

## Вплив сечової кислоти на розвиток ендотеліальних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з ожирінням

Молодан Д. В.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

**Резюме.** У багатьох країнах світу, зокрема і в Україні, існує тенденція до зростання показників сечової кислоти серед населення. Є думка, що цей метаболіт може сприяти розвитку кардіологічної патології.

Мета дослідження – визначити вплив сечової кислоти на стан ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з ожирінням. Обстежено 108 хворих на гіпертонічну хворобу I–II стадії з 1–3 ступенем підвищення артеріального тиску й ожирінням: перша група – 62 хворих із підвищеним рівнем сечової кислоти, друга – 46 осіб із нормальним рівнем. Для оцінки функціонального стану ендотелію визначали ендотелій-залежну вазодилатацію, метаболіти оксиду азоту, мікроальбумінурію та асиметричний диметиларгінін.

Установлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням із нормальним і підвищеним рівнем сечової кислоти відбувається зменшення ендотелійзалежної вазодилатації, зростання асиметричного диметиларгініну, мікроальбумінурії, метаболітів оксиду азоту. Показано, що сечова кислота починає негативно впливати на стан ендотелію за концентрації 314 мкмоль/л, і її вплив зростає за гіперурикемії. Встановлено негативні кореляційні зв'язки сечової кислоти з ендотелійзалежною вазодилатацією та позитивні з асиметричним диметиларгініном, мікроальбумінурією та метаболітами оксиду азоту.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ожиріння, сечова кислота, гіперурикемія, функціональний стан ендотелію.

Сьогодні ендотеліальну дисфункцію розглядають як основний механізм формування артеріальної гіпертензії (АГ) [1]. Порушення функції ендотелію супроводжується зменшенням синтезу ендотеліоцитами вазодилаторних факторів, а рівень вазоконстрикторів залишається незмінним і може підвищуватися [2]. Ендотеліальна дисфункція не є специфічною для гіпертонічної хвороби (ГХ), вона швидше відтворює вплив головних факторів ризику на ендотелій. Саме цим пояснюється дисоціація між ступенем ендотеліальної дисфункції та значеннями артеріального тиску [2]. Це особливо важливо у зв'язку зі зростанням метаболічних порушень і розвитком ожиріння (ОЖ), які трапляються у хворих на ГХ. Поєднання цих станів спостерігають у 60 % хворих на ГХ [3]. Компоненти метаболічного синдрому сьогодні досить ретельно досліджують. У цьому контексті варто звернути увагу на феномен підвищення рівня сечової кислоти (СК) – безсимптомну гіперурикемію (БГУ), що визначають у 25–40 % хворих із вперше виявленою ГХ і в 75 % зі злоякісним перебігом захворювання [4]. У дослідженні LAURA (Lorista And Uric Acid, 2011), яке проводили в Україні, БГУ виявлено в 26,7 % хворих на артеріальну гіпертензію [5].

Відомо, що СК має різні властивості. Вона здійснює активну антиоксидантну дію, нейтралізуючи 30–65 % перекисей і 10–15 % гідроперикисей [6, 7, 8, 9] і може зменшувати ушкодження тканин унаслідок нітрування [10]. Було показано, що внутрішньовенна інфузія 1 000 мг СК перевищує за антиоксидантну активністю аскорбінову кислоту та за певних обставин може бути використаною як антиоксидант [11, 12]. Деякі автори вказують, що СК у кровообігу має антиоксидантну дію, у той час як внутрішньоклітинно вона проявляє властивості оксиданта [13].

Порушення функції ендотелію супроводжується зменшенням синтезу ендотеліоцитами вазодилаторних факторів, а рівень вазоконстрикторів залишається незмінним і може підвищуватися.

У літературі знаходимо свідчення, що БГУ призводить до зростання в 3–5 разів частоти розвитку судинної патології серця та головного мозку [14]. У масштабних епідеміологічних дослідженнях, зокрема National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) і Framingham Heart Study, було показано, що зростання рівня СК у хворих високого кардіоваскулярного ризику є свідченням підвищеної вірогідності несприятливого перебігу захворювання [15, 16, 17].

В іншій серії робіт серед пацієнтів загальної популяції було виявлено розвиток асоціативного зв'язку між підвищенням рівня СК і зростанням ризику розвитку хронічної серцевої недостатності, АГ, ішемічної хвороби серця та ішемічного церебрального інсульту [18, 19, 20, 21, 22].

З урахуванням неоднозначних і суперечливих властивостей СК і вірогідної значимості СК у розвитку судинної патології ми вирішили провести дослідження, метою якого стало вивчення впливу СК на стан ендотелію у хворих на ГХ, асоційовану з ОЖ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було проведено обстеження 108 хворих на ГХ I–II стадії та 1–3 ступеня підвищення артеріального тиску, які мали ожиріння з індексом маси тіла, вищим за 30,0 кг/м<sup>2</sup>. Хворих було розподілено на групи залежно від рівня СК. До групи 1 взяли 62 хворих із підвищеною СК (БГУ), до групи 2 – 46 пацієнтів із нормальним рівнем СК у крові (нормоурикемія (НУЕ)). Середній вік досліджуваних становив 58,0 ± 0,6 років, з них було 52 чоловіка (40 %) і 78 жінок (60 %). Групу контролю становили 20 практично здорових нормотензивних пацієнтів, середній вік яких становив 54,6 ± 1,7 років. Відмінностей за віком і статтю між групами 1, 2 і групою контролю не було.

