краскела-Уоллиса; попарные апостериорные сравнения в группе 2 выполнены при помощи критерия Стила-Дваса-Кричлоу-Флигнера

Таблица 7. – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 среди практически здоровых лиц и пациентов с АГ в сочетании с ФП и гиперурикемией, пациентов с АГ в сочетании с ФП без гиперурикемии (абс/%)

Table 7. – Distribution of genotypes and alleles of the SLC2A9 gene rs734553 polymorphism among apparently healthy individuals and patients with HTN in combination with AF and hyperuricemia, patients with HTN in combination with AF without hyperuricemia (abs/%)

Полиморфизм, генотип SLC2A9 (rs734533)	Практически здоровые лица (n=50)	Пациенты с АГ в сочетании с ФП и гиперурикемией (n=24)	Пациенты с АГ в сочетании с ФП без гиперурикемии (n=44)	p
A/A	32 (64) *	2 (8,3) *&	20 (45,5) &	0
A/C	11 (22) #	12 (50)	21 (47,7) #	0,011
C/C	7 (14) #	10 (41,7) &	3 (6,8) #&	0,001
Аллель А	75 (75) *	16 (33,33) *&	60 (68,2) &	0
Аллель С	25 (25) *	32 (66,66) *&	27 (30,7) &	0
Соответствовало равновесию Харди-Вайнберга	$\chi^2=8,54$; $p=0,003$	$\chi^2=0,4$; $p=0,54$	$\chi^2=0,65$; $p=0,42$	-

Примечание – * – статистически значимые различия между первой и второй группами, где $p < 0,05$; & – статистически значимые различия между второй и третьей группами, где $p < 0,05$; # – статистически значимые различия между первой и третьей группами, где $p < 0,05$

различий. В связи с этим полученные результаты требуют уточнения и проверки на более многочисленной и разнородной группе пациентов.

Выводы

В результате проведенного исследования полиморфизма rs734553 гена SLC2A9 у пациентов с АГ и ФП обнаружены значительные различия в распределении частот генотипов и аллелей в основной и контрольной группах. Так, доминантная аллель А и доминантный генотип А/А (75%, $p=0,005$; 64%, $p=0,001$, соответственно) встречались достоверно чаще у практически здоровых лиц, в то время как рецессивная аллель С и гетерозиготный генотип А/С встречались достоверно чаще в группе пациентов с АГ и ФП (41,3%, $p=0,005$; 48,1%, $p=0,003$, соответственно).

У пациентов с АГ в сочетании с ФП и гиперурикемией достоверно чаще встречался генотип С/С (41,7%, $p=0,001$) по сравнению с пациентами с АГ в сочетании с ФП без гиперурикемии, а так-

же практически здоровыми лицами (6,8%; 14%, $p=0,001$, соответственно). У пациентов с АГ в сочетании с ФП и гиперурикемией достоверно реже встречался генотип А/А (8,3%, $p=0,000$) по сравнению с пациентами с АГ в сочетании с ФП без гиперурикемии, а также практически здоровыми лицами (45,5%; 64%, $p=0,000$, соответственно). Доминантная аллель А встречалась достоверно чаще у практически здоровых лиц и у пациентов с АГ в сочетании с ФП без гиперурикемии (75%, $p=0,000$; 68,2%, $p=0,000$, соответственно), в то время как рецессивная аллель С достоверно чаще встречалась у пациентов с АГ в сочетании с ФП и гиперурикемией (66,66%, $p=0,000$).

Пациенты с АГ в сочетании с ФП и генотипом С/С характеризовались достоверно более высоким уровнем МК в сыворотке крови ($p=0,003$) по сравнению с пациентами с генотипом А/А.

