

ВЛИЯНИЕ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ НА АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ

Акан Актилек Алтайкызы

студент, Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Асфендиярова,
Казахстан, г. Алматы

Муджаева Мерей Нурланкызы

студент, Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Асфендиярова,
Казахстан, г. Алматы

Женис Жулдыз

студент, Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Асфендиярова,
Казахстан, г. Алматы

Пахоменко Елена Николаевна

научный руководитель, врач - кардиолог, Казахский Национальный Медицинский
Университет имени С. Асфендиярова, Казахстан, г. Алматы

Аннотация. В статье рассматривается влияние мочевой кислоты на артериальную гипертензию, исследуя сложные механизмы её формирования и взаимодействия с сердечно-сосудистой системой. Мочевая кислота, традиционно известная как метаболит пуринов, играет значительную роль в патогенезе гипертензии, вызывая как обратимые, так и необратимые эффекты вазоконстрикции. Углубленный анализ механизмов действия мочевой кислоты на сосудистую систему позволяет выявить её влияние на эндотелиальную функцию, а также на регуляцию сосудистого тонуса. В статье акцентируется внимание на том, как избыточные уровни мочевой кислоты могут способствовать прогрессированию артериальной гипертензии и ухудшению сердечно-сосудистого здоровья, подчеркивая важность своевременной диагностики и коррекции данного метаболического нарушения. Выводы исследования открывают новые горизонты для разработки стратегий профилактики и лечения гипертензии, основанных на контроле уровня мочевой кислоты.

Цель: обобщить результаты научных исследований и практического опыта, касающихся влияния мочевой кислоты на артериальную гипертензию. Рассмотреть механизмы её образования, влияние на сердечно-сосудистую систему и связь с вазоконстрикцией.

Ключевые слова: мочевая кислота, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая система, пурины, ренин – ангиотензиновая система, ксантиноксидаза, вазоконстрикция

Введение. Артериальная гипертония является глобальной проблемой, затрагивающей примерно 34% населения мира. В России около 40% населения страдает от артериальной гипертонии. Частота высокого сердечно-сосудистого риска составляет 53,3% у мужчин и 37,7% у женщин.

Хотя высокое кровяное давление является повсеместной проблемой, наибольшее увеличение

абсолютного числа пациентов с артериальной гипертензией наблюдается в Восточной Азии и Тихоокеанском регионе, Латинской Америке и Карибском бассейне, Южной Азии и странах Африки к югу от Сахары. Согласно оценкам Глобального исследования бремени болезней за 2019 год, примерно десять миллионов смертей в этом году были связаны с высоким кровяным давлением, преимущественно в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД). При этом лишь около трети людей с гипертензией получают фармакологическое лечение, а только у один из десяти наблюдается надлежащий контроль артериального давления в СНСД.

В Казахстане, согласно данным Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, уровень заболеваемости в Алматы и Алматинской области составляет 35,8%. Это опасное состояние часто не проявляется очевидными симптомами, что приводит к его незамеченности до появления серьезных осложнений.

По статистике, гипертензия ежегодно становится причиной 200 миллионов случаев развития осложнений, таких как инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек. Эти осложнения могут привести к инвалидизации работоспособного населения, так как они значительно снижают качество жизни и ограничивают физическую активность. Кроме того, артериальная гипертензия может способствовать развитию заболеваний сосудов и ухудшению общего состояния здоровья, что также увеличивает риск потери трудоспособности. Заметна также тенденция к "омоложению" болезни: всё чаще к врачам обращаются дети и подростки.

Метаболизм мочевой кислоты: от пуринов к гиперурикемии и гипертензии

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов. Мочевая кислота может вырабатываться из предшественников аминокислот или из пуринов, содержащихся в рационе.