Обстеження пацієнтів проводили в умовах стаціонару та поліклініки ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», яка є клінічною базою кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету.

Відбір пацієнтів для дослідження проводили відповідно до модифікованих критеріїв Adult Treatment Panel III (2005), схвалених у Європейських рекомендаціях із лікування артеріальної гіпертензії (2007) і рекомендованих Українською асоціацією кардіологів із профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008).

У дослідження не брали хворих на симптоматичну артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, пацієнтів, які мали активні запальні процеси, ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність високих градацій (III–IV функціональний клас за NYHA), подагру, захворювання нирок, печінки, крові, хворих, які зловживали алкоголем.

Рівень артеріального тиску визначали як середнє з трьох вимірювань, що проводили з інтервалом у 2 хвилини в положенні сидячи. Досліджуваним хворим вимірювали зріст, масу тіла, окружність талії. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою:  $IMT = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2$  (кг/м<sup>2</sup>) (нормальні значення становлять 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>). Ожиріння діагностували за  $IMT > 30,0$  кг/м<sup>2</sup>.

Для оцінки функціонального стану ендотелію визначали ендотеліозалежну вазодилатацію (ЕЗВД), метаболіти оксиду азоту (NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub>) (МОА), мікроальбумінурію (МАУ) та асиметричний диметиларгінін (АДМА), що є конкурентним інгібітором субстрату синтази оксиду азоту та здійснює порушення синтезу NO.

Для визначення ЕЗВД використовували ультразвукову манжеткову пробу [23]. Дослідження проводили на ультразвуковому діагностичному комплексі Vivid 3

Безсимптомна гіперурикемія призводить до зростання в 3–5 разів частоти розвитку судинної патології серця та головного мозку.

(General Electric, США), для сканування плечової артерії використовували датчик із частотою 7,5 МГц. Спочатку проводили сканування та вимірювання діаметра плечової артерії. Далі протягом 5 хвилин здійснювали компресію артерії манжеткою тонометра під тиском 200 мм рт. ст. Повторне вимірювання діаметра плечової артерії проводили на 90 секунд після декомпресії. Якщо відсоток приросту діаметра артерії становив < 10 %, це свідчило про погіршення ЕЗВД.

Активність інсуліну, АДМА та МАУ визначали імуноферментним методом, МАУ визначали в сечі, інші зазначені показники – у сироватці крові. Дослідження інсуліну проводили набором «DRG» (Німеччина), АДМА визначали набором «Immunodiagnostika» (Німеччина), а МАУ – набором «Гранум» (Україна). Суму стабільних МОА ( $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ) в сироватці крові досліджували спектрофотометричним методом із застосуванням реактиву Гріса [14, 15].

Усім хворим проводили загальноприйняті клініко-лабораторні та інструментальні обстеження. Вміст глюкози, концентрацію СК у крові та ліпідний спектр визначали ферментним способом на фотометрі-аналізаторі Humareader (Німеччина). Для визначення меж норми СК користувалися Рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (EULAR) з діагностики та лікування подагри (2006). Для чоловіків верхньою межею норми вважали показник рівня СК в сироватці крові 420 мкмоль/л, для жінок – 360 мкмоль/л.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета програм IBM SPSS Statistics, версія 20.0. Кількісні ознаки представлено у вигляді  $M \pm m$  (де  $M$  – середнє арифметичне значення,  $m$  – середня помилка середньої арифметичної) для нормального розподілу й у вигляді медіани та 25 і 75 % квартилей – для величин, що не підпорядковувалися закону нормального розподілу. У переважній більшості спостережень отримані результати не були підпорядковані законам нормального розподілу, тому для оцінки вірогідності різниці результатів використовували непараметричні методи (U-критерій Манна – Уїтні для перевірки гіпотези про рівність середніх двох незалежних вибірок). Статистично достовірними вважали відмінності за  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для аналізу отриманих у дослідженні даних використано дисперсійний метод. Як уже було зазначено, в обстежених хворих спостерігали підвищення ІМТ. У групі 1 (хворі з БГУ) він був дещо вищим – 36,6 (34,0; 39,6)  $\text{кг}/\text{м}^2$  у порівнянні з групою 2 (НУЕ), де він становив 33,2 (31,2; 35,3)  $\text{кг}/\text{м}^2$ . У пацієнтів із групи контролю ІМТ був нормальним – 22,6 (20,5; 24,7)  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Згідно з розподілом груп за рівнем СК у хворих із рівнем БГУ СК становив 452,0 (434,3; 555,0) мкмоль/л, у пацієнтів із НУЕ – 298,0 (252,3; 320,5) мкмоль/л, у групі контролю рівень СК був у межах референтних значень – 268,0 (212,8; 287,3) мкмоль/л.

Дослідження показників функціонального стану ендотелію свідчить про погіршення його стану у хворих груп 1 і 2. Спостереження за ЕЗВД вказує на його зниження. При порівнянні значень між групами можна говорити про гірші показники ЕЗВД у хворих із БГУ – 1,80 (0,98; 2,80) % порівняно з хворими з НУЕ – 5,1 (4,3; 6,4) %. У групі контролю ЕЗВД становив 12,04 (11,04; 12,39) %.

