

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ЧИТИНСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*Мишко*

*На правах рукописи*

**Мишко Марина Юрьевна**

**НЕКОТОРЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ  
РАЗВИТИЯ ПОДАГРЫ, ТЯЖЕСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

3.1.18. Внутренние болезни

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Н.Н. Кушнарченко

ЧИТА – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ .....  | 4  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....   | 17 |
| 1.1. Значение внешнесредовых и генетических факторов в развитии гиперурикемии и подагры .....                                 | 17 |
| 1.2. Механизмы влияния генетических полиморфизмов на процессы регуляции синтеза и экскреции мочевой кислоты .....             | 21 |
| 1.2.1. Ассоциация мутаций генов фолатного цикла с гиперурикемией и подагрой.....  | 21 |
| 1.2.2. Влияние генов, регулирующих метаболизм пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, на процессы синтеза мочевой кислоты..... | 27 |
| 1.2.3. Роль уратных транспортеров в развитии гиперурикемии и подагры.....   | 32 |
| 1.3. Влияние генетических аспектов на тяжесть течения подагры и резистентность к проводимой гипоурикемической терапии .....   | 39 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....  | 43 |
| 2.1. Общая схема исследования.....  | 43 |
| 2.2. Клиническая характеристика больных подагрой .....  | 46 |
| 2.2.1. Клинические закономерности течения подагры .....   | 46 |
| 2.2.2. Клинико-лабораторные особенности течения подагры у мужчин и женщин .....   | 53 |
| 2.3. Характеристика контрольной группы .....  | 58 |
| 2.4. Методы исследования .....  | 59 |
| 2.4.1. Общее клиническое обследование .....   | 59 |
| 2.4.2. Определение мочевой кислоты .....  | 59 |
| 2.4.3. Определение уровня С-реактивного белка .....   | 60 |
| 2.4.4. Визуально-аналоговая шкала.....  | 60 |
| 2.4.5. Молекулярно-генетические методы исследования .....   | 61 |
| 2.5. Методика анализа результатов исследования.....   | 61 |
| 2.6. Статистическая обработка полученных результатов.....   | 62 |

|   |     |
|---|-----|
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....  | 64  |
| 3.1. Анализ генетической предрасположенности к развитию подагры в популяции<br>Забайкальского края .....  | 64  |
| 3.1.1. Анализ ассоциаций генов-кандидатов, регулирующих фолатный цикл<br>( <i>MTHFR</i> C677T, <i>MTHFR</i> A1298C, <i>MTR</i> A2756G, <i>MTRR</i> A66G), с риском развития<br>подагры..... | 64  |
| 3.1.2 Анализ ассоциаций генов пуринового обмена ( <i>HPRT</i> T396G, <i>HPRT</i> A396T,<br><i>APEX1</i> T444G) с развитием подагры .....  | 69  |
| 3.1.3 Роль полиморфизма гена, кодирующего уратные транспортеры ( <i>ABCG2</i><br>C421A), в развитии подагры .....   | 72  |
| 3.2 Анализ межгенных и ген-средовых взаимодействий, предрасполагающих к<br>развитию подагры в популяции русских, проживающих в Забайкальском<br>крае .....                                  | 78  |
| 3.3. Влияние генетических факторов на особенности клинического течения<br>подагры и генетически детерминированная резистентность к<br>аллопуринолу.....                                     | 101 |
| 3.4. Клинические примеры .....  | 106 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....   | 131 |
| ВЫВОДЫ.....   | 140 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....  | 142 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....  | 143 |
| СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....  | 144 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ НАЗВАНИЙ ГЕНОВ СОГЛАСНО<br>МЕЖДУНАРОДНОЙ НОМЕНКЛАТУРЕ.....  | 145 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....   | 146 |

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность исследования

Распространенность подагры в России и мире в последние десятилетия продолжает расти [28, 44, 46, 74]. Подагра является одним из самых частых заболеваний суставов у лиц старше 40 лет. Заболевают подагрой преимущественно мужчины среднего возраста, пик заболеваемости у мужчин приходится на возраст 40-50 лет, у женщин – 60 лет и старше [28, 87, 104, 159]. Частота подагрического артрита составляет 5–28 случаев на 1000 мужчин и 1–6 случаев на 1000 женщин, а число новых случаев в год, соответственно, 1–3 на 1000 мужчин и 0,2 на 1000 женщин. Соотношение мужчин и женщин составляет в среднем 7:1 [28, 74, 87, 159].