Литература

1. Вистерничан, О. А. Особенности катаболизма пуринов у больных с ишемической болезнью сердца / О. А. Вистерничан // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2017. – № 3. – С. 33-37. – edn: YTGIMX.
2. Особенности метаболизма пуринов в крови у горнорабочих угольных шахт / Д. М. Шаухат [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2020. – № 2. – С. 59-63. – edn: BZXMAT.
3. Hare, J. M. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology / J. M. Hare, R. J. Johnson // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 15. – P. 1951-1953. – doi: 10.1161/01.CIR.0000066420.36123.35.
4. Тополянская, С. В. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания / С. В. Тополянская // *Терапия*. – 2020. – Т. 6, № 7. – С. 71-82. – doi: 10.18565/therapy.2020.7.71-82. – edn: YGJRLD.
5. Hyperuricemia and Risk of Cardiovascular Outcomes: The Experience of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project / A. Maloberti [et al.] // *High Blood Press Cardiovasc Prev*. – 2020. – Vol. 27, № 2. – P. 121-128. – doi: 10.1007/s40292-020-00368-z.
6. 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. – Art. 19520. – doi: 10.1038/srep19520.
7. Gout and arrhythmias: in search for causation beyond association / G. Giannopoulos [et al.] // *Trends Cardiovascular medicine*. – 2019. – Vol. 29, № 1. – P. 41-47. – doi: 10.1016/j.tcm.2018.06.004.
8. Feig, D. I. Uric acid and cardiovascular risk / D. I. Feig, D.-H Kang, R. J. Johnson // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 359, № 17. – P. 1811-1821. – doi: 10.1056/NEJMra0800885.
9. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams [et al.] // *Eur Heart J*. – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021-3104. – doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
10. Артериальная гипертензия у взрослых : клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149-218. – doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. – edn: TCRBRB.
11. The genetics of hyperuricaemia and gout / A. M. Reginato [et al.] // *Nat Rev Rheumatol*. – 2012. – Vol. 8, № 10. – P. 610-621. – doi: 10.1038/nrrheum.2012.144.
12. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study / A. Dehghan [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 372, № 9654. – P. 1953-1961. – doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4.
13. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / С. А. Шальнова [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 153-159. – edn: SCOUHN.
14. Чазова, И. Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова, Ю. В. Жернакова // *Евразийский кардиологический журнал*. – 2015. – № 2. – С. 3-30. – edn: TZVIER.
15. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий : национальные рекомендации / А. Г. Мрочек [и др.]. – Минск, 2010. – 84 с.
16. Чаулин, А. М. Аденозин и его роль в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы / А. М. Чаулин // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 37-45. – doi: 10.24411/2309-1908-2019-13004. – edn: NHIJOP.
17. Борисенко, Т. Л. Взаимосвязь гиперурикемии со структурно-функциональными показателями сердца у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий / Т. Л. Борисенко [и др.] // *Журнал ГрГМУ*. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 187-196. – doi: 10.25298/2221-8785-2022-20-2-187-196. – edn: SWXLUI.
18. Пырочкин, В. М. Коррекция функционального состояния эндотелия, пуринового и аминокислотного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с подагрой / В. М. Пырочкин, Д. В. Пицко, Е. В. Мирончик // *Кардиология в Беларуси*. – 2011. – № 6. – С. 52-67. – edn: PIJZTX.
19. Li, L. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia / L. Li, C. Zeng, Y. Zhang // *Am J Transl Res*. – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 3167-3181.
20. An Intron Variant of SLC2A9 Increases the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Hyperuricemia in Chinese Male Population / X.-L. Yi [et al.] // *Iran J Public Health*. – 2018. – Vol. 47, № 6. – P. 844-851.
21. A Genetic Marker of Uric Acid Level, Carotid Atherosclerosis, and Arterial Stiffness: A Family-Based Study / F. Mallamaci [et al.] // *Am J Kidney Dis*. – 2015. – Vol. 65, № 2. – P. 294-302. – doi: 10.1053/ajkd.2014.07.021.
22. A genetic marker of hyperuricemia predicts cardiovascular events in a meta-analysis of three cohort studies in high risk patients / A. Testa [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2015. – Vol. 25, № 12. – P. 1087-1094. – doi: 10.1016/j.numecd.2015.08.004.
23. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure / A. Parsa [et al.] // *Kidney Int*. – 2012. – Vol. 81, № 5. – P. 502-507. – doi: 10.1038/ki.2011.414.
24. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations / M. Kolz [et al.] // *PLoS Genet*. – 2009. – Vol. 5, № 6. – Art. e1000504.
25. A polymorphism in the major gene regulating serum uric acid associates with clinic SBP and the white-coat effect in a family-based study / F. Mallamaci [et al.] // *J Hypertens*. – 2014. – Vol. 32, № 8. – P. 1621-1628. – doi: 10.1097/HJH.0000000000000224/

References

1. Visternichan OA. The peculiarities of purins catabolism in patients with ischemic heart disease. *Medicinskij zhurnal Zapadnogo Kazahstana*. 2017;(3):33-37. edn: YTGIMX. (Russian).
2. Shaukat DM, Ibrayeva LK, Tankibaeva NU, Rybalkina DH, Bacheva IV. Features of blood purine metabolism in miners in coal mines. *Vestnik Kazahskogo nacionalnogo medicinskogo universiteta*. 2020;(2):59-63. edn: BZXMAT. (Russian).
3. Hare JM, Johnson RJ. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation*. 2003;107(15):1951-3. doi: 10.1161/01.CIR.0000066420.36123.35.
4. Topolyanskaya SV. Hyperuricemia and cardiovascular diseases. *Therapy*. 2020;6(7):71-82. doi: 10.18565/therapy.2020.7.71-82. edn: YGJRLD. (Russian).
5. Maloberti A, Giannattasio C, Bombelli M, Desideri G, Cicero AFG, Muiesan ML, Rosei EA, Salvetti M, Ungar A, Rivasi G, Pontremoli R, Viazzi F, Facchetti R, Ferri

