

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА КСАНТИНОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

М. В. Коломиец, проф. А. В. Бильченко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

В ходе исследования проанализирована роль мочевой кислоты как фактора риска появления сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек по данным большого количества эпидемиологических исследований. В статье приведены данные относительно патогенетических механизмов развития гиперурикемии и ее взаимосвязи с течением этих заболеваний, а также предложены современные методы терапии по снижению уровня мочевой кислоты.

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ КСАНТИНІВ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА СУПУТНЬОЮ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

М. В. Коломієць, проф. А. В. Більченко

У ході дослідження було проведено аналіз ролі сечової кислоти як чинника ризику виникнення серцево-судинних захворювань та смертності серед хворих на хронічну серцеву недостатність та хронічну хворобу нирок за даними великої кількості епідеміологічних досліджень. У статті наведено дані щодо патогенетичних механізмів розвитку гіперурикемії та її взаємозв'язку з перебігом цих захворювань, а також запропоновано сучасні методи терапії зі зниження рівня сечової кислоти.

CORRECTION OF XANTHINES METABOLISM VIOLATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

M. V. Kolomiec, A. V. Bilchenko

In the review the role of uric acid as a risk factor for cardio — vascular disease and mortality in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease according to a large number of epidemiological studies has been analyzed. Data of pathogenetic mechanisms of the development of hyperuricemia and its relationship with the course of these diseases are showed. Also modern methods of urate-lowering therapy are discussed.

Исторически представление о гиперурикемии было связано с ее клиническими проявлениями (подагрой и нефролитиазом). Взаимосвязь подагры с гипертензией, сахарным диабетом (СД), нефропатией и кардиоваскулярными заболеваниями изучалась с конца XIX века, однако не привлекла должного внимания ввиду относительно небольшой распространенности подагры в популяции. Однако уже с середины 1950 — начала 1960 гг. связь мочевой кислоты (МК) с сердечно-сосудистой патологией вновь стала объектом изучения для медиков [9; 19]. С тех пор большое количество современных эпидемиологических и проспективных

исследований доказывает роль гиперурикемии (повышение уровня МК в сыворотке крови более 7 мг/дл, или > 420 мкмоль/л, у мужчин и более 6 мг/дл, или > 360 мкмоль/л, у женщин) как независимого фактора риска появления сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у больных с высоким кардиоваскулярным риском. Эти исследования подтверждают связь гиперурикемии с хроническими болезнями почек, ожирением, артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), острой и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), СД. Кроме того, в последние годы гиперурикемию относят к числу маркеров,

достоверно описывающих нарушения кардиоренальных взаимоотношений.

Распространено мнение, что в последующие 50 лет именно ХСН станет основной кардиологической проблемой, с которой придется столкнуться обществу. Учитывая демографическую тенденцию к возрастанию удельного веса населения старших возрастных групп, вопрос об оказании медицинской помощи больным с ХСН становится все более значимым. Сердечная недостаточность встречается у 1–2 % населения в общей популяции и является причиной 5 % всех обращений за медицинской помощью.

Смертность больных с ХСН достигает 10 %, а в течение 6 лет летальность увеличивается: у мужчин она составляет 80 %, у женщин — 65 %. Годовая смертность больных с тяжелой ХСН превышает 50 %, и даже при мягкой форме составляет более 50 % в течение 5 лет [3]. Установлено, что одним из наиболее мощных предикторов смертности у больных с ХСН является уровень МК в плазме крови [6]. Пациенты с ХСН, у которых определяется уровень МК $\geq 7,4$ мг/дл, имеют более высокий уровень смертности, а также частоту повторной госпитализации в связи с быстрым прогрессированием сердечной недостаточности [21]. При повышении уровня МК более 9,5 мг/дл риск смерти в течение года у больных ХСН возрастает в 7 раз, а при повышении более 800 мкмоль/л — в 18,6 раза. Независимая прогностическая значимость гиперурикемии при ХСН была названа «сопоставимой или даже более сильной, чем роль многих других установленных факторов» [6]. Так, она является более значимым предиктором сердечно-сосудистой смертности, чем фракция выброса левого желудочка, несмотря на то, что уровень МК имеет с ней сильную отрицательную корреляцию и положительную корреляцию — с давлением в легочной артерии [35].