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [8, 13, 29, 22, 40]. Рост заболеваемости подагрой среди лиц молодого и среднего возраста обусловлен большой распространенностью внешнесредовых факторов, ассоциированных с подагрой. Доказано, что неконтролируемый прием диуретиков [70, 95, 104, 134], салицилатов [45], алкоголя [46], продуктов богатых пуринами [107, 131, 157], фруктозой [121] достоверно увеличивает риск развития подагры.

В настоящее время подагра по праву рассматривается с позиций полиморбидной патологии, характеризующейся не только поражением опорно-двигательного аппарата и почек. Установлено, что индекс коморбидности при подагре значительно превышает таковой при других заболеваниях [24, 112]. Данные многочисленных клинических исследований показали высокую распространенность артериальной гипертензии (40-64%), избыточной массы тела

и ожирения, нарушений углеводного и липидного обменов среди больных подагрой [63, 89, 150]. Описаны механизмы влияния гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (ИР) на изменение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови. С другой стороны, ГУ может самостоятельно потенцировать развитие артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и ИР [2, 10, 19, 97, 99, 143].

Учитывая рост заболеваемости подагрой среди лиц молодого и среднего возраста, проблема ранней диагностики и выявление новых предикторов заболевания является предметом интенсивного изучения [69, 83, 110, 147].

Второй, не менее важный, аспект причинно-следственных взаимосвязей этиологии и патогенеза подагры – генетический, изучен меньше всего. В связи с этим, с недавнего времени все больше внимания исследователи уделяют изучению молекулярно-генетических факторов развития подагры, поиску генов предрасположенности и анализу ассоциации их полиморфизмов с риском развития заболевания [42, 69, 81, 82, 110].

Нарушения обмена фолатов, пуринов и пиримидинов – группа генетически обусловленных метаболических расстройств, играющие роль в развитии подагры, недостаточно изучены зарубежными и практически не исследованы отечественными учеными.

Причинами нарушения фолатного цикла являются генетические дефекты ферментов метилентетрагидрофалатредуктазы (*MTHFR*), метионин-синтазы (*MTR*) и метионин-синтазы-редуктазы (*MTRR*), дефицит фолиевой кислоты, витаминов В6 и В12. Нарушение фолатного цикла приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего уровня гомоцистеина в плазме. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим, атерогенным и тромботическим действием, что обуславливает повышенный риск развития ряда патологических процессов, главным образом сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз, инсульт). Достаточно хорошо изученным является участие метаболизма фолатов в биосинтезе пуриновых нуклеотидов, что позволяет предположить о возможной

роли фолатного цикла в патогенезе гиперурикемии и подагры. Следовательно, анализ полиморфизмов в генах фолатного цикла позволяет определить предрасположенность в развитии сердечно-сосудистых осложнений при подагре и дает возможность своевременного принятия мер посредством немедикаментозных и лекарственных воздействий.

Как известно, МК синтезируется в печени, до 70% ее выводится почками, а уровень ее в сыворотке крови определяется балансом между реабсорбцией и секрецией уратов через проксимальные каналцы почек.

Гиперпродукция МК может быть вызвана дефицитом гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (ГГФТ, HPRT), контролирующейся генами, локализованными в X-хромосоме. Полный дефицит ГГФТ приводит к синдрому Леша–Найхена, возникающему исключительно у мальчиков и характеризующемуся ранним и особенно тяжелым течением подагры [25, 151, 153, 154].

Одной из ведущих причин развития ГУ является сниженная экскреция уратов. Регулируют процессы секреции и реабсорбции МК ряд генов, кодирующие уратные транспортеры, их всего шесть. Полиморфизмы данных генов ассоциированы с нарушением выведения МК почками и приводят к повышению уровня МК в сыворотке крови.

Важная роль в развитии подагры принадлежит гену *ABCG2*, локализованному на 4q22 хромосоме и кодирующему белок, ответственный за резистентность к раку молочной железы. Доказано, что одновременно данный белок является также транспортером уратов, дериватов пуринов и ряда ксенобиотиков.

