

ГИПЕРУРИКЕМИЯ КАК ПРЕДИКТОР НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, М. Н. Устинова, А. В. Тумаренко, О. Ю. Свириденко, А. О. Свириденко

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время представляет собой широко распространённое среди взрослого населения заболевание и, являясь компонентом метаболического синдрома (МС), часто ассоциируется с ожирением, инсулинорезистентностью (ИР), сахарным диабетом 2 типа (СД2), сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Многими авторами в научных исследованиях обнаружено, что гиперурикемия (ГУ) может рассматриваться как предиктор неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также других заболеваний, связанных с метаболическим синдромом (МС).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гиперурикемия, метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Стаценко М. Е., Туркина С. В., Устинова М. Н., Тумаренко А. В., Свириденко О. Ю., Свириденко А. О. Гиперурикемия как предиктор неалкогольной жировой болезни печени. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):19-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-19-24.

Контактное лицо: Маргарита Николаевна Устинова, ustinovavolgmed@yandex.ru

HYPERURICEMIA AS A PREDICTOR OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

М. Е. Statsenko, S. V. Turkina, M. N. Ustinova, A. V. Tumarenko, O. Yu. Sviridenko, A. O. Sviridenko

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently a widespread disease among the adult population and, being a component of the metabolic syndrome (MS), is often associated with obesity, insulin resistance (IR), type 2 diabetes mellitus (DM2), cardiovascular diseases (CVD). Many authors in scientific studies have found that hyperuricemia (HU) can be considered as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), as well as other diseases associated with metabolic syndrome (MS).

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, hyperuricemia, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, type 2 diabetes, cardiovascular diseases

For citation: Statsenko M. E., Turkina S. V., Ustinova M. N., Tumarenko A. V., Sviridenko O. Yu., Sviridenko A. O. Hyperuricemia as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):19-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-19-24.

Corresponding author: Margarita N. Ustinova, ustinovavolgmed@yandex.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространённым хроническим заболеванием печени (до 20–30% в общей популяции среди взрослого населения, в западных странах до 46%, а в азиатских странах от 5% до 42%). НАЖБП включает стеатоз, стеатогепатит (НАСГ) с фиброзом или без него, цирроз печени как исход НАСГ, гепатокарциному (ГЦК) и определяется при наличии стеатоза более, чем в 5% гепатоцитов, по результа-

там гистологического исследования или при протонной плотности жировой фракции >5,6% по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии. [1]

Как компонент метаболического синдрома (МС) НАЖБП тесно связана с ожирением, инсулинорезистентностью (ИР), сахарным диабетом 2 типа (СД2), сердечно-сосудистыми заболеваниями, а гиперурикемия (ГУ), когда мочевая кислота (МК) в сыворотке крови >7,0 мг/дл

у мужчин и $>5,7$ мг/дл у женщин, является независимым фактором, определяющим эти заболевания.[2,3]

Ранее многочисленные исследования предполагали, что уровень МК увеличивается при развитии хронических метаболических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания [4,5], СД2 [6] и МС [7, 8, 9].

Взаимосвязь между ГУ и НАЖБП была впервые описана в 2002 г., а затем подтверждена поперечными исследованиями [10–14] и несколькими когортными исследованиями [15–17], в которых установлено, что ГУ является независимым фактором риска для НАЖБП.

В ряде китайских поперечных исследований 2014–2015 гг. была выявлена взаимосвязь между МК и НАЖБП у субъектов, не страдающих ожирением, и подтверждено предположение о том, что высокие уровни МК являются независимым фактором риска развития НАЖБП у лиц, не страдающих ожирением [18,19,20].

Помимо того, что уровни МК повышаются из-за факторов, вызывающих НАЖБП, ГУ сама является доказанной причиной НАЖБП независимо от ожирения или резистентности к инсулину [21].

В ряде исследований 2013–2015 гг. было установлено, что уровни МК в сыворотке крови являются результатом изменений, связанных с обменом липидов и глюкозы [22,23].

