

УДК 616.12-008.313:2-02:612.461.25

Кепурко Т.Л., Снежицкий В.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Kepurko T., Snezhitskiy V.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Гиперурикемия как фактор риска развития фибрилляции предсердий

Hyperuricemia as a risk factor for atrial fibrillation progression

Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающимся в клинической практике видом аритмии. Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований продемонстрировали взаимосвязь повышения уровня мочевой кислоты (МК) относительно развития аритмии и ее осложнений. Роль ксантиноксидазы – фермента, участвующего в распаде пуринов до МК, в патогенезе ФП рассматривается через активацию системного воспаления и оксидативного стресса, формируя тем самым субстрат для ФП. Однако остается спорным, является оксидативный стресс следствием ремоделирования левого предсердия или он участвует в патогенезе аритмии. Данная статья посвящена рассмотрению значения МК при указанном нарушении ритма и обзору исследований, посвященных вопросу взаимосвязи уровня мочевой кислоты и фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ремоделирование миокарда, оксидативный стресс, ксантиноксидаза, мочевая кислота, гиперурикемия.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice. Numerous clinical and experimental investigators demonstrated correlation between uric acid level and development of arrhythmia and its complications. The role of xanthine oxidase – enzyme participating in disintegration purines to uric acid is regarded in pathogenesis of atrial fibrillation (AF) through activation of systemic inflammation and oxidative stress, preparing that substrate for atrial fibrillation (AF). Nevertheless, is disputable whether oxidative stress is due to left atrial remodeling or itself takes part in pathogenesis of arrhythmia. The article is dedicated to consideration of uric acid significance in above – noted rhythm disorder and review of investigations dedicated to interrelation uric acid level and atrial fibrillation (AF).

Keywords: atrial fibrillation, myocardial remodeling, oxidative stress, xanthine oxidase, uric acid, hyperuricemia.

Фибрилляция предсердий (ФП) – это наиболее часто встречающийся в клинической практике вид аритмии, затрагивающий 1,5–2% населения. С каждым годом распространенность заболевания стремительно увеличивается вместе со старением населения и повышением

эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний, осложнением которых в большинстве случаев и является [1]. По данным Global Burden of Disease Study, в 2010 г. по всему миру насчитывалось 33,5 млн человек, страдающих ФП, из них 20,9 млн мужчин и 12,6 млн женщин. К 2030 г. число пациентов с ФП только в Европе составит 14–17 млн человек, а число новых случаев – 120–215 тыс. в год [3, 4]. Данное нарушение ритма ассоциируется с увеличением риска развития ишемического инсульта, деменции, сердечной недостаточности и летальности. На сегодняшний день известно немалое количество факторов риска развития ФП. К так называемым установленным факторам относят пожилой возраст, мужской пол, артериальную гипертензию, клапанные пороки сердца, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность и сахарный диабет. Факторами риска развития ФП и связанных с ней осложнений могут быть такие состояния, как ожирение, синдром ночного апноэ, субклинический гипертиреоз, хронические обструктивные заболевания легких, хроническая почечная недостаточность. Внешние провоцирующие факторы (потребление алкоголя и кофе, курение, чрезмерные физические нагрузки) также ассоциируются с риском развития аритмии. 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 [5].

Все указанные аспекты способны привести к ремоделированию предсердий, посредством которого развивается и прогрессирует ФП. Ее патогенез связан с комплексом изменений ткани миокарда предсердий – электрическим, структурным, сократительным ремоделированием, в том числе со вторичными изменениями левого предсердия, обусловленными ремоделированием левого желудочка под действием перегрузки давлением [2].

Морфологическим субстратом ремоделирования являются процессы, происходящие на всех уровнях структурной организации сердца. Это активация определенных участков генома, молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения, клинически выражающиеся в изменениях размера, формы и функциональных возможностей сердца в ответ на действие патологического фактора [2].

Структурное ремоделирование при ФП характеризуется дилатацией и фиброзом предсердий, накоплением повышенного количества соединительной ткани, разъединяющей отдельные миоциты. Фиброз является субстратом механизма micro-re-entry, кругового движения волны возбуждения в миокарде предсердий [6].

После развития ФП происходит электрофизиологическое ремоделирование предсердий, характеризующееся уменьшением продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода. К возможным причинам изменения электрофизиологических свойств предсердий относят дисфункцию вегетативной нервной системы и прямое воздействие тахикардии на функцию ионных каналов. Как и ишемия, высокая частота предсердных сокращений может приводить к укорочению рефрактерного периода за счет истощения макроэргических фосфатов и активации АТФ-зависимых калиевых каналов, а также к перегрузке миокарда предсердий кальцием [5]. Вслед за

электрофизиологическими изменениями происходит нарушение клеточной структуры и архитектоники предсердного миокарда – структурное ремоделирование. Вместе эти механизмы повышают возможность образования в предсердиях множественных петель возбуждения, частую активацию предсердий и дисперсию рефрактерности [7].