Действительно, одним из источников продуктов, стимулирующих выработку мочевой кислоты, являются те, которые вызывают вкус умами, к которым относятся продукты, богатые глутаматом (т. е. глутамат метаболизируется в мочевую кислоту в печени и продукты, богатые пуринами, особенно те, которые содержат инозинмонофосфат (ИМФ), аденозинмонофосфат (АМФ) или саму мочевую кислоту [1]. Мочевая кислота также может вырабатываться при распаде ДНК и РНК (например, при синдроме лизиса опухоли) или при распаде АТФ (например, при метаболизме фруктозы или алкоголя). Показано на схеме 1.



Рисунок 1. Схема образования мочевой кислоты

Уровень мочевой кислоты увеличивается с возрастом и обычно ниже у женщин в пременопаузе, чем у мужчин того же возраста [2]. Другие факторы способствуют повышению уровня мочевой кислоты, такие как диета с высоким содержанием соли и глюкозы, тепловой стресс и обезвоживание, которые способствуют образованию эндогенных предшественников и мочевой кислоты [3]. Диуретики (в частности, высокие дозы тиазидов и петлевых диуретиков), ацетилсалициловая кислота, тестостерон, иммунодепрессанты, некоторые противотуберкулезные препараты и некоторые противораковые препараты (в острой форме) также могут повышать уровень мочевой кислоты. Повышение уровня мочевой кислоты также может быть результатом повышенной активности ФКР (фермента ксантиноксидоредуктазы) при нормальной нагрузке пуринов [4]. У людей физиологические уровни мочевой кислоты обычно составляют от 3 до 6 мг/дл (1 мг/дл = 0,06 ммоль/л). С точки зрения метаболизма мочевая кислота выводится почками (две трети) и кишечником (одна треть) с помощью адаптивного кинетического пути, который в значительной степени находится под генетическим контролем. Основными драйверами реабсорбции уратов в почках являются транспортеры URAT1 (человеческий транспортер уратов 1) и GLUT9 (транспортер глюкозы 9), в то время как ABCG2 (АТФ-связывающая кассета подсемейства G 2) перекачивает мочевую кислоту в мочу.

Решающая роль, которую играют почки в выведении уратов, хорошо очевидна в условиях сниженной скорости клубочковой фильтрации [5]. Это приводит к адаптивному увеличению фракционной экскреции уратов на нефроне, что в свою очередь снижает выведение отфильтрованного урата и способствует повышению уровня мочевой кислоты в крови.

В кишечнике SLC2A9 (Семейство переносчиков растворенных веществ 2, облегченный переносчик глюкозы 9) и ABCG2 (АТФ-связывающая кассета подсемейства G 2) играют важную роль в секреции мочевой кислоты в просвет после бактериальной деградации [6]. Различия в генетическом профиле, лежащие в основе уровней сывороточных уратов, могут быть причиной фенотипических различий между лицами с повышенной или пониженной выработкой мочевой кислоты, которые могут по-разному влиять на взаимосвязь между уровнями мочевой кислоты и контролем АД в общей популяции. Показано на схеме 2.



Рисунок 2. Процесс образования и выведения мочевой кислоты

Влияние гиперурикемии на развитие артериальной гипертензии: данные экспериментальных моделей.

Связь между мочевой кислотой и гипертензией подтверждается несколькими экспериментальными моделями, имитирующими человеческое состояние гиперурикемии [7]. Поскольку крысы и мыши, в отличие от людей, способны производить уратоксидазу, создание модели гиперурикемии обычно требует ингибирования уриказы у этих животных [31]. В исследовании М. Mazzali и его коллег была проведена серия экспериментов на крысах, у которых легкая гиперурикемия индуцировалась добавлением ингибитора уриказы (оксоновой кислоты) в рацион.

Через три недели у крыс с повышенным уровнем мочевой кислоты было зафиксировано значительное повышение артериального давления, в то время как контрольные животные оставались в пределах нормы. Установлено, что развитие гипертензии можно предотвратить с помощью лечения ингибиторами ксантиноксидазы (аллопуринол) или урикозурическими средствами (бензидарон), которые снижали уровень мочевой кислоты. Уровень артериального давления также снижался при уменьшении концентрации мочевой кислоты, что достигалось как при отмене аллопуринола, так и оксоновой кислоты. Прямая корреляция между артериальным давлением и уровнем мочевой кислоты была установлена ($r=0,75$, $n=69$), где повышение давления на 10 мм рт. ст. соответствовало увеличению мочевой кислоты на 0,03 ммоль/л (0,5 мг/дл).