В 2018 г. было доказано, что уровни МК коррелируют с началом и прогрессированием НАЖБП [24–34]. Также доказано, что уровень МК в сыворотке крови и распространённость НАЖБП резко возрастают с прогрессированием ожирения. Хотя заболеваемость НАЖБП и ГУ связана с индексом массы тела (ИМТ), до сих пор остается неясно, как влияет МК на заболеваемость НАЖБП, связанную с ИМТ. Снижение массы тела и ИМТ может оказывать значительное влияние на уровень МК, а экскреция уратов почками предполагает, что изменение массы тела играет определенную роль в регуляции уровня МК. Увеличение сывороточной МК может повышать артериальное давление, уровни триглицеридов и инсулина, и это может привести к возникновению НАЖБП [24].

Китайское исследование, включавшее 5638 человек, было направлено на расшифровку биомаркеров и механизмов развития стеатоза при ГУ. Четыре группы субъектов, прошедших скрининг состояния здоровья в 2012–2013 гг., в том числе здоровые субъекты, субъекты с ГУ, субъекты с ГУ в сочетании с НАЖБП (ГУ+НАЖБП) и субъекты с ГУ изначально, а затем с ГУ+НАЖБП через год (ГУ→ГУ+НАЖБП), были набраны и изучены в этом исследовании. Метаболические профили сыворотки всех испытуемых анали-

зировали с помощью жидкостной хроматографии с четырёхкратной времяпролетной масс-спектрометрией. Были сопоставлены метаболические данные субъектов с ГУ и ГУ+НАЖБП, и были предсказаны биомаркеры для прогрессирования от ГУ до ГУ+НАЖБП. Результаты показали, что прогрессирование НАЖБП было связано с нарушениями метаболизма фосфолипазы, деградацией пуриновых нуклеотидов и активацией X-рецепторов печени/ретиновых X-рецепторов, что характеризовалось повышением уровня фосфатидной кислоты, эфира холестерина и снижением уровня инозина. Данные метаболические изменения могут быть ответственны за развитие стеатоза при ГУ. Это исследование определило новую парадигму для лучшего понимания и дальнейшего предотвращения прогрессирования НАЖБП [25].

Несколько исследований 2018–2020 гг. подтвердили предположение о том, что не только более высокий уровень МК исходно, но и увеличение МК с течением времени являются факторами риска развития НАЖБП [26,27].

В завершившемся в 2021 г. китайском проспективном когортном исследовании 16839 лиц при корректировке демографических и сыровороточных характеристик коэффициенты линейной корреляции между ожирением и МК составили 20,26 [95% доверительный интервал (ДИ): 15,74, 24,77], 13,31 (95% ДИ: 6,63, 19,99) и 22,21 (95% ДИ: 16,41, 28,02) в общей популяции, в женской и мужской группах соответственно. Отношение шансов составило 2,49 (95% ДИ: 1,61, 3,87) в общей популяции, 5,71 (95% ДИ: 2,25, 14,45) в женской группе и 1,99 (95% ДИ: 1,15, 3,45) в мужской группе для корреляции между ожирением и возникновением НАЖБП. Медиационный анализ выявил, что МК способствовала 10,03%, 0,58% и 12,54% развития НАЖБП, связанного с ожирением, в общей популяции у женщин и мужчин соответственно.[28]

Некоторыми исследователями обнаружена отрицательная корреляция между возрастом и ГУ у мужчин с НАЖБП, а у женщин ГУ чаще выявлялась в возрасте менопаузы и без значимой корреляции между уровнем МК и возрастом пациентов с НАЖБП. Эстроген может снижать уровень МК, способствуя её выведению, а тестостерон повышает уровень МК в сыворотке крови [29,30].

В итальянском исследовании 2011 г. с биопсией печени ГУ оказалась независимо связана с тяжестью стеатоза, лобулярным воспалением и показателями активности НАЖБП [31]. В 2017 г. выявлено, что ГУ независимо связана с тяжестью неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), потреблением фруктозы с пищей и концентрацией МК в сыворотке, а потребление фруктозы неза-

висимо связано с высокими концентрациями МК в сыворотке [32].