- C, Bernardino B, Galletti F, D'Elia L, Palatini P, Casiglia E, Tikhonoff V, Barbagallo CM, Verdecchia P, Masi S, Mallamaci F, Cirillo M, et al. Hyperuricemia and Risk of Cardiovascular Outcomes: The Experience of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(2):121-128. doi: 10.1007/s40292-020-00368-z.
6. Li M, Hu X, Fan Y, Li K, Zhang X, Hou W, Tang Z. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:19520. doi: 10.1038/srep19520.
 7. Giannopoulos G, Angelidis C, Deftereos S. Gout and arrhythmias: In search for causation beyond association. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(1):41-47. doi: 10.1016/j.tcm.2018.06.004.
 8. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1811-21. doi: 10.1056/NEJMra0800885.
 9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, 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.
 10. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Boitsov SA, Vavilova TV, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinstein YuI, Drapkina OM, Zhernakova YuV, Zvartau NE, Kislyak OA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Kotovskaya YuV, Libis RA, Lopatin YuM, Nebiridze DV, Nedoshivin AO, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):149-218. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. edn: TCRBRB. (Russian).
 11. 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.
 12. Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, Hwang S-J, Kao WhL, Rivadeneira F, Boerwinkle E, Levy D, Hofman A, Astor BC, Benjamin EJ, van Duijn CM, Witteman JC, Coresh J, Fox CS. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet.* 2003;372(9654):1953-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4.
 13. Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, Duplyakov DV, Efanov AYu, Zhernakova YuV, Konradi AO, Libis RA, Muromtseva GA, Nedogoda SV, Oschepkova EV, Romanchuk SV, Rotar OP, Titov VN, Toguzova ZA, Trubacheva IA, Furmenko GI, Shlyakhto EV, Boytsov SA. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(2):153-159. edn: SCOUHN. (Russian).
 14. Chazova IE, Oschepkova EV, Zhernakova YuV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Eurasian heart journal.* 2015;(2):3-30. edn: TZVIER. (Russian).
 15. Mrochek AG, Atroshchenko ES, Ostrovsky YuP, Snezhitskiy VA, Chasnoit AR, Goncharik DB. Diagnostika i lechenie fibrilljacji predserdij. Nacionalnye rekomendacii. Minsk: 2010. 84 p. (Russian).
 16. Chaulin AM. Adenosine and its role in the physiology and pathology of the cardiovascular system. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2019;7(3):37-45. doi: 10.24411/2309-1908-2019-13004. edn: NHIJOP. (Russian).
 17. Barysenka TL, Snezhitskiy VA, Kurbat MN, Madekina GA, Chernaja EN, Epifanova ZhG. Corellation 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. doi: 10.25298/2221-8785-2022-20-2-187-196. edn: SWXLUI. (Russian).
 18. Pyrochkin VM, Pitsko DV, Mironchik EV. Endothelial functional condition, purine and amino-acid methabolism correction in patients with ischemic heart disease and gout. *Cardiology in Belarus.* 2011;(6):52-67. edn: PIJZTX. (Russian).
 19. Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J Transl Res.* 2020;12(7):3167-3181.
 20. Yi X-L, Li J, Meng D-M, Liu Y-J, Liu Y-H, Ma H-M, Yuan Yi, Xing S-C. An Intron Variant of SLC2A9 Increases the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Hyperuricemia in Chinese Male Population. *Iran J Public Health.* 2018;47(6):844-851.
 21. Mallamaci F, Testa A, Leonardis D, Tripepi R, Pisano A, Spoto B, Sanguedolce MC, Parlongo RM, Tripepi G, Zoccali C. 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.
 22. Testa A, Prudente S, Leonardis D, Spoto B, Sanguedolce M, Parlongo R, Tripepi G, Rizza S, Mallamaci F, Federici M, Trischitta V, Zoccali C. A genetic marker of hyperuricemia predicts cardiovascular events in a meta-analysis of three cohort studies in high risk patients. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2015;25(12):1087-1094. doi: 10.1016/j.numecd.2015.08.004.
 23. Parsa A, Brown E, Weir MR, Fink JC, Shuldiner AR, Mitchell BD, McArdle PF. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure. *Kidney Int.* 2012;81(5):502-7. doi: 10.1038/ki.2011.414.
 24. Kolz M, Johnson T, Sanna S, Teumer A, Vitart V, Perola M, Mangino M, Albrecht E, Wallace C, Farrall M, Johansson A, Nyholt DR, Aulchenko Y, Beckmann JS, Bergmann S, Bochud M, Brown M, Campbell H, Connell J, Dominiczak A, Homuth G, Lamina C, McCarthy MI, Meitinger T, Mooser V, et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet.* 2009;5(6):e1000504. doi: 10.1371/journal.pgen.1000504.
 25. Mallamaci F, Testa A, Leonardis D, Tripepi R, Pisano A, Spoto B, Sanguedolce MC, Parlongo RM, Tripepi G, Zoccali C. A polymorphism in the major gene regulating serum uric acid associates with clinic SBP and the white-coat effect in a family-based study. *J Hypertens.* 2014;32(8):1621-1628. doi: 10.1097/HJH.0000000000000224.