Структурное ремоделирование в свою очередь приводит к формированию электрофизиологически гетерогенного миокарда, способствующего сохранению ФП. Точные механизмы и сигнальные пути, участвующие в структурном ремоделировании, пока не выяснены. Известна роль нейрогуморальных систем, в частности, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, воспаления, фиброза, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции в развитии данного процесса. Возможной причиной контрактильного ремоделирования, характеризующегося нарушением сократимости предсердий и лежащего в основе тромбоэмболических осложнений, является снижение активности кальциевых каналов L-типа. Несмотря на большое разнообразие причин развития данного заболевания и понимание электрофизиологических механизмов аритмии, к настоящему времени еще не найден «идеальный» маркер, обладающий максимальной прогностической способностью относительно возникновения аритмии, ее прогрессирования и развития осложнений. На поиск нового предиктора направлено огромное количество исследований последних лет, основанных на возможных молекулярных механизмах формирования ФП [5].

В последние годы возрастает интерес к изучению пуринового обмена и конечного его продукта – мочевой кислоты (2,6,8-триоксипурина). Это связано с тем, что наблюдается рост как бессимптомной, так и клинически манифестной гиперурикемии [9–12].

Гиперурикемия – повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови выше 360 мкмоль/л у женщин и 420 мкмоль/л у мужчин [14, 15]. Бессимптомное увеличение уровня МК имеют 5–8% в популяции, и только у 5–20% из них развивается подагра [16]. Мочевая кислота (МК) в сыворотке крови находится в двух формах: свободной (более 3/4) и связанной с белками. Пурины могут поступать в организм с пищей или синтезироваться в нем. Основным источником биосинтеза пуринов служит фосфорибозилпирофосфат и глутамин, из которых образуется инозиновая кислота. Эта кислота расщепляется непосредственно до гипоксантина и ксантина (предшественников мочевой кислоты) под влиянием фермента ксантиноксидазы или превращается в адениловую и гуаниловую кислоты, расщепляющиеся также до гипоксантина и ксантина [11]. Путем механизма обратной связи нуклеозиды контролируют начало цикла, чем поддерживают определенный уровень мочевой кислоты [13]. Из общего количества мочевой кислоты (более 1 г) ежедневно обменивается около 50–70%. Большая часть ее (примерно 2/3) элиминируется почками, а меньшая – разрушается главным образом в пищеварительном тракте, расщепляясь до углекислого газа и аммиака.

Сегодня накоплено много данных о роли нарушений пуринового обмена в развитии целого ряда заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых [17]. Обнаружено, что у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, застойной сердечной

недостаточностью и/или нарушением почечной функции наблюдается более высокий уровень мочевой кислоты, чем в здоровой популяции [18–21].

Ишемия и повреждение клеток способствуют накоплению ксантина, создавая субстрат для ксантиноксидазы, фермента, участвующего в распаде пуринов до МК, являющейся источником супероксидных радикалов. Этот фермент использует молекулярный кислород в качестве акцептора электронов и приводит к образованию аниона свободных радикалов супероксида, тем самым способствуя окислительному стрессу. Супероксидный анион может образовывать перекись водорода через активность супероксиддисмутазы, и в присутствии железа является гидроксильным радикалом. Кроме того, супероксидный анион взаимодействует с оксидом азота (NO), образуя токсичную молекулу пероксинитрита. В совокупности гидроксильные радикалы и пероксинитрит вызывают клеточные реакции, начиная от тонких изменений функционирования клеток и заканчивая серьезным окислительным повреждением пораженных макромолекул, приводящих к некрозу или апоптозу. Ключевой фермент обмена рибозы – ксантиноксидаза – обеспечивает образование сначала ксантина из гипоксантина, а затем из ксантина – мочевой кислоты. Вместе с тем ксантиноксидаза является индуктором окислительного стресса, и образующиеся свободные радикалы оказывают прямое повреждающее действие на кардиомиоциты. Наивысшая активность ксантиноксидазы обнаруживается в эндотелии. Эндотелиальная ксантиноксидаза играет решающую роль в сосудистом окислительном стрессе. Примечательно, что индуцированная ангиотензином II активация НАДФ-оксидазы увеличивает активность ксантиноксидазы, что указывает на наличие редокс-чувствительной активации эндотелиальной ксантиноксидазы (Landmesser с коллегами, 2007) [22]. Потенциальные источники и факторы, связанные с окислительным стрессом, включают активацию НАДФ-оксидазы, перегрузку кальция и повреждение митохондрий, активацию системы ангиотензина, расщепление NO-синтазы, активацию ксантиноксидазы, изменение экспрессии редокс-родственных генов, другие генетические факторы, старение, ожирение и др. В последних исследованиях подтверждено присутствие ксантиноксидазной активности в сердце человека (MacGowan и соавторы, 1995) [26] и, кроме того, его локализация в капиллярных эндотелиальных клетках, макрофагах и тучных клетках.