Результати спостереження за МОА й АДМА вказують на дисбаланс цих показників у хворих на ГХ як із НУЕ, так і з БГУ. У групі БГУ рівень МОА становив 40,75 (28,86; 52,70) мкмоль/л, АДМА – 0,73 (0,64; 0,87) мкмоль/л. Дещо кращими ці показники були в групі хворих НУЕ (МОА – 32,4 (27,1; 36,6) мкмоль/л, АДМА – 0,64 (0,58; 0,71) мкмоль/л) і ГХ (МОА – 29,80 (27,52; 33,18) мкмоль/л,

АДМА – 0,61 (0,54; 0,67) мкмоль/л. У контрольній групі рівень МОА становив 20,97 (17,73; 27,90) мкмоль/л, АДМА – 0,36 (0,29; 0,38) мкмоль/л.

Результати дослідження МАУ показали, що у хворих із БГУ рівень МАУ становив 27,47 (18,11; 34,22) мг/добу, у групі НУЕ – 17,2 (15,3; 19,6) мг/добу, у контрольній групі – 8,94 (4,88; 11,66) мг/добу.

Наше дослідження показало, що порушення функціонального стану ендотелію було більш вираженим у хворих із БГУ. Враховуючи можливий вплив СК на ендотелій, ми провели кореляційний аналіз між СК і показниками, що характеризують стан ендотелію.

Результат кореляційного аналізу показав у хворих із БГУ негативний зв'язок СК з ЕЗВД ( $r_s = -0,860$ ;  $p < 0,001$ ) і позитивний з МОА ( $r_s = 0,830$ ;  $p < 0,001$ ), МАУ ( $r_s = 0,852$ ;  $p < 0,001$ ) і АДМА ( $r_s = 0,831$ ;  $p < 0,001$ ). У групі НУЕ кореляційний аналіз між СК і показниками стану ендотелію мав схожість і деякі відмінності в порівнянні із групою хворих із БГУ. Сила зв'язку СК була меншою за такими показниками, як ЕЗВД ( $r_s = -0,796$ ;  $p < 0,001$ ), МОА ( $r_s = 0,365$ ;  $p = 0,013$ ) і МАУ ( $r_s = 0,522$ ;  $p < 0,001$ ) і не відрізнялася між СК і АДМА ( $r_s = 0,831$ ;  $p < 0,001$ ). Як бачимо, кореляція СК і ЕЗВД була негативною, а СК із МОА, МАУ й АДМА – позитивною.

Отже, отримані в нашому дослідженні дані свідчать про порушення функціонального стану ендотелію у хворих на ГХ з ОЖ. Виявлено, що зростання СК погіршує стан ендотелію. Свідченням цього є зміни показників, які характеризують ендотелій: ЕЗВД, МОА, АДМА та МАУ. Установлено зростання концентрації МОА, АДМА, МАУ та зниження відсотка ЕЗВД. Очевидно, зростання концентрації МОА може бути результатом підвищення активності як ендотеліальної синтази оксиду азоту, так і індукцибельної. Збільшення синтезу оксиду азоту ендотеліальною синтазою свідчить про хорошу функцію ендотелію. Підвищення активності індукцибельної синтази, як правило, відбувається в разі запальних процесів, які супроводжують розвиток ГХ і ОЖ [24, 25].

Підтвердження погіршення стану ендотелію ми можемо спостерігати за динамікою таких показників, як МАУ й АДМА. Асиметричний диметиларгінін є інгібітором синтази оксиду азоту, а його зростання свідчить про погіршення її функції. У багатьох роботах було показано, що зростання АДМА є прогностично несприятливим маркером у хворих із судинною патологією та хронічною хворобою нирок [26].

Зростання МАУ є свідченням порушення функції ендотелію судин нефрона. Останнім часом зацікавленість цим показником пояснюється тим, що його зміни тісно пов'язані з системними змінами ендотелію [27].

Зменшення ЕЗВД за результатами проведення ультразвукової проби теж свідчать про погіршення стану ендотелію.

Під час проведення аналізу отриманих даних ми вирішили більш детально дослідити зміни стану ендотелію у хворих групи 2 (ГХ + ОЖ і НУЕ). Доцільність такого кроку зумовлена тим, що нами було виявлено вплив СК на стан ендотелію у групі хворих із НУЕ. Підтвердженням цьому є кореляція між СК і показниками, які характеризують функцію ендотелію. Крім того, рівень СК, з якого розпочинається його негативна дія на ендотелій, достатньо не встановлено. Деякі науковці (Барскова, Росія) вважають, що критерії норми СК сьогодні потребують уточнення. Серед населення Європи найбільш прийнятною величиною СК для жінок є значення до 360 мкмоль/л, для чоловіків – до 420 мкмоль/л. Існування гендерних відмінностей можна пов'язати з дією естрогенів, які мають урикозуричний ефект [28].

Зростання мікроальбумінурії є свідченням порушення функції ендотелію судин нефрона.

Також існують критерії Європейської ліги з боротьби з ревматизмом (EULAR, 2006), відповідно до яких підвищення рівня СК більше ніж 360 мкмоль/л є патологічним, незалежно від гендерних відмінностей. Варто зазначити, що нормальний і підвищений рівень СК визначені залежно від ризику розвитку подагри (у першу чергу) та хронічної хвороби нирок. Цікавим є факт відсутності лінійної залежності між концентрацією СК і розвитком подагри [29]. Тобто однозначно встановленої величини СК, перевищення якої зумовлює розвиток подагри, не існує.