Почки крыс не содержали кристаллов уратов и выглядели нормально при световой

микроскопии. Однако иммуногистохимический анализ показал ишемический тип повреждения, включая отложение коллагена, инфильтрацию макрофагов и повышенную экспрессию остеопонтина в канальцах. У гиперурикемических крыс также наблюдалось увеличение активности юстагломерулярного ренина и снижение уровня нейрональной NO-синтазы в macula dense. Лечение эналаприлом или L-аргинином приводило к уменьшению как почечного повреждения, так и гипертензии [8].

Эти наблюдения подтверждают недавние исследования, которые предполагают, что гипертензия может развиваться из-за вазоконстрикции почек, ишемии и окислительного стресса, что, в свою очередь, активирует иммунные механизмы и вызывает постоянное воспаление в органах-мишенях, способствуя повышению артериального давления [9].

Клеточные механизмы, способствующие гипертоническому ответу, связаны как с внутриклеточным производством мочевой кислоты (через ксантиноксидазу), так и с усвоением урата клетками-мишенями. Это приводит к индукции протеинкиназ, активируемых митогенами (например, p38), и вызывает выброс окислительного стресса, опосредованного NADPH-оксидом. В результате возникает окислительный стресс в митохондриях, который ингибирует аконитазу и энройл-СоА-гидратазу, а также активирует стрессовые пути, связанные с воспалением и иммунной активацией (NFκB, хемокины, инфламмосомы, белки теплового шока), пролиферацией клеток (PDGF) и вазоконстрикцией (ангиренин, внутриклеточная ангиотензиновая система, эндотелин, тромбоксаны) [9]. Показано на схеме 3.



Рисунок 3. Механизмы, способствующие развитию гипертензии

Воспалительные эффекты растворимой мочевой кислоты были продемонстрированы в различных клеточных типах, включая моноциты, сосудистые эндотелиальные и гладкомышечные клетки, канальцевые клетки почек, гепатоциты, адипоциты и бета-клетки поджелудочной железы. Мочевой кислоты в развитии гипертензии с тесным взаимодействием между механизмами, включающими нейрогуморальные и сосудистые пути (Рисунок 1).



Рисунок 4. Предложенные механизмы гипертензии, вызванной мочевой кислотой

Ранняя фаза, характеризующаяся обратимой вазоконстрикцией, включает опосредованную мочевой кислотой демодуляцию доступности оксида азота (NO) и активацию ренин-ангиотензиновой системы (РАС), реактивных форм кислорода (РФК), Тх (тромбоксана) и генерации COX (циклооксигеназы). Сосудистое постоянное ремоделирование является поздней фазой, которая развивается с течением времени и включает интерстициальный фиброз, отложение коллагена, инфильтрацию макрофагов и продукцию факторов роста тромбоцитов и воспалительных белков, включая С-реактивный белок и MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1), что приводит к стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, утолщению сосудистой стенки и сдвигу натрийуреза под давлением, что в конечном итоге приводит к постоянной натрий-чувствительной гипертензии. hsCRP указывает на высокочувствительный С-реактивный белок.

Проявление множество потенциально вредных эффектов мочевой кислоты на организм

1. Дисфункция эндотелия - это состояние, при котором эндотелиальные клетки теряют нормальную функцию, что может привести к сердечно-сосудистым заболеваниям, включая гипертензию. Уровень мочевой кислоты считается фактором, нарушающим эту функцию, снижая доступность оксида азота (NO), важного вазодилататора.

Мочевая кислота вызывает оксидативный стресс, уменьшая уровень NO и способствуя вазоконстрикции.

Она также активирует воспалительные пути, повреждая эндотелиальные клетки и снижая их способность производить NO. Увеличение коллагена в сосудистой стенке ведет к утолщению и жесткости сосудов, ухудшая их эластичность.