За последние 20 лет появились публикации, посвященные связи МК с сердечно-сосудистыми исходами. С повышенным уровнем МК связывают артериальную гипертензию (АГ), заболевания почек, метаболический синдром (МС), атеросклероз, ишемическую болезнь сердца (ИБС) и острое нарушение мозгового кровообращения.

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, повышение уровня МК выявлено у 25–60% пациентов с нелеченой эссенциальной АГ и приблизительно у 90% пациентов с недавно развившейся гипертензией (Feig D.I. и соавторы, 2008) [27]. Согласно данным Национального исследования здоровья и питания США (NHANES, 1999–2006), установлено, что при превышении порога концентрации МК 5,5 мг/дл вероятность обнаружить повышенное АД у американских подростков увеличивается в 2 раза (Loeffler L.F. и соавторами, 2012) [28].

Более того, еще одно исследование показало, что повышенный уровень МК в детском возрасте является предиктором повышенного АД во взрослом возрасте (Alper A.V. и соавторы, 2005) [29].

Накопленные данные позволяют предположить существование прямой патофизиологической роли повышенного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и активности ксантиноксидазы с риском ФП. В ходе проведенных экспериментальных исследований выдвинута гипотеза, что помимо повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с постоянной формой ФП происходит изменение метаболического пути образования мочевой кислоты с усилением трансформации ксантиноксидоредуктазы в ксантиноксидазу. Данный процесс приводит к образованию одновременно с мочевой кислотой реактивных форм кислорода, усилению оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и активации системного воспаления. Связь между повышенным уровнем сывороточной МК и постоянной формой ФП впервые обнаружена в перекрестном исследовании, описанном Letsas с коллегами в 2010 г. [30].

Ретроспективный анализ 49 292 медицинских карт, выполненный японскими учеными Kuwabara M. и соавторами в 2016 г. показал, что у практически здоровых людей гиперурикемия является значимым независимым и конкурирующим фактором риска ФП, наравне с пожилым возрастом, мужским полом, высоким индексом массы тела, низкими ОФВ1/ФЖЭЛ и высоким гемоглобином [31].

По данным метаанализа клинических исследований, выполненного китайскими учеными Chun-Hong Zhang с коллегами в 2015 г. [32], повышенный уровень МК в сыворотке крови ассоциировался с риском развития пароксизмальной и персистирующей ФП в общей популяции, а также у пациентов, подвергшихся аортокоронарному шунтированию. Возможное объяснение этой связи базируется на влиянии оксидативного стресса и активации системного воспаления.

Результаты исследования 140 пациентов, проведенного Дешко М.С. и соавторами в 2015 г. [33], продемонстрировали взаимосвязь более высокого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с постоянной формой ФП независимо от наличия у них АГ и/или ИБС по сравнению с таковыми без аритмии. Повышению уровня МК способствовало увеличение активности ксантиноксидазы, преобразование ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу (увеличение скорости синтеза), распад аденозинтрифосфата до аденозина и гипоксантина (увеличение количества субстрата), а также конкурентное снижение экскреции МК в проксимальных канальцах почек из-за повышенной выработки молочной кислоты.

Согласно данным перекрестного исследования 8937 пациентов в возрасте 18–82 лет, включающих 4686 мужчин и 4251 женщину, выполненного китайскими учеными Yue Chen с коллегами, опубликованным в декабре 2017 г. [34], выявлена гендерная особенность гиперурикемии, которая коррелировала с риском ФП значимо больше у женщин, чем у мужчин.

Исследования на лабораторных животных, в частности грызунах, показали, что экспериментальное повышение уровня МК приводит к клиническим, гемодинамическим и гистологическим изменениям,

характерным для АГ, а лечение ингибиторами ксантиноксидазы способствует нормализации АД (Sanchez-Lozada L.G. и соавторы, 2008) [35].