Согласно рекомендациям, утвержденным Американской Коллегией Ревматологов и Европейской Антиревматической Лиги (ACR/EULAR, 2015) препаратом первой линии лечения подагры в настоящее время до сих пор остается ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол, под действием которой аллопуринол превращается в оксипуринол, неокисляемый аналог ксантина [12, 155]. Dehghan A. и соавт., 2008, установлено, что менее половины пациентов, принимающих

аллопуринол в максимальной дозе (300 мг), достигают рекомендованного уровня МК (менее 6 мг/дл или 360 мкмоль/л), и лишь 21% больных достигают оптимальных значений [59]. Причиной данному факту может быть наличие у ряда пациентов резистентности к аллопуринолу.

В полногеномном ассоциативном исследовании, 2015 (GWASs – genome-wide association study) выявлен предиктор эффективности препарата – полиморфизм *ABCG2*, детерминирующий его индивидуальную фармакокинетику. Это исследование является основой для разработки алгоритма персонализации выбора режима дозирования аллопуринола у пациентов с подагрой, что повысит эффективность и безопасность фармакотерапии.

Ученые из Калифорнийского университета доказали, что однонуклеотидный полиморфизм (SNP) гена *ABCG2* определяет эффективность лечения аллопуринолом у пациентов с подагрой [41, 42, 82]. На выборке 2027 белых американцев неиспанского происхождения авторы проанализировали связанное с применением аллопуринола снижение уровня МК в плазме крови у носителей полиморфизмов гена *ABCG2* C421A. Ген *ABCG2* C421A, кодирующий белок, ответственный за резистентность к раку молочной железы (Breast Cancer Resistance Protein - BCRP), также ассоциирован со снижением уровня МК в плазме крови, а минорный аллель (A) полиморфного локуса гена *ABCG2* C421A rs2231142 был связан с пониженным уровнем ответа на аллопуринол. Анализ изотопного захвата в клетках показал, что BCRP транспортирует аллопуринол, а генетические варианты *ABCG2* влияют на этот транспорт. Полученные результаты свидетельствовали о том, что ген *ABCG2* является ключевым детерминантом ответа на аллопуринол [41, 42, 65, 81, 82, 83, 120]. В этой связи представляет значительный интерес изучение генетического полиморфизма *ABCG2* у пациентов, страдающих подагрой.

В последние годы объектом пристального изучения являются кардио- и нефропротективные эффекты аллопуринола у больных сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца [11, 18, 35]. В рекомендациях ESC (2013) аллопуринол указан как препарат, обладающий антиангинальными

свойствами и повышающий толерантность к физической нагрузке [75]. Синютина Е.А. и соавт., 2012, показали, что назначение аллопуринола пациентам с II-IV функциональным классом сердечной недостаточности по NYHA, систолической дисфункцией и ГУ (симптомной и бессимптомной) приводит к снижению уровня МК, креатинина, мозгового натрийуретического пептида, увеличению скорости клубочковой фильтрации и повышению фракции выброса левого желудочка [3]. В группе с бессимптомной ГУ дополнительно наблюдалось улучшение показателей липидного профиля, а у пациентов с подагрой уменьшались не только клинические проявления артрита, но и степень выраженности сердечной недостаточности [3]. В связи с этим изучение генетических маркеров эффективности аллопуринола является достаточно перспективным направлением.

#### Степень разработанности темы исследования

В последние десятилетия ведется активный поиск генов-кандидатов, ассоциированных с развитием ГУ и подагры, изучается влияние генетических факторов на регуляцию синтеза и экскреции МК [69, 110].

Доказана связь полиморфизма С677Т гена *MTHFR* в развитии ГУ в группе пожилых пациентов мужского пола у представителей азиатских популяций [141, 145, 146]. Данных о взаимосвязи мутаций других генов, регулирующих метаболизм фолатов (*MTR* и *MTRR*) с уровнем МК в литературе нет. Подобных исследований на выборках европейской, русской популяции не проводилось.