Предполагается, что связь между гиперурикемией и прогрессирующим ухудшением состояния больных с ХСН опосредована развитием оксидативного стресса [7]. МК может обладать как антиоксидантными [22; 42], так и прооксидантными [11; 38] свойствами. Реакция превращения ксантина в МК под действием фермента ксантин-оксидоредуктазы может рассматриваться как один из механизмов антиоксидантной защиты клеток, поскольку образующаяся МК связывает свободнорадикальные

формы кислорода и выступает как неферментативный компонент антиоксидантной системы. Гипоксия индуцирует усиление трансформации ксантин-оксидоредуктазы в ксантин-оксидазу (КО) [8]. Характер катализируемой реакции изменяется, и одновременно с МК начинает образовываться супероксид-анион кислорода, в результате чего дополнительно увеличивается концентрация свободных радикалов. У больных с ХСН причиной гиперурикемии является усиление активности КО, что подтверждается терапевтическим эффектом ингибирования этого фермента у таких пациентов [14]. Нарушение окислительного метаболизма приводит к развитию гипертрофии сердца, фиброзу миокарда, ремоделированию левого желудочка, снижению сократительной способности сердца и прогрессированию сердечной недостаточности.

Несколько проведенных исследований выявили связь МК с системным воспалением [33; 36]. Проникая в гладкомышечные клетки сосудов, МК стимулирует их пролиферацию, высвобождение С-реактивного белка (СРБ) и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) [24; 27]. Кроме того, она оказывает влияние на выработку интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α). В исследовании, проведенном на 6085 участниках в возрасте от 35 до 75 лет, показано, что уровень МК плазмы крови имеет положительную связь с СРБ, ИЛ-6, ФНО- α и отрицательную с ИЛ-1 β [28]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что МК вовлечена в процессы неинфекционного воспаления путем активации высвобождения провоспалительных цитокинов. Такое системное воспаление, в конечном итоге, приводит к развитию провоспалительных и профиброгенных процессов в тканях-мишенях (миокард, сосудистая стенка, почечная ткань), вызывает прогрессирующий атеросклероз сосудов, микроциркуляторные нарушения, дисфункцию эндотелия [5; 30]. Дисфункция эндотелия, ведущую роль в которой играет нарушение метаболизма оксида азота (NO), является неотъемлемой составляющей патогенетического механизма ХСН. В ряде исследований по изучению метаболизма NO при ХСН отмечается, что высокие уровни нитритов-нитратов при тяжелой ХСН определялись одновременно с дефицитом

эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Вероятным объяснением повышенного уровня нитритов-нитратов при ХСН может быть усиленная экспрессия индуцибельной NO-синтазы (iNOS), поскольку при ХСН доказана цитокин-индуцированная продукция iNOS [2]. Избыточное образование NO при ХСН вначале имеет компенсаторное значение, направленное на поддержание тканевой перфузии, затем избыток NO при ХСН приводит к усилению дисфункции эндотелия путем активации апоптоза, подавления eNOS и угнетения сократительной функции миокарда [1].

В ряде ретроспективных исследований установлена связь между течением ХСН и дисфункцией почек (ДП), что сопровождается ухудшением прогноза выживаемости пациентов [12; 18]. ХСН всегда сопровождается дезадаптивными изменениями внутрпочечной гемодинамики: одним из наиболее типичных считают стойкое увеличение почечного сосудистого сопротивления, возникающее за счет спазма преимущественно выносящей (эфферентной) клубочковой артериолы. Ее констрикцию при относительно постоянном диаметре приносящей артериолы обеспечивает ангиотензин II (АТ II) [4]. Повышению продукции АТ II способствует активация выделения ренина, которая опосредована нефротоксическим эффектом тиазидных диуретиков, используемых для лечения больных ХСН. Кроме того, петлевые и тиазидные диуретики способствуют повышению содержания в плазме крови МК [25]. Гиперурикемия сама по себе является «провокатором» подъема АД и развития АГ. Она приводит к стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также к ослаблению активности эндотелиальной NO-синтазы и способности сосудов к вазодилатации, что содействует формированию персистирующей ренальной вазоконстрикции и АГ [16]. Показано, что у пациентов, не принимающих ингибиторы АПФ, происходит усугубление гипертензии и быстрое прогрессирование ДП [41].