Определение гиперурикемии как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, а не только как лабораторного маркера, уже вошло в некоторые экспертные рекомендации. Так, в рекомендациях Американской ассоциации эндокринологов и Американской коллегии эндокринологии (2017 г.) по ведению пациентов с дислипидемией и профилактике ССЗ высокий уровень МК отнесен к нетрадиционным факторам риска. В экспертном консенсусе Американской коллегии торакальных врачей и Американской ассоциации сердца по АГ у лиц пожилого возраста (2011 г.) [36] указано, что сывороточная МК – это независимый фактор прогноза сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов с АГ.

Высокий уровень МК может быть предиктором возникновения ФП в будущем, что подтверждает масштабное когортное исследование 6308 человек в общей популяции Норвегии (Nyrnes A. и соавторами, 2014) [37].

На сегодняшний день лечение ФП представляет собой одну из важнейших проблем общественного здравоохранения. Неполное понимание патогенетических механизмов развития аритмии обуславливает недостаточную эффективность медикаментозной терапии данного нарушения ритма. Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований продемонстрировали прогностическую значимость повышения уровня мочевой кислоты относительно развития аритмии и ее осложнений. Остается надеяться, что в ближайшем будущем изучение механизмов, запускающих каскад патологических процессов ремоделирования предсердий, и возможности их коррекции позволит улучшить результаты используемых в современной клинической практике лечебных технологий.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Deshko M., Snezhitskiy V. (2010) Nekotorye biomarkeryi disfunktsii endotelii i vospaleniya pri fibrillyatsii predserdiy [Some endothelial dysfunction and inflammation biomarkers in case of atrial fibrillation]. *Zdravoohranenie*, no 2, pp. 42–47.
2. Yatskevich E., Snezhitskiy V. (2012) Vliyanie aldosterona i ego antagonistov na remodelirovanie miokarda u patsientov s fibrillyatsiey predserdiy [The influence of aldosterone and its antagonists on myocardial remodeling in patients with atrial fibrillation]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, no 4, pp. 5–9.
3. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. (2014) Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, vol. 129, no 8, pp. 837–47.
4. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T. (2014) Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin. Epidemiol.*, no 6, pp. 213–20.
5. Zholbaeva A., Tabina A., Goluhova E. (2015) Molekulyarnye mehanizmyi fibrillyatsii predserdiy: v poiske "idealnogo" markera. *Fundamentalnyie voprosy kardiologii*, no 2, pp. 40–53.
6. Delcayre C., Swynghedauw B. (2002) Molecular mechanisms of myocardial remodeling. The role of aldosterone. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 34, pp. 1577–1584.

7. Snezhitskiy V. (2006) *Disfunktsiya sinusovogo uzla: elektrofiziologicheskaya karakteristika, klassifikatsiya i diagnostika* [Sinus node dysfunction: electrophysiological characteristics, classification and diagnosis]. *Monografiya* [Monograph]. pp. 21–27.
8. Hodzhakuliev B., Begencheva G. (2014) Klinicheskoe znachenie giperurikemii i obmena mochevoy kisloty v patologii serdechno-sosudistoy sistemy [Clinical relevance of the hyperuricemia and uric acid metabolism in cardiovascular system pathology]. *Molodoy ucheniy*, no 18, pp. 178–184.
9. Bilchenko A. (2009) Giperurikemiya kak faktor riska serdechno-sosudistoy zabolevaemosti i smertnosti [Hyperuricemia as a risk factor of cardiovascular morbidity and mortality]. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*, no 10, pp. 46–48.
10. Donskov A., Balkarov I. (1999) Uratnoe porazhenie pochek i metabolicheskie sdvigi u patsientov s arterialnoy gipertenziey [Urate kidney damage and metabolic changes in patients with arterial hypertension]. *Ter. Arh.*, no 6, pp. 53–56.
11. Becker J.F., Schumacher H.R., Jr. Wortmann R.L. (2005) Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*, vol. 353, pp. 2450–61.
12. France L.V., Pahor M., Di Bari M. (2000) Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the elderly Program (SHEP). *J Hypertens*, vol. 18, pp. 1149–1154.
13. Caulfield M.J., Munroe P.B., O'Neill D. (2008) SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med*, vol. 5, pp. 197.
14. Virsaladze D., Tetradze L. (2007) Urovni mochevoy kisloty v syvorotke krovi u patsientov s metabolicheskim sindromom [sUA level in patients with metabolic syndrome]. *Med. Novosti Gruzii*, no 5, pp. 35–37.
15. Kobalova Zh., Tolkacheva V., Karaulova Yu. (2002) Mochevaya kislota – marker ili novyy faktor riska razvitiya serdechno-sosudistyykh oslozhneniy? [Uric acid is a marker or a new risk factor of cardiovascular accidents progression]. *Ros. med. zhurn.*, no 10, pp. 431.
16. Besspalova I., Kalyuzhin V., Medyantsev Yu. (2012) Bessimptomnaya giperurikemiya kak komponent metabolicheskogo sindroma [Asymptomatic hyperuricemia as a metabolic syndrome component]. *Byulleten sibirskoy meditsiny*, no 3, pp. 14–17.
17. Volkov V., Suhil Yu. (2003) Podagra (perspektivy issledovaniya). *Tandem-Art*, p. 428.
18. Alderman M., Cohen H., Madhavan S., Kivlighn S. (1999) Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension*, no 34, pp. 144–150.
19. Cigolini M., Targher G., Tonoli M. (1995) Hyperuricaemia: Relationship to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old healthy men and women. *Int. J. Obes. Related. Metab. Disorders*, no 19, pp. 92–96.
20. Fang J., Alderman M.N. (2000) Serum uric acid and cardiovascular mortality. *The NHANES 1 Epidemiologic Followup Study, JAMA*, vol. 283, pp. 2404–2410.
21. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G.P. (2000) The relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension*, vol. 36, no 6, pp. 1072–1078.
22. Korantzopoulos P., Letsas K., Liu T. (2012) Xanthine Oxidase and Uric Acid in atrial fibrillation. *Front Physiol*, no 3, p. 150.
23. Doehner W., Landmesser U. (2011) Xanthine oxidase and uric acid in cardiovascular disease: clinical and therapeutic options. *Semin. Nephrol*, no 31, pp. 433–440.
24. Glantzounis G., Tsimoyiannis E., Kappas A., Galaris D. (2005) Uric acid and oxidative stress. *Curr. Pharm. Des.*, no 11, pp. 4145–4151.
25. Landmesser U., Spiekermann S., Preuss C., Sorrentino S., Fischer D., Manes C., Mueller M., Drexler H. (2007) Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation: role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, no 27, pp. 943–948.