Отже, можна говорити, що рівень СК, з якого розпочинається підвищення ризику розвитку патології серцево-судинної системи (ГХ, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність та інші), та порушення функції ендотелію сьогодні продовжують обговорювати. У літературі є повідомлення про те, що зміни стану ендотелію починають відбуватися за значень СК менше від величин прийнятої норми (360 мкмоль/л і 420 мкмоль/л). Підтвердженням цьому є дослідження, в яких було виявлено зростання ризиків розвитку артеріальної гіпертензії, інфаркту міокарда, інсульту, виникнення метаболічного синдрому за значень СК, які були в коридорі норми, діапазон СК становив 295–327 мкмоль/л [30, 31, 32].

Forman J. P. і колеги (2009) [33] вказують, що збільшення ризику розвитку ГХ у жінок відбувається за величин СК, значно менших, ніж границя норми, у разі 3,4 мг/дл (202,3 мкмоль/л) (відношення шансів становить 1,89 (1,26–2,82)).

Виявилось, що високий нормальний рівень СК може бути предиктором розвитку метаболічного синдрому. Зокрема, Lin S. D. з колегами (2006) провели багатофакторний аналіз логістичної регресії, під час якого визначили зв'язок між розвитком метаболічного синдрому та високим нормальним рівнем СК як у жінок – 5,1 мг/дл (303,45 мкмоль/л), так і в чоловіків – 6,5 мг/дл (346,8 мкмоль/л). Відношення шансів розвитку метаболічного синдрому між нижньою квартилемою концентрації СК і верхньою в чоловіків було 2,67 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,60–4,46), у жінок – 2,14 (95 % ДІ 1,50–3,05) [34]. Беручи до уваги ці факти, ми вирішили більш детально проаналізувати зміни стану ендотелію у хворих на ГХ з ОЖ і НУЕ.

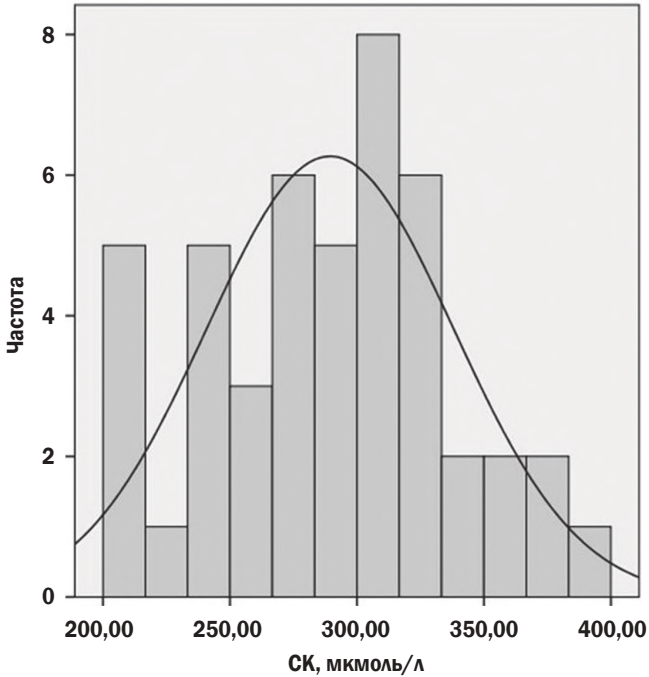
Гістограма показника СК групи НУЕ як оцінка функції розподілу свідчить про можливу двомодальність досліджуваного явища (рисунок 1).

Відповідно до вищевказаного нами було застосовано метод кластерного аналізу з метою розпізнати приховані, неочевидні підгрупи багатофакторного розшарування групи та знайти розподільчий рівень показника СК. Кластерний аналіз проводили на групі показників, що характеризують ендотеліальну дисфункцію: NO, MAU, АДМА, ЕЗВД. Розбиття проводили на 2 кластера методом k-середніх. Під час проведення аналізу стовпці змінних NO, MAU, АДМА й ЕЗВД були стандартизовані (від значення кожного спостереження віднімали середнє вибіркове та результат ділили на значення середньоквадратичного відхилення). Значення міжкластерних відстаней наведені в таблиці 1.

Відстані між кластерами більші за одиницю (під діагоналлю) і свідчать про досягнення необхідної якості розбиття. Додатковим свідченням задовільного завершення процедури є результат проведеного дисперсійного аналізу (ANOVA), наведений у таблиці 2.

Для характеристики груп, отриманих за результатами проведеної класифікації, розраховували описові статистики для всіх показників, включно з тими, за якими проводили кластеризацію.

Серед населення Європи найбільш прийнятною величиною сечової кислоти для жінок є значення до 360 мкмоль/л, для чоловіків – до 420 мкмоль/л.