Метаанализ пяти обсервационных исследований с участием 777 пациентов с НАЖБП определил, что пациенты с НАЖБП, у которых была ГУ, имели выраженный НАСГ значительно чаще, чем пациенты без ГУ с объединённым отношением шансов 2,17 (95% доверительный интервал: 1,51–3,12).

Авторы делают вывод, что у пациентов с НАЖБП гиперурикемия связана с более высокой степенью гистологического повреждения печени [33].

В некоторых исследованиях была обнаружена отрицательная корреляция между уровнями МК в сыворотке и стадией фиброза печени при НАЖБП [34,35]. Метаанализ определил, что ГУ не связана с фиброзом у пациентов с НАЖБП [36].

Недавний многофакторный регрессионный анализ показал, что ГУ была связана с тяжестью стеатоза печени и повышением АЛТ, но не с выраженным фиброзом. Ассоциация была дополнительно исследована в различных группах ИМТ. ГУ была связана с более высокими шансами выраженного стеатоза печени и повышенным уровнем АЛТ только у пациентов с НАЖБП с ожирением, но не у пациентов без ожирения. Больные с ГУ имели более высокие шансы фиброза у лиц с ожирением, в сравнении с лицами без ожирения. Кроме того, наблюдалось аддитивное взаимодействие между ГУ и ожирением с вероятностью выраженного стеатоза печени и фиброза [37].

Следовательно, изучение взаимозависимости уровня МК и фиброзом требует дополнительных исследований для уточнения характера взаимосвязи ГУ со стадиями НАЖБП.

Ожирение является установленным фактором риска возникновения и развития НАЖБП. В последнее время ряд исследований показал, что индекс ИМТ является важным фактором в исследованиях МК и метаболических заболеваний. Основываясь на данных двух крупных проспективных когортных исследований, можно сделать заключение, что МК не оказывает причинно-следственного влияния на риск ИБС и АД. Этот вывод не согласуется с предыдущими исследованиями из-за смешанной роли ИМТ [38]. Европейские исследования показывают, что исходный уровень МК независимо определяет возникновение повышенного АД и повышенного уровня глюкозы натощак в группе с избыточной массой тела, но не в группе с нормальной массой тела, а также указывает на то, что ГУ может лечиться по-разному в группе с нормальной массой тела и в группе с избыточной массой тела [39]. Корейское исследование демонстрирует, что уровень МК связан с повышенным риском МС у людей без ожирения, но не у людей с ожирением [40]. Не-

смотря на различие результатов исследований взаимосвязи ИМТ и МС, все эти авторы едины во мнении о том, что важно учитывать статус ожирения для исследования связи между ГУ и тяжестью НАЖБП, особенно при фиброзе печени.

Ещё в исследованиях 2012–2015 гг. было установлено, что стимуляция аденозинмонофосфата (АМФ) дезаминазы способствует накоплению жира и резистентности к инсулину и важным фактором в этом процессе является МК как продукт АМФ дезаминазы [41–45].

Сывороточная МК является конечным продуктом метаболизма пуринов в организме человека и образуется из гипоксантина после двойного ферментативного катализа в печени ксантиноксидазой (КО), активной формы ксантиноксидоредуктазы (КОР).

Фундаментальные и клинические исследования выявили важную роль ГУ и КОР не только при подагре, но и при других заболеваниях. МК является не просто инертным конечным продуктом метаболизма пуринов у человека, но обладает потенциальным антиоксидантным, прооксидантным и провоспалительным действием. Локальные уровни МК зависят от активности КОР, которая достаточно высока в печени, кишечнике, лёгких, почках, сердце, мозге, с самыми высокими уровнями в кишечнике, печени [46,47].

Вариабельность экспрессии КОР у мужчин может быть на 20% выше, чем у женщин. Хотя базальная экспрессия КОР у людей низкая, но гипоксия, ишемия-реперфузия, IL-1, IL-6, а также лечение кортикостероидами могут увеличить окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию.

Установлено, что КОР способствует воспалительной дифференцировке, активации каспазы-1, высвобождению IL-1 β и экспрессии хемокинов в эндотелиальных клетках [48].