Особого внимания заслуживает роль гиперурикемии при хронической болезни почек (ХБП). В популяционном исследовании населения Юго-Восточной Азии показано, что высокий уровень МК в плазме крови независимо связан с увеличением распространенности ХБП [37]. Существует большое количество данных о роли МК как вторичного, если

не основного, фактора риска развития и прогрессирования ХБП [10; 15]. Доказана роль гиперурикемии как независимого фактора риска развития ХБП у лиц старше 40 лет [39]. В исследовании, которое длилось 8,5 года, было установлено, что каждое повышение уровня МК на 1 мг/дл от исходного приводит к росту риска развития ХБП на 10 % [43]. Значение гиперурикемии в прогрессировании ХБП подтверждается также установленной возможностью аллопуринола замедлять этот процесс за счет снижения уровней МК в сыворотке крови [20].

Роль гиперурикемии у больных с сочетанием ХСН и ХБП остается мало изученной до настоящего времени. В одном из исследований показано, что гиперурикемия у пациентов с ХБП связана с увеличением риска смертности вследствие разных причин, в том числе сердечно-сосудистых, но не с развитием почечной недостаточности [29]. В другом — указано, что наличие ХБП уменьшает взаимосвязь МК с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [32]. Ряд исследователей считают гиперурикемию при ХСН «простым отражением» сопутствующей ДП [34]: при снижении скорости клубочковой фильтрации, имеющейся у пациентов с ХБП, уменьшается экскреция МК, а применение диуретиков поддерживает и усугубляет это нарушение. При этом гиперпродукция МК при ХСН играет большую роль, чем нарушение ее выведения [5]. Так, в течение 25 месяцев наблюдения исследовалось влияние гиперурикемии на исходы у больных с ХСН при наличии и без ХБП [17]. В итоге, были получены данные о том, что гиперурикемия оказывает существенное влияние на развитие неблагоприятных исходов у больных с ХСН без ХБП, но не у пациентов с наличием ХБП. Поэтому предполагается, что гиперурикемия может быть предиктором неблагоприятных исходов, если она является маркером повышенной активности ксантин-оксидазы, а не следствием снижения экскреции МК почками.

Из этого можно сделать вывод о необходимости своевременного выявления и адекватного лечения бессимптомной гиперурикемии у больных с ХСН и ХБП с целью предотвращения прогрессирования данной патологии, улучшения качества жизни больных, снижения уровня смертности. На сегодня известны

2 группы препаратов, снижающих уровень МК и устраняющих гиперурикемию: ингибиторы ксантин-оксидазы (аллопуринол) и препараты с урикозурическим эффектом (лосартан, фенофибрат, аторвастатин). Наиболее тщательно изучено влияние на гиперурикемию лосартана. Снижение кардиоваскулярного риска у больных, получавших лосартан, на 29 % было обусловлено снижением уровня МК [23]. Помимо урикозурического действия данный препарат обладает способностью устранять дисфункцию эндотелия, замедлять развитие атеросклероза, эффективно снижать АД, а также оказывает нефропротективный эффект. Доказано, что после лечения лосартаном в течение 6 месяцев наблюдается достоверное снижение уровня МК [31]. При этом риск прогрессирования болезни почек снижается на 6 % с каждым уменьшением уровня МК на 0,5 мг/дл.

Есть данные и о высокой эффективности аллопуринола у больных кардиоваскулярными

заболеваниями и бессимптомной гиперурикемией. В ходе 12-недельного исследования были получены результаты о способности аллопуринола снижать как систолическое, так и диастолическое артериальное давление (у 21 пациента с гиперурикемией) [26]. Отмечен более значимый антигипертензивный эффект аллопуринола, по сравнению с таковым у лосартана [40]. Продемонстрирована способность аллопуринола не только снижать уровень МК плазмы крови у пациентов с ХСН и бессимптомной гиперурикемией, но и улучшать функцию эндотелия и способность сосудов к вазодилатации [13]. Кроме того, как уже указывалось ранее, установлена возможность аллопуринола замедлять прогрессирование ХБП.