Кроме того, хроническое воспаление может уменьшать количество рецепторов, отвечающих за вазодилатацию, что снижает реакцию сосудов на NO.

Таким образом, высокая мочевая кислота приводит к снижению доступности NO и ухудшению здоровья сосудов, что повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, связанных с гипертензией [10].

2. Ферментативные реакции: Мочевая кислота образуется под действием фермента ксантиноксидазы, которая в нормальных условиях преобразует ксантин в мочевую кислоту. Однако при ишемии ксантиноксидаза начинает функционировать как оксидаза, что приводит к образованию реактивных форм кислорода (РФК), таких как супероксид и перекись водорода. Эти РФК могут преобразовываться в гидроксильные радикалы, которые инактивируют оксид азота (NO), нарушая его функцию. Это усугубляет эндотелиальную дисфункцию, вызывая

вазоконстрикцию или препятствуя вазодилатации, которая в норме обусловлена действием NO на клетки эндотелия. Таким образом, негативные эффекты гиперурикемии могут быть связаны не только с мочевой кислотой, но и с процессами её образования, особенно в условиях ишемии.

3. Воспалительные реакции: Мочевая кислота вызывает синтез хемокина, называемого моноцитарным хемоаттрактантным белком-1 (MCP-1), который играет ключевую роль в воспалительных процессах и атеросклерозе. Это происходит через активацию сигнальных путей, таких как p38 MAP-киназа и ядерные транскрипционные факторы NF-κB и AP-1, что приводит к продукции воспалительных медиаторов, таких как моноцитарный хемотактический фактор, интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-α в лейкоцитах и гладкомышечных клетках сосудов [11]. Воспалительные компоненты часто участвуют в почечном повреждении, связанном с мочевой кислотой.

4. Пролиферация гладкомышечных клеток: Гладкомышечные клетки, которые являются частью стенок кровеносных сосудов, не имеют специфических рецепторов для мочевой кислоты, но используют органические анионные транспортеры (OAT), которые позволяют урату проникать внутрь клеток. После попадания мочевой кислоты в гладкомышечные клетки она активирует митоген-активированные белковые киназы (MAP kinase), такие как Erk1/2, p38. Эти киназы передают сигналы от рецепторов клеточной поверхности в ядро, где они запускают экспрессию генов, связанных с клеточной пролиферацией и выживанием. При активации MAPK-путей мочевая кислота стимулирует высвобождение PDGF и экспрессию его рецепторов на поверхности гладкомышечных клеток. PDGF, в свою очередь, усиливает пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, что способствует ремоделированию сосудов и утолщению их стенок. Этот процесс приводит к увеличению количества гладкомышечных клеток в стенках сосудов, что может способствовать развитию сосудистой гипертрофии и сужению просвета артериол, что, в конечном итоге, нарушает нормальную регуляцию кровотока и повышает риск сосудистых заболеваний [12].

5. Сосудистые изменения: Гиперурикемия может приводить к предгломерулярной сосудистой болезни, что проявляется утолщением стенок афферентных артериол и уменьшением их просвета [13], что, в свою очередь, приводит к ишемии почек и уменьшению кровотока в почках, а дальше, соответственно, снижению давления в клубочках. Это снижает скорость клубочковой фильтрации (СКФ), что уменьшает количество фильтруемого натрия и воды. Поскольку меньшее количество крови проходит через клубочки, меньшее количество натрия фильтруется в первичную мочу. Это приводит к снижению уровня натрия, который поступает в дистальные канальцы, где происходит реабсорбция натрия. При снижении уровня натрия в дистальных канальцах активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), что ведет к увеличению артериального давления и поддержанию уровня натрия в организме (Рисунок 2).