Многие авторы выявили, что эндотелиальная дисфункция и воспалительные и окислительные изменения являются важнейшими факторами, принимающими участие в развитии НАЖБП. Установлено, что ГУ увеличивает накопление триглицеридов в клетках печени, что опосредуется внутриклеточным и митохондриальным окислительным стрессом. Окислительный стресс связан с ингибированием аконитазы в цикле Кребса, это приводит к накоплению цитрата и дальнейшему увеличению синтеза жира [45, 10].

Также установлено, что ИР вызывает гиперинсулинемию, приводящую к увеличению реабсорбции уратов в почках за счёт стимуляции уратно-анионного обмена и снижению экскреции МК из клеток почечных канальцев за счёт инсулина, а увеличение МК оказывает провоспалительное действие на адипоциты, стимулирует пролиферацию клеток [49,50].

Учитывая провоспалительный эффект МК, в настоящее время предлагается применять МК и связанные с ней индексы в качестве расширенного спектра лабораторных маркеров МС и НАЖБП. Например, соотношение МК и холестерина ЛПВП рассматривается в качестве нового воспалительного и метаболического маркера, так как он обладает более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с другими критериями МС [51,52].

Доказано, что ГУ выше при МС, обладая большей чувствительностью и специфичностью, чем любые другие критерии МС и НАЖБП [53,54,55,56].

Некоторые авторы полагают, что отношение МК к холестерину ЛПВП может быть предиктором стеатоза печени [55,56].

Кроме того, в 2020 г. было установлено, что индекс МК/креатинин сыворотки крови является надёжным маркером для прогнози-

рования НАЖБП, так как повышенный уровень этого индекса был связан с НАЖБП [57].

Таким образом, проведённые последние многочисленные исследования с разработкой новых индексов позволяют более комплексно оценить значимость ГУ как фактора риска в развитии НАЖБП. По-прежнему недостаточно исследований корреляции между уровнем МК в сыворотке крови, КОР, ИМТ и стадийностью поражения печени при НАЖБП, что требует дополнительных исследований в этом направлении. Выяснение взаимосвязи между ожирением, МК, КОР и НАЖБП остается важным направлением, поскольку ГУ имеет тенденцию к увеличению социального и экономического бремени НАЖБП вместе с другими ассоциированными с МС заболеваниями.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bedogni G, Nobili V, Tiribelli C. Epidemiology of fatty liver: an update. *World J Gastroenterol*. (2014) 20:9050–4. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9050
2. Liu Y, Liu C, Shi X, Lin M, Yan B, Zeng X, et al. Correlations of non-alcoholic fatty liver disease and serum uric acid with subclinical atherosclerosis in obese Chinese adults. *J Diabetes*. (2017) 9:586–95. DOI: 10.1111/1753-0407.12441
3. Li LX, Dong XH, Li MF, Zhang R, Li TT, Shen J, et al. Serum uric acid levels are associated with hypertension and metabolic syndrome but not atherosclerosis in Chinese inpatients with type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2015;33(3):482–90; discussion 490. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000417
4. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. (2016) 213:4–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.110
5. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. (2013) 25:210–6. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32835d951e
6. Ye X, Cao Y, Gao F, Yang Q, Zhang Q, Fu X, et al. Elevated serum uric acid levels are independent risk factors for diabetic foot ulcer in female Chinese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. (2014) 6:42–7. DOI: 10.1111/1753-0407.12079
7. Choi H, Kim HC, Song BM, Park JH, Lee JM, Yoon DL, et al. Serum uric acid concentration and metabolic syndrome among elderly Koreans: the Korean Urban Rural Elderly (KURE) study. *Arch Gerontol Geriatr*. (2016) 64:51–8. DOI: 10.1016/j.archger.2016.01.005
8. Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C, et al. Serum uric acid levels and risk of Metabolic Syndrome: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab*. (2015) 100:4198–207. DOI: 10.1210/jc.2015-2527
9. Richette P, Perez-Ruiz F. Serum uric acid and metabolic risk. *Curr Med Res Opin*. (2013) 29:9–15. DOI: 10.1185/03007995.2013.790801
10. Ryu S, Chang Y, Kim SG, Cho J, Guallar E. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism*. 2011;60(6):860–6. DOI: 10.1016/j.metabol.2010.08.005
11. Cai W, Song JM, Zhang B, Sun YP, Yao H, Zhang YX. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and relationship with serum uric acid level in Uyghur population. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:393628. DOI: 10.1155/2014/393628.
12. Petta S, Camma C, Cabibi D, Di Marco V, Craxi A. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(7):757–66. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04788.
13. Kuo CF, Yu KH, Luo SF, Chiu CT, Ko YS, Hwang JS, et al. Gout and risk of non-alcoholic fatty liver disease. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2010;39(6):466–71. DOI: 10.3109/03009741003742797.
14. Vos MB, Colvin R, Belt P, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Correlation of vitamin E, uric acid, and diet composition with histologic features of pediatric NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):90–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e32818229da1a.
15. Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic Fatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS One*. 2010;5(7):e11578. DOI: 10.1371/journal.pone.0011578.
16. Lee JW, Cho YK, Ryan M, Kim H, Lee SW, Chang E, et al. Serum uric acid as a predictor for the development of nonalcoholic Fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study. *Gut Liver*. 2010;4(3):378–83. DOI: 10.5009/gnl.2010.4.3.378..
17. Xie Y, Wang M, Zhang Y, Zhang S, Tan A, Gao Y, et al. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic Chinese men. *PLoS One*. 2013;8(7):e67152. doi: 10.1371/journal.pone.0067152
18. Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Yang CC, Yeh YH, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(8):745–52. DOI: 10.1097/00004836-200609000-00016.