DISTRIBUTION OF SLC2A9 GENOTYPES, SERUM URIC ACID LEVEL AND PURINE METABOLITES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ATRIAL FIBRILLATION

T. L. Barysenka, V. A. Snezhitskiy, E. M. Doroshenko, O. V. Gorchakova

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The aim is to investigate the frequency of genotypes and alleles of the SLC2A9 gene rs734553 polymorphism, the level of serum uric acid (sUA) and metabolites of purine metabolism in patients with arterial hypertension (AH) and atrial fibrillation (AF), as well as in healthy individuals.

Material and methods. The study included 154 patients: 50 were healthy individuals (group 0), of which 22 (44%) were men and 28 (56%) were women aged 50 [45;53] years and 104 were patients with AH and AF (main group), of which 94 (90.4%) were men and 10 (9.6%) were women aged 55 [45; 61] years. The main group was divided into subgroups: subgroup I – patients with AF without a history of AH and other rhythm disorders (n=13); subgroup II – patients with AH in combination with AF (n=68); subgroup III – patients with AH without a history of AF or other rhythm disturbances (n=23). Hyperuricemia was detected in 34 (22.1%) patients, normal uric acid levels were revealed in 120 (77.9%) patients. All patients were studied using clinical, laboratory, instrumental and molecular genetic research methods. The level of sUA was determined by the enzymatic colorimetric method. Serum xanthine oxidase was measured using a method based on a solid phase sandwich-type enzyme-linked immunosorbent assay. Metabolites of purine metabolism in blood plasma were measured using the method of high-performance liquid chromatography. The SLC2A9 gene rs734553 polymorphism was determined using the polymerase chain reaction with real-time detection of results.

Results. The patients with AH and AF, as compared to healthy individuals, had more severe disturbances of purine metabolism, characterized by higher concentration of sUA (330 [283; 412] $\mu\text{mol/l}$ and 197 [161; 229] $\mu\text{mol/l}$ ($p<0.001$), respectively). Also, in contrast to the group of healthy individuals, the group of patients with AH and AF demonstrated an increase in the level of adenosine ($p=0.001$), and a decrease in the levels of hypoxanthine and xanthine ($p<0.001$). There were no statistically significant differences in xanthine oxidase activity level ($p>0.05$), however, in 54% of patients in the main group it was higher than normal values. The dominant allele A and the dominant genotype A/A of the SLC2A9 gene rs734553 polymorphism (75%, $p=0.005$; 64%, $p=0.001$, respectively) occurred significantly more often in healthy individuals, while the recessive allele C and the heterozygous genotype A/C were found significantly more often in the group of patients with AH and AF (41.3%, $p=0.005$; 48.1%, $p=0.003$, respectively). The C/C genotype (41.7%, $p=0.001$) was significantly more common in patients with AH in combination with AF and hyperuricemia, compared to patients with AH combined with AF without hyperuricemia as well as healthy individuals (6.8%; 14%, $p=0.001$, respectively). Patients with AH in combination with AF and the C/C genotype were characterized by a significantly higher level of sUA ($p=0.003$) compared to patients with the A/A genotype.

Conclusions. A statistically significant predominance of the recessive allele C of the SLC2A9 gene rs734553 polymorphism was established in patients with AH and AF compared with healthy individuals ($p=0.005$). In patients with AH in combination with AF and hyperuricemia, the C/C genotype was significantly more common (41.7%, $p=0.001$). Patients with AH in combination with AF and the C/C genotype were characterized by a significantly higher level of sUA ($p=0.003$) compared to patients with the A/A genotype.

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

For citation: Barysenka TL, Snezhitskiy VA, Doroshenko EM, Gorchakova OV. Features of blood purine metabolism in miners in coal mines. Journal of the Grodno State Medical University. 2024;22(1):41-50. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-1-41-50>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Борисенко Татьяна Леоновна / Barysenka Tatyana, e-mail: t.kepourko@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7117-2182

Снежицкий Виктор Александрович / Snezhitskiy Victor, ORCID: 0000-0002-1706-1243

Дорошенко Евгений Михайлович / Doroshenko Evgenij, ORCID: 0000-0001-9939-8749

Горчакова Ольга Владимировна / Gorchakova Olga, ORCID: 0000-0001-9998-4350

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 14.11.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 23.01.2024