Мочевая кислота, гипертония и сердечно-сосудистые заболевания

Гиперурикемия обнаруживается у 25% лиц с нелеченой гипертонией и у трех четвертей пациентов со злокачественной гипертонией. Распространенность гиперурикемии выше у пациентов с более тяжелой гипертонией [20] и связана с повышенным риском неконтролируемых значений АД [21] и резистентностью к антигипертензивному лечению. [22] Более высокий уровень мочевой кислоты связан с поражением органов-мишеней, связанным с гипертензией, таким как нарушение функции почек [23], гипертрофия левого желудочка [24], [25] и субклиническое повреждение миокарда [26]. Хотя гипертензия сама по себе является фактором риска для ГЛЖ, исследования показывают, что мочевая кислота может усугублять ситуацию. Основные механизмы взаимодействия включают провоспалительное действие уратов, способствующее воспалению сосудов и ремоделированию, а также оксидативный стресс, возникающий при высоком уровне мочевой кислоты, который негативно влияет на миокард [27], [28]. Субклиническое повреждение миокарда при высоком уровне мочевой кислоты проявляется через несколько механизмов. Во-первых, повышенная мочевая кислота вызывает воспаление, активируя воспалительные клетки и способствуя выделению провоспалительных цитокинов, что приводит к структурным изменениям в миокарде. Во-вторых, она способствует оксидативному стрессу, увеличивая образование свободных радикалов, которые повреждают клеточные мембраны, белки и ДНК, нарушая функцию миоцитов. В-третьих, повышенные уровни уратов могут приводить к кальцификации, ухудшающей эластичность и сокращаемость миокарда. Также происходит дисфункция миоцитов из-за нарушения энергетического метаболизма, что снижает их сократительную способность. В результате этих процессов может наблюдаться снижение фракции выброса, что указывает на ухудшение насосной функции сердца [29].

Повышенные уровни мочевой кислоты также были описаны как фактор риска ишемической болезни сердца [30], [31], мерцательной аритмии [32], инсульта [33] и сердечной недостаточности [34]. Мочевая кислота может вызывать вазоконстрикцию и повышать артериальное давление, что является фактором риска для всех трех заболеваний. Она нарушает проводимость сердца, увеличивая вероятность мерцательной аритмии. Эти механизмы совместно повышают риск различных сердечно-сосудистых осложнений. Alderman и его коллеги [35] сообщили о значительном увеличении относительного риска сердечно-сосудистых заболеваний также у леченных пациентов с гипертонией независимо от расы и пола. Это свидетельствует о значительном вкладе гиперурикемии в величину остаточного сердечно-сосудистого риска, описанного у пациентов с гипертонией, не поддающейся контролю АД.

Заключение: В заключение, хочется отметить, что артериальная гипертония представляет собой серьезную глобальную проблему, которая затрагивает значительную часть населения, включая молодежь. Повышенный уровень мочевой кислоты является важным, но часто недооцененным фактором, способствующим развитию гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования показывают, что гиперурикемия может вызывать эндотелиальную дисфункцию, провоцировать воспалительные реакции и способствовать сосудистым изменениям, что, в свою очередь, ведет к повышению артериального давления и развитию осложнений.

Механизмы взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты и гипертензией включают активацию ренин-ангиотензиновой системы, увеличение оксидативного стресса и нарушения регуляции сосудистого тонуса. Эффективные стратегии лечения гиперурикемии, такие как применение аллопуринола и фебуксостата, могут не только снизить уровень мочевой кислоты, но и привести к улучшению контроля артериального давления, особенно у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таким образом, управление уровнем мочевой кислоты должно рассматриваться как важная часть комплексного подхода к профилактике и лечению артериальной гипертонии.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять механизмы, связывающие эти состояния, и оптимизировать терапевтические стратегии для снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с гиперурикемией.

Важно подчеркнуть, что многие пациенты остаются недообследованными и недолеченными, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущем.

Первым шагом является регулярный мониторинг уровня мочевой кислоты и артериального давления в рамках диспансеризации.

Это позволит выявлять изменения на ранних стадиях и корректировать лечение.

Рекомендуется проводить измерения артериального давления и анализ уровня мочевой кислоты как минимум один раз в год для всех подростков с риском гипертензии.

Важно также расширить критерии для определения группы риска, включая скрининговые тесты на уровень мочевой кислоты у подростков и молодежи с предрасположенностью к гипертензии.