Несмотря на полученные данные, необходимы новые проспективные исследования для разработки методов коррекции гиперурикемии и доказательства их эффективности, особенно у лиц с сочетанием ХСН и ХБП.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. *Бабушкина А. В.* L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А. В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. — 2009. — № 6(74). — С. 43–48.
2. *Костокрыз В. Б.* Особенности метаболизма оксида азота у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с имплантированным электрокардиостимулятором: возможности медикаментозной коррекции блокаторами бета-адренорецепторов / В. Б. Костокрыз, Т. В. Туровская // Укр. мед. часопис. — 2010. — № 5 (79). — С. 9–10.
3. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу : аналіт.-стат. посіб. / АМН України ; ННЦ «Ін-т кардіології ім. М. Д. Стражеска». — К., 2010. — С. 31–74.
4. *Мухин Н. А.* Хроническая сердечная недостаточность и поражение почек: перспективы лечения / Н. А. Мухин, В. В. Фомин, С. В. Моисеев // Consilium Medicum. — 2008. — Т. 10, № 9. — С. 5–7.
5. *Пузанова О. Г.* Гиперурикемия и кардиоваскулярный континуум / О. Г. Пузанова, А. И. Таран // Лікарю-практику. — 2009. — № 3(15). — С. 10–15.
6. *Anker S. D.* Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging / S. D. Anker, W. Doehner, M. Rauchhaus [et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 1991–1997.
7. *Bergamini C.* Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure / C. Bergamini, M. Cicoira, A. Rossi, C. Vassanelli // Eur. J. Heart. Fail. — 2009. — Vol. 11, Issue 5.— P. 444–452.
8. *Berry C. E.* Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications / C. E. Berry, J. M. Hare // J. Physiol. — 2004. — Vol. 16 — P. 589–606.
9. *Cannon P. J.* Hyperuricemia in primary and renal hypertension / P. J. Cannon, W. B. Stason, F. E. Demartini [et al.] // N. Engl. J. Med.— 1966. — Vol. 275 (9). — P. 457–464.
10. *Chonchol M.* Relationship of uric acid with progression of kidney disease / M. Chonchol, M. G. Shlipak, R. Katz [et al.] // Am. J. Kidney. Dis. — 2007. — Vol. 50. — P. 239–247.
11. *Corry D. B.* Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system / D. B. Corry, P. Eslami, K. Yamamoto [et al.] // J. Hypertension. — 2008. — Vol. 26. — P. 269–275.
12. *Damman K.* Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis / K. Damman, G. Navis, A. A. Voors [et al.] // J. Card. Fail. — 2007. — Vol. 13. — P. 599–608.