19. Liu PJ, Ma F, Lou HP, Zhu YN, Chen Y. Relationship between serum uric acid levels and hepatic steatosis in non-obese postmenopausal women. *Climacteric*. 2014;17(6):692–9. DOI: 10.3109/13697137.2014.926323
20. Cho HC. Prevalence and Factors Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Nonobese Korean Population. *Gut Liver*. 2016;10(1):117–25. DOI: 10.5009/gnl14444
21. Nakatsu Y, Seno Y, Kushiya A, Sakoda H, Fujishiro M, Katasako A, et al. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses development of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309(1):G42–51. DOI: 10.1152/ajpgi.00443.2014.
22. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med*. 2016;29:3–8. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.11.026.
23. Gao X, Fan JG. Diagnosis and Management of non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Related Metabolic Disorders: Consensus Statement From the Study Group of Liver and Metabolism, Chinese Society of Endocrinology. *J Diabetes* (2013) 5:406–15. DOI: 10.1111/1753-0407.12056
24. Gu Z, Li D, He H, Wang J, Hu X, Zhang P, et al. Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist-to-Height Ratio for Prediction of Multiple Metabolic Risk Factors in Chinese Elderly Population. *Sci Rep* (2018) 8:385. DOI: 10.1038/s41598-017-18854-1.
25. Tan Y, Liu X, Zhou K, He X, Lu C, He B, et al. The Potential Biomarkers to Identify the Development of Steatosis in Hyperuricemia. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149043. DOI: 10.1371/journal.pone.0149043.
26. Jensen T, Niwa K, Hisatome I, Kanbay M, Andres-Hernando A, Roncal-Jimenez CA, et al. Increased Serum Uric Acid over five years is a Risk Factor for Developing Fatty Liver. *Sci Rep*. 2018;8(1):11735. DOI: 10.1038/s41598-018-30267-2.
27. Di Bonito P, Valerio G, Licenziati MR, Miraglia Del Giudice E, Baroni MG, Morandi A, et al. High uric acid, reduced glomerular filtration rate and non-alcoholic fatty liver in young people with obesity. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(4):461–468. DOI: 10.1007/s40618-019-01130-6.
28. Zhang Q, Ma X, Xing J, Shi H, Yang R, Jiao Y, et al. Serum Uric Acid Is a Mediator of the Association Between Obesity and Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:657856. DOI: 10.3389/fendo.2021.657856.
29. Kurahashi H, Watanabe M, Sugimoto M, Ariyoshi Y, Mahmood S, Araki M, et al. Testosterone replacement elevates the serum uric acid levels in patients with female to male gender identity disorder. *Endocr J*. 2013;60(12):1321–7. DOI: 10.1507/endocrj.ej13-0203.
30. Fukai S, Akishita M, Miyao M, Ishida K, Toba K, Ouchi Y. Age-related changes in plasma androgen levels and their association with cardiovascular risk factors in male Japanese office workers. *Geriatr Gerontol Int*. 2010;10(1):32–9. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2009.00552.x.
31. Petta S, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, Craxi A. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(7):757–66. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04788.x.
32. Mosca A, Nobili V, De Vito R, Crudele A, Scorletti E, Villani A, et al. Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents. *J Hepatol*. 2017;66(5):1031–1036. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.025.
33. Jaruvongvanich V, Ahuja W, Wirunsawanya K, Wijarnpreecha K, Ungprasert P. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(9):1031–1035. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000931.
34. Yoneda M, Thomas E, Sumida Y, Imajo K, Hyogo H, Fujii H, et al. Uric acid levels decrease with fibrosis progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*. 2014;47(12):1138–9. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.04.026.
35. Huang JF, Yeh ML, Yu ML, Huang CF, Dai CY, Hsieh MY, et al. Hyperuricemia Inversely Correlates with Disease Severity in Taiwanese Nonalcoholic Steatohepatitis Patients. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139796. DOI: 10.1371/journal.pone.0139796.
36. Jaruvongvanich V, Ahuja W, Wijarnpreecha K, Ungprasert P. Hyperuricemia is not associated with severity of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(6):694–697. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000865.
37. Zhou M, Yang N, Xing X, Chang D, Li J, Deng J, et al. Obesity interacts with hyperuricemia on the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):43. DOI: 10.1186/s12876-021-01615-w.
38. Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Davey Smith G, Lawlor DA, et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ*. 2013;347:f4262. DOI: 10.1136/bmj.f4262.
39. Norvik JV, Storhaug HM, Yttrhus K, Jenssen TG, Zykova SN, Eriksen BO, et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:85. DOI: 10.1186/s12872-016-0265-8.
40. Yu TY, Jee JH, Bae JC, Jin SM, Baek JH, Lee MK, et al. Serum uric acid: A strong and independent predictor of metabolic syndrome after adjusting for body composition. *Metabolism*. 2016;65(4):432–40. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.11.003.
41. Lanaspas MA, Cicerchi C, Garcia G, Li N, Roncal-Jimenez CA, Rivard CJ, et al. Counteracting roles of AMP deaminase and AMP kinase in the development of fatty liver. *PLoS One*. 2012;7(11):e48801. DOI: 10.1371/journal.pone.0048801.
42. Cicerchi C, Li N, Kratzer J, Garcia G, Roncal-Jimenez CA, Tanabe K, et al. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *FASEB J*. 2014;28(8):3339–50. DOI: 10.1096/fj.13-243634.
43. Lanaspas MA, Epperson LE, Li N, Cicerchi C, Garcia GE, Roncal-Jimenez CA, et al. Opposing activity changes in AMP deaminase and AMP-activated protein kinase in the hibernating ground squirrel. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123509. DOI: 10.1371/journal.pone.0123509.
44. Lanaspas MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, Cicerchi C, Kanbay M, Roncal-Jimenez CA, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem*. 2012;287(48):40732–44. DOI: 10.1074/jbc.M112.399899.
45. Choi YJ, Shin HS, Choi HS, Park JW, Jo I, Oh ES, et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. *Lab Invest*. 2014;94(10):1114–25. DOI: 10.1038/labinvest.2014.98.
46. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev*. 2006;58(1):87–114. DOI: 10.1124/pr.58.1.6.

47. Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, Golia G, Franceschini L, Brighetti G, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2002;143(6):1107-11. DOI: 10.1067/mhj.2002.122122.
48. Gibbins S, Elkins ND, Fitzgerald H, Tiao J, Weyman ME, Shiao G, et al. Xanthine oxidoreductase promotes the inflammatory state of mononuclear phagocytes through effects on chemokine expression, peroxisome proliferator-activated receptor- γ sumoylation, and HIF-1 α . *J Biol Chem*. 2011;286(2):961-75. DOI: 10.1074/jbc.M110.150847.
49. Iu Z, Que S, Zhou L, Zheng S. Dose-response Relationship of Serum Uric Acid with Metabolic Syndrome and Non-alcoholic Fatty Liver Disease Incidence: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Sci Rep*. 2015;5:14325. DOI: 10.1038/srep14325.
50. Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C, et al. Serum Uric Acid Levels and Risk of Metabolic Syndrome: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4198-207. DOI: 10.1210/jc.2015-2527.
51. Kocak MZ, Aktas G, Erkus E, Sincer I, Atak B, Duman T. Serum uric acid to HDL-cholesterol ratio is a strong predictor of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2019;65(1):9-15. DOI: 10.1590/1806-9282.65.1.9.
52. Zhang YN, Wang QQ, Chen YS, Shen C, Xu CF. Association between Serum Uric Acid to HDL-Cholesterol Ratio and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Chinese Adults. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:5953461. DOI: 10.1155/2020/5953461.
53. Calcaterra V, Brambilla P, Maffè GC, Klersy C, Albertini R, Introzzi F, et al. Metabolic syndrome in Turner syndrome and relation between body composition and clinical, genetic, and ultrasonographic characteristics. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(3):159-64. DOI: 10.1089/met.2013.0075.
54. Wang N, Rao JJ, Dong H, Qi JP. [The application of proton magnetic resonance spectroscopy and computerized tomography in evaluating nonalcoholic fatty liver disease]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2008;16(7):528-31. (In Chinese). PMID: 18647533.
55. Krishan S. Correlation between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and dyslipidemia in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(2 Suppl 1):S77-81. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.01.034.
56. Kosekli MA, Kurtkulagii O, Kahveci G, Duman TT, Tel BMA, Bilgin S, et al. The association between serum uric acid to high density lipoprotein-cholesterol ratio and non-alcoholic fatty liver disease: the abund study. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2021;67(4):549-554. DOI: 10.1590/1806-9282.20201005.
57. Seo YB, Han AL. Association of the Serum Uric Acid-to-Creatinine Ratio with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosed by Computed Tomography. *Metab Syndr Relat Disord*. 2021;19(2):70-75. DOI: 10.1089/met.2020.0086.