**Рисунок 1**  
Гістограма розподілу показника СК групи НУЕ

**Таблиця 1**  
Відстані між кінцевими центрами кластерів за розбиття показників NO, МАУ, АДМА, ЕЗВД групи НУЕ на два кластери методом k-середніх (фрагмент протоколу за розрахунку IBM SPSS 20.0 Statistics)

Кластер	1	2
1	-	22,439
2	22,439	-

**Таблиця 2**  
Результат проведеного дисперсійного аналізу (ANOVA) за оцінки задовільності розподілу на кластери в групі НУЕ (за показниками ендотеліальної функції та СК)

Показники	Кластер		Помилка		F	Значимість
	Середній квадрат	Ступінь свободи	Середній квадрат	Ступінь свободи		
NO	207,411	1	22,490	44	9,222	0,004
МАУ	2 025,196	1	14,939	44	135,566	0,000
АДМА	0,095	1	0,007	44	12,976	0,001
ЕЗВД, %	11,295	1	1,260	44	8,967	0,005

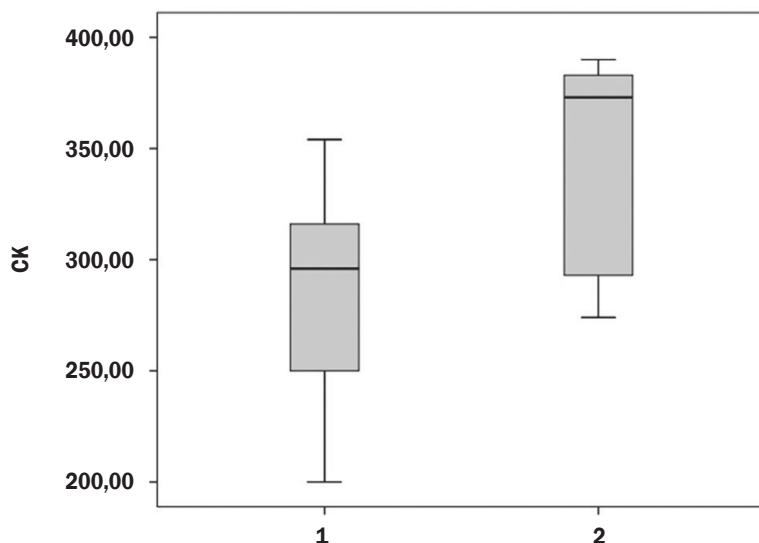
Про статистичну достовірність відмінностей між показниками 1-го і 2-го кластерів можна судити за результатами, наведеними в таблиці 3: переважна більшість відмінностей є значущими. У 1-му кластері середній рівень СК становить

296,00 (249,00; 318,00) мкмоль/л, у 2-му – 373,00 (283,00; 386,00) мкмоль/л,  $p = 0,037$ . Що стосується функціонального стану ендотелію, у кластері з вищим рівнем СК (кластер 2) середній рівень NO – 37,04 (36,54; 39,51) мкмоль/л. Це достеменно вище за кластер 1, де рівень СК – 28,32 (26,97; 35,95) мкмоль/л,  $p = 0,005$ . На користь гіршого функціонального стану ендотелію в кластері 2 порівняно з кластером 1 указують і вищі середні рівні МАУ (37,88 (36,15; 38,11) і 16,33 (15,01; 18;84) мкмоль/л відповідно,  $p < 0,001$ ), вищі середні показники АДМА (0,78 (0,72; 0,82) і 0,62 (0,57; 0,69) ммоль/л,  $p = 0,002$ ), а також зменшення ЕЗВД у кластері 2 (4,11 (3,80; 4,17) і 5,41 (4,54; 6,47) % відповідно,  $p = 0,001$ ).

На коробчастому графіку показника СК (рисунок 2) видно, що його розподільчим рівнем доречно вважати середнє арифметичне між мінімальним значенням 1-го кластера і максимальним 2-го, а саме 314,0 мкмоль/л.

**Таблиця 3**  
**Достовірність відмінностей між показниками (СК, показники функції ендотелію) кластерів 1 і 2 групи НУЕ за показниками NO, МАУ, АДМА, ЕЗВД, розрахована за допомогою критерію Манна – Уїтні**

Досліджувані показники	Вік	СК	ІМТ	NO	МАУ	АДМА	ЕЗВД, %
Статистика U Манна – Уїтні	11,000	43,500	52,000	23,500	0,000	13,000	12,000
Статистика W Уїлкоксона	872,00	904,50	913,00	884,50	861,00	874,00	27,000
Z	-3,237	-2,083	-1,782	-2,788	-3,617	-3,161	-3,194
Асимптотична значимість (двобічна)	0,001	0,037	0,075	0,005	0,000	0,002	0,001



**Рисунок 2**  
**Коробчастий графік показника СК 1-го і 2-го кластерів групи НУЕ**  
 Примітка. Розподільчий рівень СК – 314,0 мкмоль/л.



З робіт, результати яких було представлено в обговоренні, ми бачимо, що рівень СК, який впливає на розвиток судинної патології, може бути меншим, ніж прийняті сьогодні норми, і наше дослідження є підтвердженням цьому. Тому з урахуванням представлених даних ми вважаємо за необхідне звертати увагу на фактор ГУ та здійснювати профілактичні (дієта, лікарські препарати) та лікувальні заходи з метою зменшення рівня СК. Також доречним є використання препаратів для корекції порушень стану ендотелію.

Рівень сечової кислоти, який впливає на розвиток судинної патології, може бути меншим, ніж прийняті сьогодні норми.