Скрининговые тесты на уровень мочевой кислоты должны проводиться при первичных осмотрах и в рамках профилактических программ.

Образовательные программы для пациентов о контроле уровня мочевой кислоты и изменениях образа жизни. Необходимо информировать о последствиях высокого уровня мочевой кислоты и артериальной гипертензии.

Рекомендации должны включать изменения в образе жизни, такие как: диета с низким содержанием пуринов: уменьшение потребления красного мяса, морепродуктов и алкоголя, увеличение физической активности: регулярные занятия спортом не менее 150 минут в неделю, контроль массы тела: поддержание здорового веса снижает риск как гипертензии, так и повышения уровня мочевой кислоты.

Медикаментозное лечение, включая применение аллопуринола для снижения уровня мочевой кислоты и артериального давления, должно быть включено в схему терапии, а также возможно использование урикозурических препаратов при необходимости.

Наконец, создание мультидисциплинарных команд из различных специалистов, работающих совместно, позволит комплексно управлять состоянием пациентов. Комплексный подход к мониторингу, выявлению и лечению повышенного уровня мочевой кислоты и артериальной гипертензии может существенно улучшить качество жизни пациентов и снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Список сокращений :

1. СНСД - страны низкого социального дохода
2. ИМФ –инозинмонофосфат
3. АМФ – аденозинмонофосфат
4. URAT1 - человеческий транспортер уратов 1
5. GLUT9 - транспортер глюкозы 9
6. ФКР - фермент ксантиноксидоредуктазы
7. SLC2A9 - семейство переносчиков растворенных веществ 2 облегченный переносчик глюкозы 9
8. ABCG2 - АТФ-связывающая кассета подсемейства G 2
9. NO - оксид азота
10. РАС – ренин-ангиотензиновая система
11. РФК - реактивные формы кислорода
12. Тх – тромбосан
13. MCP-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
14. РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Список литературы:

1. Джонсон Р. Дж., Накагава Т., Санчес-Лозада Л. Г., Ланаспа М. А., Тамура И., Танабэ К., Ишимото Т., Томас Дж., Инаба С., Китагава В., Ривард К. Дж. Умами: вкус, который стимулирует потребление пуринов . *J Rheumatol* 2013; 40 :1794-1796.
2. Lanaspа MA, Kuwabara M, Andres-Hernando A, Li N, Cicerchi C, Jensen T, Orlicky DJ, Roncal-Jimenez CA, Ishimoto T, Nakagawa T, Rodriguez-Iturbe B, MacLean PS, Johnson RJ. Высокое потребление соли вызывает резистентность к лептину и ожирение у мышей за счет стимуляции эндогенной продукции и метаболизма фруктозы . *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115 :3138-3143.
3. Андрес-Эрнандо А., Ли Н., Чичерчи К., Инаба С., Чен В., Ронкал-Хименес К., Ле М. Т., Вемпе М. Ф., Милагрес Т., Ишимото Т., Фини М., Накагава Т., Джонсон Р. Дж., Ланаспа М. А. Защитная роль блокады фруктокиназы в патогенезе острого повреждения почек у мышей . *Nat Commun* 2017; 8 :14181.
4. Roncal Jimenez CA, Ishimoto T, Lanaspа MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Ejaz AA, Cicerchi C, Inaba S, Le M, Miyazaki M, Glaser J, Correa-Rotter R, González MA, Aragón A, Wesseling C, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ. Активность фруктокиназы опосредует дегидратационно-индуцированное повреждение почек . *Kidney Int* 2014; 86 :294-302.
5. Roncal Jimenez CA, Ishimoto T, Lanaspа MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Ejaz AA, Cicerchi C, Inaba S, Le M, Miyazaki M и др. Активность фруктокиназы опосредует дегидратационное повреждение почек. *Kidney Int* . 2014;86:294-302. doi: 10.1038/ki.2013.492
6. Кришнан Э. Снижение функции клубочков и распространенность подагры: NHANES 2009-10. *PLoS One* . 2012;7:e50046. doi: 10.1371/journal.pone.0050046
7. Борги К., Фиорини Г. Подагра, препараты, снижающие уровень уратов, и риск сердечно-сосудистых заболеваний: можем ли мы клинически доверять скорректированным реальным данным? *Eur Heart J* . 2021;42:4589-4591. doi: 10.1093/eurheartj/ehab667
8. M Mazzali 1, J Hughes, Y G Kim, J A Jefferson, D H Kang, K L Gordon, H Y Lan, S Kivlighn, R J Johnson. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11711505/>
9. Кан НА, Медали JH, Нойфельд HN, Рисс Е, Голдборт U. Распространенность гипертонии и сопутствующие факторы: исследование ишемической болезни сердца в Израиле. *Am Heart J* . 1972;84:171-182. doi: 10.1016/0002-8703(72)90331-6
10. Borghi C, Tubach F, De Backer G, Dallongeville J, Guallar E, Medina J, Perk J, Roy C, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Halcox JP. Отсутствие контроля гипертонии при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в Европе: результаты исследования EURIKA. *Int J Cardiol* . 2016;218:83-88. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.044
11. Cicero AF, Rosticci M, Fogacci F, Grandi E, D'Addato S, Borghi C; Brisighella Heart Study Group. Высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови связан с плохо контролируемым артериальным давлением и более высокой артериальной жесткостью у гипертоников. *Eur J Intern Med* . 2017;37:38-42. doi: 10.1016/j.ejim.2016.07.026
12. Hung YH, Huang CC, Lin LY, Chen JW. Мочевая кислота и нарушение функции почек у недиабетических гипертоников. *Front Med* . 2022;8:746886. doi: 10.3389/fmed.2021.746886
13. Виско В., Паскаль А.В., Виртуозо Н., Монджиелло Ф., Чинкве Ф., Джоя Р., Финелли Р., Маццео П., Манци М.В., Мориско С. и др. Мочевая кислота сыворотки и масса левого желудочка при эссенциальной гипертензии. *Фронт Кардиоваск Мед* . 2020;7:570000. doi: 10.3389/fcvm.2020.570000
14. Грасси Г., Ванולי Дж., Факкетти Р., Мансия Г. Мочевая кислота, гипертензивные

фенотипы и повреждение органов: данные исследования Памелы. *Curr Hypertens Rep* . 2022;24:29–35. doi: 10.1007/s11906-022-01174-9

15. Хуан И, Чэнь С, Ян Х, Линь З, Янь Л, Ван Ф, Линь В, Чжан Л, Ли З. Влияние сывороточной мочевой кислоты на субклиническое повреждение миокарда у населения в целом. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* . 2022;32:641–647. doi: 10.1016/j.numecd.2021.12.009

16. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD. Сывороточная мочевая кислота и риск ишемической болезни сердца: исследование риска атеросклероза в сообществах (ARIC). *Ann Epidemiol* . 2000;10:136–143. doi: 10.1016/s1047-2797(99)00037-x

17. Уилер Дж. Г., Джузвигин К. Д., Эйрикссдоттир Г., Гуднасон В., Данеш Дж. Сывороточная мочевая кислота и ишемическая болезнь сердца в 9458 случаях заболевания и 155084 контрольных случаях: перспективное исследование и метаанализ. *PLoS Med* . 2005;2:e76. doi: 10.1371/journal.pmed.0020076

18. Синан Девечи О, Кабакчи Г, Окутучу С, Тулумен Э, Аксой Х, Барис Кая Э, Эвранос Б, Айтемир К, Токгозоглу Л, Ото А. Связь между уровнем мочевой кислоты в сыворотке и ишемической болезнью сердца. *Int J Clin Pract* . 2010;64:900–907. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02263.x

19. Chao TF, Hung CL, Chen SJ, Wang KL, Chen TJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen SA. Связь между гиперурикемией, размером левого предсердия и впервые выявленной фибрилляцией предсердий. *Int J Cardiol* . 2013;168:4027–4032. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.067

20. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Мочевая кислота является фактором риска инфаркта миокарда и инсульта: Роттердамское исследование. *Stroke* . 2006;37:1503–1507. doi: 10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4

21. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Уровень мочевой кислоты в сыворотке и сердечно-сосудистые события у успешно леченных пациентов с гипертензией. *Гипертензия* . 1999;34:144–150. doi: 10.1161/01.hyp.34.1.144

22. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A и др.; Авторы/члены целевой группы: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of cardiology and the European Society of hypertension. *J Hypertens* . 2018;36:1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940

23. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M и др. Глобальные практические рекомендации Международного общества гипертензии по гипертензии 2020 г. *Гипертензия* . 2020;75:1334–1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026

24. Борги С., Домиеник-Карлович Дж., Тыкарски А., Видецка К., Филиппьяк К.Дж., Ягушевски М.Дж., Наркевич К., Мансия Г. Экспертный консенсус по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: обновление 2021 года. *Кардиол Дж* . 2021;28:1–14. doi: 10.5603/CJ.a2021.0001

25. Hisatome I, Li P, Miake J, Taufiq F, Mahati E, Maharani N, Utami SB, Kuwabara M, Bahrudin U, Ninomiya H. Мочевая кислота как фактор риска хронического заболевания почек и сердечно-сосудистых заболеваний - японское руководство по лечению бессимптомной гиперурикемии. *Circ J* . 2021;85:130–138. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0406

26. Араужу Ф, Кордейру И, Тейшейра Ф, Ровиско Х, Рамиро С, Моуран АФ, Коста ХА, Пиментан ЖБ, Мальката А, Сантос МЮ, Бранку ХК. Португальские рекомендации по диагностике и лечению подагры. *Акта Ревматол Порт* . 2014;39:158–171.

27. Borghi C, Desideri G. Препараты, снижающие уровень уратов, и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: растущая роль ингибирования ксантиноксидазы. *Гипертензия* .

2016;67:496–498. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06531

28. Солецкий Б., Фейг Д.И. Снижение мочевой кислоты устраняет предгипертонию у подростков с ожирением. Гипертония . 2012;60:1148–1156. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196980

29. Фейг ДИ, Солецкий Б., Джонсон Р.Дж. Влияние аллопуринола на артериальное давление у подростков с впервые диагностированной эссенциальной гипертонией: рандомизированное исследование. JAMA . 2008;300:924–932. doi: 10.1001/jama.300.8.924

30. Schachter, M. (2005). Мочевая кислота и гипертония. Текущий фармацевтический дизайн, 11(32), 4139–4143. doi:10.2174/13816120577491324

31. Sanchez-Lozada, L. G., Rodriguez-Iturbe, B., Kelley, E. E., Nakagawa, T., Madero, M., Feig, D. I., Johnson, R. J. (2020). Мочевая кислота и гипертония: обновление с рекомендациями doi:10.1093/ajh/hpaa044

32. Wang, Y., Hu, J.-W., Lv, Y.-B., Chu, C., Wang, K.-K., Zheng, W.-L., ... Mu, J.-J. (2017). Роль мочевой кислоты в гипертонии у подростков, предгипертонии и чувствительности артериального давления к соли. Medical Science Monitor, 23, 790–795. doi:10.12659/msm.899563

33. Piani, F., Cicero, A. F. G., & Borghi, C. (2021). Мочевая кислота и гипертония: прогностическая роль и руководство по лечению. Journal of Clinical Medicine, 10(3), 448. doi:10.3390/jcm10030448

34. Masanari Kuwabara, Takahide Kodama, Ryusuke Ae, Mehmet Kanbay, Ana Andres-Hernando, Claudio Borghi, Ichiro Hisatome, Miguel A. Lanaspa Обновление по мочевой кислоте, гипертонии и сердечно-сосудистым заболеваниям doi: 10.1038/s41440-023-01273-3

35. Н.В. Блинова, И.Е. Чазова. Гиперурикемия и артериальная гипертония: взаимосвязи и риски. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12290