26. MacGowan S., Regan M., Malone C., Sharkey O., Young L., Gorey T. (1995) Superoxide radical and xanthine oxidoreductase activity in the human heart during cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 60, pp. 1289–1293.
27. Feig D., Kang D-H., Richard J.J. (2008) Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.*, no 23, pp. 359–376.
28. Loeffler L., Navas-Acien A., Brady T. (2012) Uric acid level and elevated blood pressure in US Adolescents. *Hypertension*, vol. 59, pp. 811–817.
29. Alper A.B. Jr., Chen W., Yau L. (2005) Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*, vol. 45, no 1, pp. 34–38.
30. Letsas K., Korantzopoulos P., Filippatos G., Mihas C., Markou V., Gavrielatos G., Efremidis M., Sideris A., Kardaras F. (2010) Uric acid elevation in atrial fibrillation. *Hellenic J. Cardiol.*, vol. 51, pp. 209–213.
31. Kuwabara M., Niwa K., Nishihara S. (2017) Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int J Cardiol.*, vol. 231, pp. 137–142.
32. Chun-Hong Zhang, Dang-Sheng Huang (2016) Association Between Serum Uric Acid Levels and Atrial Fibrillation Risk. *Cell Physiol Biochem.*, no 38, pp. 1589–1595.
33. Deshko M., Snezhitskiy V., Madekina G., Dolnik I., Panasyuk O., Zhuk Ya. (2015) Prognosticheskoe znachenie giperurikemii u patsientov s fibrillyatsiyey predserdiy i serdechnoy nedostatochnostyu s sohranennoy fraktsiyey vyibrosa [Prognostic value of hyperuricemia in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction]. *Kardiologiya*, no 10, pp. 52–57.
34. Yue Chen, Yunlong Xia, Xu Han (2017) Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a cross-sectional community-based study in China. *BMJ Open*, vol. 7, issue 12.
35. Sánchez-Lozada L.G., Soto V., Tapia E. (2008) Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol.*, vol. 295, no 4, pp. 1134–1141.
36. Nesukay E. (2017) Ingibirovanie ksantinoksidazyi kak put uluchsheniya serdechno-sosudistyyih ishodov [Xanthine oxidase inhibition as a way of cardiovascular outcomes improvement]. *Kardiologiya Ukrainyi*, no 15–16, pp. 412–213.
37. Nyernes A., Toft I., Njølstad I. (2014) Uric acid is associated with future atrial fibrillation: an 11-year follow-up of 6308 men and women-the Tromso Study. *Europace.*, vol. 16, no 3, pp. 320–326.
38. Kuwabara M., Niwa K., Nishi Y. (2014) Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. *Hypertens Res.*, vol. 37, pp. 785–789.