## ВИСНОВКИ

1. Розвиток ГХ з ОЖ призводить до погіршення стану ендотелію. Зростання СК підсилює цей процес, свідченням чого є гірша функція ендотелію у хворих із БГУ порівняно з НУЕ. Також збільшення впливу на ендотелій СК відповідає її росту, що видно за кореляційними показниками.

2. Установлено, що порушення функціонального стану ендотелію при ГХ з ОЖ супроводжуються зменшенням ЕЗВД, одночасно з цим відбувається підвищення показників МОА, МАУ й АДМА. Збільшення концентрації СК супроводжується зростанням сили її кореляції з показниками стану ендотелію.

3. Було виявлено, що порушення ендотеліальної функції у хворих на ГХ з ОЖ виникає в разі значення СК, яке знаходиться в коридорі референтних величин і становить 314,0 мкмоль/л. Від цього рівня виникає необхідність у проведенні профілактичних і лікувальних заходів для покращення стану ендотелію.

## Effect of uric acid on the development of endothelial disorders in patients with hypertension associated with obesity

**Molodan D. V.**

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### SUMMARY

Uric acid attracts attention among metabolic factors that affect the state of the endothelium. There is a tendency to increase of uric acid levels in many countries, including Ukraine. There is discussion regarding the place of uric acid in the development of cardiovascular diseases. It is believed that this metabolite may contribute to the development of cardiac pathology. Several researchers suggest that the development of hyperuricemia may be only like a marker of adverse prognosis.

**The aim of the study.** To determine the effect of uric acid on the state of the endothelium in patients with hypertension associated with obesity.

**Materials and methods.** The study involved 108 patients with hypertension stage I–II, 1–3 degree, with the obesity. Patients were divided into two groups: the first group consisted of 62 patients with high uric acid, the second – of 46 patients with its normal levels. To assess the functional status of endothelium the endothelium-dependent vasodilation, metabolites of nitric oxide, microalbuminuria and asymmetric dimethylarginine were determined.

**Results.** The study found that hypertensive patients with obesity with normal and elevated levels of uric acid had reduced endothelium-dependent vasodilation, increase of the asymmetric dimethylarginine, microalbuminuria and nitric oxide metabolites. It was shown that uric acid affects the state of the endothelium at a concentration of 314 mmol/l, and its influence increases with hyperuricemia. The negative correlation between uric acid and endothelium-dependent vasodilation and positive correlation between uric acid and asymmetrical dimethylargininom, microalbuminuria and nitric oxide metabolites were established.



---

**Conclusions.** The development of hypertension combined with obesity and hyperuricemia leads to deterioration of the endothelium. It was established that uric acid is an independent factor that acts on the endothelium. It was determined that the negative effect of uric acid begins to manifesting at a concentration of 314.0 mmol/l in the blood and continues to grow with increasing its level in the blood.

**Keywords:** hypertension, obesity, uric acid, hyperuricemia, endothelium.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Сіренко Ю. М. Метаболічний синдром у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів / Ю. М. Сіренко, О. Л. Рековець, С. Ю. Савицький [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – Т. 12. – № 4. – С. 40–43.
2. Brunnera H., Cockcroftb J. R., Deanfield J. (2005) Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, vol. 23, pp. 233–246.
3. Stamler J. (1993) Epidemic obesity in the United States. *Archives of Internal Medicine*, vol. 153, no. 9, pp. 1040–1044.
4. Cannon P. J., Stason W. B., Demartini F. E., Sommers S. C., Laragh J. H. (1966) Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *New England Journal of Medicine*, vol. 275, pp. 457–464.
5. Свищенко Е. П. Клиническая и урикозурическая эффективность лозартана у больных с артериальной гипертензией. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования LAURA / Е. П. Свищенко, Л. В. Безродная, И. М. Горбась // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – № 5. – С. 7–14.
6. Ames B., Cathcart R., Schwiers E., Hochstein P. (1981) Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 78, no. 11, pp. 6858–6862.
7. Davies K., Sevanian A., Muakkassah-Kelley S., Hochstein P. (1981) Uric acid-iron complexes. *Biochemical Journal*, vol. 235, no. 3, pp. 747–754.
8. Chamorro A., Obach V., Cervera A., Revilla M., Deulofeu R., Aponte J. H. (2002) Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, vol. 33, pp. 1048–1052.
9. Christen S., Biffrare Y. D., Siegenthaler C., Leib S. L., Täuber M. G. (2001) Marked elevation in cortical urate and xantine oxidoreductase activity in experimental bacterial meningitis. *Brain Research*, vol. 900, pp. 244–251.
10. Jeng Teng R., Ye Y. Z., Parks D., Beckman J. (2002) Urate produced during hypoxia protects heart proteins from peroxynitrite-mediated protein nitration. *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 33, no. 9, pp. 1243–1249.
11. Waring W. S., Webb D. J., Maxwells S. R. J. (2001) Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, vol. 38, no. 3, pp. 365–371.
12. Mikami T., Yoshino Y., Ito A. (2000) Does the relationship exist between the urate pool in the body and lipid peroxidation during exercise? *Free Radical Research*, vol. 32, no. 1, pp. 31–39.
13. Corry D. B., Eslami P., Yamamoto K., Nyby M. D., Makino H., Tuck M. L. (2008) Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *Journal of Hypertension*, vol. 26, pp. 269–275.
14. Breckenridge A. (1966) Hypertension and hyperuricaemia. *Lancet*, vol. 1, pp. 15–18.
15. Rho Y. H. (2005) The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *Journal of Korean Medical Science*, vol. 20, no. 6, pp. 1029–1033.
16. Juan G. P., Maria A. M. (2008) Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 20, no. 2, pp. 187–191.
17. Fang J., Alderman M. H. (2000) Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up Study, 1971–1992. *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, no. 18, pp. 2404–2410.
18. Iwashima Y., Horio T., Kamide K., Rakugi H., Oghara T., Kawano Y. (2006) Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension*, vol. 47, no. 2, pp. 195–202.
19. Kojima S., Sakamoto T., Ishihara M., Kimura K., Miyazaki S., Yamagishi M., Tei C., Hiraoka H., Sonoda M., Tsuchihashi K., Shimoyama N., Honda T., Ogata Y., Matsui K., Ogawa H. (2005) Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, vol. 96, no. 4, pp. 489–495.