13. *Doehner W.* Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies / W. Doehner, N. Schoene, M. Rauchhaus [et al.] // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 2619–2624.
14. *Doehner W.* Uric acid in CHF: marker or player in a metabolic disease? / W. Doehner, von Haehling S., S. D. Anker // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 115. — P. 156–158.
15. *Feig D. I.* Uric acid — a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? / D. I. Feig // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2009. — Vol. 18 (6). — P. 526–530.
16. *Feig D. I.* Uric Acid and Cardiovascular Risk / D. I. Feig, D. H. Kang, R. J. Johnson // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359 (17). — P. 1811–1821.
17. *Filippatos G. S.* Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data / G. S. Filippatos, M. I. Ahmed, J. D. Gladden [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2011. — Vol. 32 (6). — P. 712–720.
18. *Forman D. E.* Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure / D. E. Forman, J. Butler, Y. Wang [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43. — P. 61–67.
19. *Gertler M. M.* Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease / M. M. Gertler, S. M. Garn, S. A. Levine // *Ann. Intern. Med.* — 1951. — Vol. 34. — P. 1421–1431.
20. *Goicoechea M.* Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk / M. Goicoechea, S. G. de Vinuesa, U. Verdalles [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 5 (8). — P. 1388–1393.
21. *Hamaguchi S.* Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure / S. Hamaguchi, T. Furumoto, M. Tsuchihashi-Makaya [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2011. — Vol. 151 (2). — P. 143–147.
22. *Hink H. U.* Peroxidase properties of extracellular superoxidodismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity / H. U. Hink, N. Santanam, S. Dikalov [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2002. — Vol. 22 (9). — P. 1402–1408.
23. *Hoiegggen A.* The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study / A. Hoiegggen, M. H. Alderman, S. E. Kjeldsen [et al.] // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65. — P. 1041–1049.
24. *Johnson R. J.* A unifying pathway for essential hypertension / R. J. Johnson, B. Rodriguez-Iturbe, D. H. Kang, D. I. Feig [et al.] // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 18 — P. 431–440.
25. *Johnson R. J.* Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? / R. J. Johnson, D. H. Kang, D. Feig [et al.] // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 41, № 6. — P. 1183–1190.
26. *Kanbay M.* Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions / M. Kanbay, A. Ozkara, Y. Selcoki [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* — 2007. — Vol. 39. — P. 1227–1233.
27. *Kanellis J.* Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2 / J. Kanellis, S. Watanabe, J. H. Li [et al.] // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 41. — P. 1287–1293.
28. *Lyngdoh T.* Elevated Serum Uric Acid Is Associated with High Circulating Inflammatory Cytokines in the Population-Based Colaus Study / T. Lyngdoh, P. Marques-Vidal, F. Paccaud [et al.] // *PLoS One.* — 2011. — May; 6 (5): e19901.
29. *Madero M.* Uric Acid and Long-term Outcomes in CKD / M. Madero, M. J. Sarnak, X. Wang [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2009. — Vol. 53 (5). — P. 796–803.
30. *Mercuro G.* Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk / G. Mercuro, C. Vitale, E. Cerquetani [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 94. — P. 932–935.
31. *Miao Y.* Effect of a Reduction in Uric Acid on Renal Outcomes During Losartan Treatment: A Post Hoc Analysis of the Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial / Y. Miao, S. A. Ottenbros, G. D. Laverman [et al.] // *Hypertension.* — 2011. — Vol. 58 (1) — P. 2–7.
32. *Navaneethan S. D.* Associations of serum uric acid with cardiovascular events and mortality in moderate chronic kidney disease / S. D. Navaneethan, S. Beddhu // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2009. — Vol. 24 (4). — P. 1260–1266.

33. *Parish R. C.* Inflammation in chronic heart failure / R. C. Parish, J. D. Evans // *Ann. Pharmacother.* — 2008. — Vol. 42. — P. 1002–1016.
34. *Pascual-Figal D. A.* Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients / D. A. Pascual-Figal, J. A. Hurtado-Martinez, B. Redondo [et al.] // *Eur. J. of Heart Fail.* — 2007. — Vol. 9. — P. 518–524.
35. *Pinelli M.* Serum uric acid levels correlate with left ventricular ejection fraction and systolic pulmonary artery pressure in patients with heart failure / M. Pinelli, M. Bindi, F. P. Filardo [et al.] // *Recenti. Prog. Med.* — 2007. — Vol. 98 (12). — P. 619–623.
36. *Ruggiero C.* Uric acid and inflammatory markers / C. Ruggiero, A. Cherubini, A. Ble [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 1174–1181.
37. *Satirapoj B.* Relationship between serum uric acid levels with chronic kidney disease in a Southeast Asian population / B. Satirapoj, O. Supasyndh // *Nephrology (Carlton)*. — 2010. — Vol. 15 (2). — P. 253–258.
38. *Sautin Y. Y.* Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NAD-PH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress / Y. Y. Sautin, T. Nakagawa, S. Zharikov [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2007. — Vol. 293. — P. 584–596.
39. *Shan Y.* Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in adults over 40 years: a population study from Central China / Y. Shan, Q. Zhang, Z. Liu // *Nephrology (Carlton)* — 2010. — Vol. 15 (3). — P. 354–361.
40. *Soletsky B.* Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial / B. Soletsky, R. J. Johnson // *JAMA*. — 2008. — Vol. 300. — P. 924–932.
41. *Talaat K. M.* The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease / K. M. Talaat, A. R. el-Sheikh // *Am. J. Nephrol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 435–440.
42. *Tan S.* Physiologic levels of uric acid inhibit xanthine oxidase in human plasma / S. Tan, R. Radi, F. Gaudier [et al.] // *Pediatr. Res.* — 1993. — Vol. 34. — P. 303–307.
43. *Weiner D. E.* Uric Acid and Incident Kidney Disease in the Community / D. E. Weiner, H. Tighiouart, E. F. Elsayed [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008 — Vol. 19 (6). — P. 1204–1211.