Одна их наибольших ассоциаций с развитием подагры принадлежит гену *ABCG2* АТФ-связывающего кассетного транспортера, который кодирует белок, ответственный за резистентность к раку молочной железы (BCRP) и одновременно является транспортером пуринов, уратов, ряда ксенобиотиков, в том числе аллопуринола [41, 81, 120].

Данных по анализу межгенных и ген-средовых взаимодействий генов-кандидатов, ассоциированных с развитием подагры, нами найдено не было, что указывает на возможности продолжения исследований в данном направлении.



В настоящее время установлено, что немаловажную роль в фармакодинамике аллопуринола играют генетические факторы [42, 82]. Лocus C421A гена *ABCG2* в полногеномном ассоциативном исследовании детерминирован как маркер эффективности аллопуринола посредством влияния на фармакокинетику препарата. По данным работ Wen C.C. и соавт., 2015, ни один из известных на настоящий момент транспортеров МК не связан с ответом на аллопуринол, предполагая ключевую роль данного гена в транспорте препарата [42, 82].

Исследование генетической эффективности аллопуринола позволит оптимизировать режим и схемы урикозурической терапии у пациентов с подагрой.

Рядом исследователей доказано влияние SNP некоторых генов на обмен МК и развитие подагры в популяции японцев [71], американской [152] и чешской популяциях [113], популяции корейцев [144]. Однако в нашей стране влияние генетического полиморфизма на развитие ГУ и подагры, а также влияние генетических маркеров на эффективность уратснижающей терапии практически не изучено.

Таким образом, проведение комплексного исследования по изучению роли генетических факторов в развитии нарушений обмена МК и подагры, а также генетической эффективности аллопуринола для оптимизации схем урикозурической терапии у пациентов с подагрой является актуальным.

### Цель исследования

Изучить роль некоторых полиморфизмов генов фолатного и пуринового обменов, гена уратных транспортеров в развитии подагры, их взаимосвязь с тяжестью клинического течения заболевания и эффективностью уратснижающей терапии.

## Задачи исследования

1. Выявить ассоциацию полиморфизмов генов фолатного (*MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G), пуринового (*HPRT* T396G, *HPRT* A239T, *APEXI* T444G) обменов и гена, кодирующего уратные транспортеры (*ABCG2* C421A rs2231142), с риском развития подагры.
2. Оценить влияние полиморфизмов изучаемых генов на особенности клинического течения подагры.
3. Определить клиническую эффективность аллопуринола среди носителей полиморфного локуса C421A rs2231142 гена *ABCG2*.
4. Установить комбинации генов-кандидатов, предрасполагающие к развитию заболевания, и оценить вклад сочетанного действия изученных генов, ген-средовых факторов на риск развития и тяжесть течения подагры.

## Научная новизна

Впервые исследован полиморфизм генов фолатного (*MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G) и пуринового (*HPRT* T396G, *HPRT* A239T, *APEXI* T444G) обменов, а также гена, кодирующего уратные транспортеры и ассоциированного с транспортом аллопуринола (*ABCG2* C421A rs2231142) у больных подагрой в популяции жителей Забайкальского края. Впервые установлено влияние полиморфизма вышеуказанных генов на риск развития и тяжесть клинического течения подагры.

В работе впервые показана рискованная значимость в формировании предрасположенности к развитию заболевания генов *MTR* A2756G и *APEXI* T444G. Доказана роль полиморфизма гена *MTHFR* C677T и *ABCG2* C421A в развитии подагры в популяции жителей Забайкальского края. Одновременно с этим выявлены аллели и генотипы изученных полиморфизмов, обладающие протективным действием в отношении подагры [16, 31].

В исследовании впервые показано, что тяжесть течения подагры может быть обусловлена влиянием генетических факторов. Носители полиморфизмов локуса C421A rs2231142 *ABCG2* характеризовались более тяжелым клиническим течением заболевания, высоким уровнем мочевой кислоты сыворотки крови и более высокой частотой формирования тофусов, а также нарушениями липидного обмена [31].

Впервые получены модели межгенных взаимодействий, позволяющие прогнозировать риск развития подагры [21]. Проанализирован сочетанный вклад генетических и внешнесредовых факторов в формировании предрасположенности к развитию заболевания – выявлены ген-генные модели, ассоциированные с риском развития подагры у пациентов с ожирением.