20. Krishnan E. (2009) Hyperuricemia and incident heart failure. *Circulation: Heart Failure*, vol. 6, no. 2, pp. 556–562.
21. Lippi G., Montagnana M., Franchini M., Favaloro E. J., Targher G. (2008) The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta*, vol. 392, no. 1–2, pp. 1–7.
22. Sundström J., Sullivan L., D'Agostino R. B., Levy D., Kannel W. B., Vasan R. S. (2005) Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*, vol. 45, pp. 28–33.
23. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M., Spiegelhalter D. J., Miller O. I., Sullivan I. D., Lloyd J. K., Deanfield J. E. (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, vol. 340, pp. 1111–1115.
24. Sato Y. (2001) Current understanding of the biology of vascular endothelium. *Cell Structure and Function*, vol. 26, pp. 9–10.
25. Montero D., Walther G., Perez-Martin A., Roche E., Vinet A. (2012) Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention. *Obesity Reviews*, vol. 13, no. 5, pp. 441–455.
26. Notsu Y., Yano S., Shibata H., Nagai A., Nabika T. (2015) Plasma arginine/ADMA ratio as a sensitive risk marker for atherosclerosis: Shimane CoHRE study. *Atherosclerosis*, vol. 239, no. 1, pp. 61–66.
27. Poudel B., Yadav B. K., Nepal A. K., Jha B., Raut K. B. (2012) Prevalence and association of microalbuminuria in essential hypertensive patients. *North American Journal of Medical Sciences*, vol. 8, no. 4, pp. 331–335.
28. Nicholls A., Snaith M. L., Scott J. T. (1973) Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *British Medical Journal*, vol. 1, pp. 449–451.
29. Mazza A., Pessina A. C., Pavei A., Scarpa R., Tikhonoff V., Casiglia E. (2001) Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population. The Cardiovascular Study in the Elderly. *European Journal of Epidemiology*, vol. 17, pp. 1097–1104.
30. Moriarty J. T., Folsom A. R., Iribarren C., Nieto F. J., Rosamond W. D., Forman J. P. (2000) Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Annals of Epidemiology*, vol. 10, no. 3, pp. 136–143.
31. Feig D. I., Mazzali M., Kang D. H., Nakagawa T., Price K., Kannelis J., Johnson R. J. (2006) Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 17, no. 4, pp. 69–73.
32. Lehto S., Niskanen L., Rönnemaa T., Laakso M. (1998) Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*, vol. 29, no. 3, pp. 635–639.
33. Forman J. P., Choi H., Curhan G. C. (2009) Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. *Archives of Internal Medicine*, vol. 169, no. 2, pp. 155–162.
34. Lin S. D., Tsai D. H., Hsu S. R. (2006) Association between serum uric acid level and components of the metabolic syndrome. *Journal of the Chinese Medical Association*, vol. 69, no. 11, pp. 512–516.

## REFERENCES

1. Sirenko Yu. M., Rekovets' O. L., Savvits'kyy S. Yu., Pavliuk Ye. A. (2010) Metabolichnyy syndrom u patsiyentiv z arterial'noyu hipertenziyeyu ta metabolichni efekty riznykh antyhipertenzivnykh preparativ [Metabolic syndrome in patients with hypertension and metabolic effects of different antihypertensive drugs]. *Arterialna gipertenziya*, vol. 4, pp. 40–43. (in Ukr.)
2. Brunnera H., Cockcroft J. R., Deanfield J. (2005) Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, vol. 23, pp. 233–246.
3. Stamler J. (1993) Epidemic obesity in the United States. *Archives of Internal Medicine*, vol. 153, no. 9, pp. 1040–1044.
4. Cannon P. J., Stason W. B., Demartini F. E., Sommers S. C., Laragh J. H. (1966) Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *New England Journal of Medicine*, vol. 275, pp. 457–464.
5. Svischenko E. P., Bezrodnaya L. V., Gorbash I. M. (2012) Klinicheskaja i uricozuricheskaja effektivnost losartana u bolnuh c arterialnoj gipertenziej [Clinical and uricolytic efficacy of losartan in patients with hypertension]. *Arterialna gipertenziya*, vol. 5, pp. 7–14. (in Russ.)
6. Ames B., Cathcart R., Schwiers E., Hochstein P. (1981) Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 78, no. 11, pp. 6858–6862.
7. Davies K., Sevanian A., Muakkassah-Kelley S., Hochstein P. (1981) Uric acid-iron complexes. *Biochemical Journal*, vol. 235, no. 3, pp. 747–754.