Информация об авторах

Стаценко Михаил Евгеньевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия. mestatsenko@rambler.ru, ORCID 0000-0002-3306-0312.

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-8844-2465, turkinasv@rambler.ru.

Устинова Маргарита Николаевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0001-7161-038.

Тумаренко Александр Владимирович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-5947-7992, al.volga2017@yandex.ru.

Свириденко Олег Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0003-1564-0599, sviridenko_53@mail.ru.

Свириденко Антон Олегович, ассистент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-1077-5489, sviridenko.antVOKB@yandex.ru.

Information about the authors

Statsenko Mikhail Evgenievich, Dr. Sci. (Med.), prof, professor of internal diseases department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. mestatsenko@rambler.ru, ORCID 0000-0002-3306-0312

Turkina Svetlana Vladimirovna, Dr. Sci. (Med.), professor of internal diseases department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-8844-2465, turkinasv@rambler.ru

Ustinova Margarita Nikolaevna, Cand. Sci. (Med.), associate professor of internal diseases department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ustinovavolgmed@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7161-0381

Tumarenko Alexandr Vladimirovich, Cand. Sci. (Med.), associate professor of internal diseases department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-5947-7992, al.volga2017@yandex.ru

Sviridenko Oleg Yuryevich, Cand. Sci. (Med.), associate professor of internal diseases department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0003-1564-0599, sviridenko_53@mail.ru

Sviridenko Anton Olegovich, assistant of professor of internal diseases department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-1077-5489, sviridenko.antVOKB@yandex.ru

Получено / Received: 12.05.2022

Принято к печати / Accepted: 13.06.2022