- 
8. Chamorro A., Obach V., Cervera A., Revilla M., Deulofeu R., Aponte J. H. (2002) Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, vol. 33, pp. 1048–1052.
  9. Christen S., Bifrare Y. D., Siegenthaler C., Leib S. L., Täuber M. G. (2001) Marked elevation in cortical urate and xantine oxidoreductase activity in experimental bacterial meningitis. *Brain Research*, vol. 900, pp. 244–251.
  10. Jeng Teng R., Ye Y. Z., Parks D., Beckman J. (2002) Urate produced during hypoxia protects heart proteins from peroxynitrite-mediated protein nitration. *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 33, no. 9, pp. 1243–1249.
  11. Waring W. S., Webb D. J., Maxwells S. R. J. (2001) Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, vol. 38, no. 3, pp. 365–371.
  12. Mikami T., Yoshino Y., Ito A. (2000) Does the relationship exist between the urate pool in the body and lipid peroxidation during exercise? *Free Radical Research*, vol. 32, no. 1, pp. 31–39.
  13. Corry D. B., Eslami P., Yamamoto K., Nyby M. D., Makino H., Tuck M. L. (2008) Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *Journal of Hypertension*, vol. 26, pp. 269–275.
  14. Breckenridge A. (1966) Hypertension and hyperuricaemia. *Lancet*, vol. 1, pp. 15–18.
  15. Rho Y. H. (2005) The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *Journal of Korean Medical Science*, vol. 20, no. 6, pp. 1029–1033.
  16. Juan G. P., Maria A. M. (2008) Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 20, no. 2, pp. 187–191.
  17. Fang J., Alderman M. H. (2000) Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up Study, 1971–1992. *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, no. 18, pp. 2404–2410.
  18. Iwashima Y., Horio T., Kamide K., Rakugi H., Ogihara T., Kawano Y. (2006) Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension*, vol. 47, no. 2, pp. 195–202.
  19. Kojima S., Sakamoto T., Ishihara M., Kimura K., Miyazaki S., Yamagishi M., Tei C., Hiraoka H., Sonoda M., Tsuchihashi K., Shimoyama N., Honda T., Ogata Y., Matsui K., Ogawa H. (2005) Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, vol. 96, no. 4, pp. 489–495.
  20. Krishnan E. (2009) Hyperuricemia and incident heart failure. *Circulation: Heart Failure*, vol. 6, no. 2, pp. 556–562.
  21. Lippi G., Montagnana M., Franchini M., Favaloro E. J., Targher G. (2008) The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta*, vol. 392, no. 1–2, pp. 1–7.
  22. Sundström J., Sullivan L., D'Agostino R. B., Levy D., Kannel W. B., Vasan R. S. (2005) Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*, vol. 45, pp. 28–33.
  23. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M., Spiegelhalter D. J., Miller O. I., Sullivan I. D., Lloyd J. K., Deanfield J. E. (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, vol. 340, pp. 1111–1115.
  24. Sato Y. (2001) Current understanding of the biology of vascular endothelium. *Cell Structure and Function*, vol. 26, pp. 9–10.
  25. Montero D., Walthers G., Perez-Martin A., Roche E., Vinet A. (2012) Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention. *Obesity Reviews*, vol. 13, no. 5, pp. 441–455.
  26. Notsu Y., Yano S., Shibata H., Nagai A., Nabika T. (2015) Plasma arginine/ADMA ratio as a sensitive risk marker for atherosclerosis: Shimane CoHRE study. *Atherosclerosis*, vol. 239, no. 1, pp. 61–66.
  27. Poudel B., Yadav B. K., Nepal A. K., Jha B., Raut K. B. (2012) Prevalence and association of microalbuminuria in essential hypertensive patients. *North American Journal of Medical Sciences*, vol. 8, no. 4, pp. 331–335.
  28. Nicholls A., Snaith M. L., Scott J. T. (1973) Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *British Medical Journal*, vol. 1, pp. 449–451.
  29. Mazza A., Pessina A. C., Pavei A., Scarpa R., Tikhonoff V., Casiglia E. (2001) Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population. The Cardiovascular Study in the Elderly. *European Journal of Epidemiology*, vol. 17, pp. 1097–1104.
  30. Moriarty J. T., Folsom A. R., Iribarren C., Nieto F. J., Rosamond W. D., Forman J. P. (2000) Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Annals of Epidemiology*, vol. 10, no. 3, pp. 136–143.
  31. Feig D. I., Mazzali M., Kang D. H., Nakagawa T., Price K., Kannelis J., Johnson R. J. (2006) Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 17, no. 4, pp. 69–73.
  32. Lehto S., Niskanen L., Rönnemaa T., Laakso M. (1998) Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*, vol. 29, no. 3, pp. 635–639.

33. Forman J. P., Choi H., Curhan G. C. (2009) Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. *Archives of Internal Medicine*, vol. 169, no. 2, pp. 155–162.

34. Lin S. D., Tsai D. H., Hsu S. R. (2006) Association between serum uric acid level and components of the metabolic syndrome. *Journal of the Chinese Medical Association*, vol. 69, no. 11, pp. 512–516.

Рецензент: Ащеулова Т. В., д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету

Стаття надійшла в редакцію 15.10.2015 р.