Доказано, что носительство полиморфного локуса C421A rs2231142 гена *ABCG2* представителями русской этнической принадлежности в популяции Забайкальского края является генетическим предиктором резистентности к лечению аллопуринолом [31].

#### Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования позволяют установить вероятность развития и особенности клинического течения подагры у носителей полиморфных локусов генов фолатного и пуринового обмена, гена уратных транспортеров в популяции жителей Забайкальского края.

Выявлены модели межгенных взаимодействий, позволяющие с высокой вероятностью прогнозировать риск развития подагры, а также сочетания генотипов, обладающие протективным действием в отношении развития заболевания.

Сведения о носительстве SNP изученных генов могут быть использованы для ранней диагностики подагры и изучения предрасположенности к ее развитию, что позволит разработать методы профилактики заболевания, обосновать необходимость назначения уратснижающей терапии пациентам с бессимптомной

гиперурикемией, являющихся носителями изученных полиморфных локусов, особенно в сочетании с внешнесредовыми факторами, и имеющих высокий риск развития подагры.

В исследовании показана резистентность к терапии аллопуринолом у носителей минорного аллеля полиморфизма C421A rs2231142 гена *ABCG2*, что может быть использовано для индивидуализации программы уратснижающей терапии у больных с рефрактерной к стандартной терапии аллопуринолом подагрой. Коррекция терапии приведет к улучшению клинического течения заболевания, качества жизни больных, являющихся носителями минорного аллеля SNP гена *ABCG2* C421A, снизит вероятность развития и прогрессирования коморбидных с гиперурикемией и подагрой состояний.

#### Методология и методы исследования

Проведено комплексное одномоментное исследование 80 пациентов с подагрой. При выполнении работы использовались клинические, лабораторные, генетические, инструментальные и статистические методы исследования. Объектом исследования явились пациенты с подагрой. Группа контроля представлена здоровыми респондентами. Предмет исследования – клинические, генетические, лабораторные и инструментальные характеристики пациентов с подагрой, позволяющие определить особенности течения заболевания, оценить клиническую эффективность уратснижающей терапии, установить роль генетических предикторов в развитии подагры, а также их влияние на тяжесть течения подагры и резистентность к аллопуринолу.

Протокол исследования подтвержден локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 74 от 06.11.2015 г.).

## Внедрение результатов в практику

Результаты завершеного исследования, посвященного изучению влияния генетических маркеров на развитие и особенности клинического течения подагры, внедрены в учебный процесс кафедр внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, в лечебно-диагностическую практику терапевтического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита».

### Основные положения, выносимые на защиту

1. С развитием подагры ассоциированы полиморфизмы генов фолатного (*MTHFR* C677T, *MTR* A2756G) и пуринового (*APEX1* T444G) обменов, гена уратных транспортеров (*ABCG2* C421A).

2. Полиморфизм гена *ABCG2* C421A ассоциирован с тяжестью клинического течения подагры. Носители минорного аллеля гена *ABCG2* C421A отличаются хроническим течением подагры с большей частотой формирования тофусов, более высоким уровнем мочевой кислоты сыворотки крови, нарушениями липидного обмена. Полиморфизм гена *MTHFR* C677T детерминирует степень выраженности гиперурикемии.

3. Низкая клиническая эффективность аллопуринола у больных подагрой определена носительством аллеля A SNP гена *ABCG2* C421A.

4. Комбинации полиморфизмов генов фолатного, пуринового обменов, уратных транспортеров увеличивают вероятность развития подагры, в том числе у лиц с ожирением.

## Степень достоверности и апробация работы

Степень разработанности темы определяется достаточной выборкой участников исследования, оптимальным количеством современных методов исследования и подтверждается методами обработки материала – пакетом статистических программ Statistica 10,0 (StatSoft), on-line программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях "случай–контроль"», с расчетом показателя отношения шансов для оценки ассоциации аллелей и генотипов с развитием подагры. Для проведения кластерного анализа и определения наиболее оптимальных моделей межгенных взаимодействий, повышающих риск развития подагры, применялись программы редукции мультифакторных пространств (MDR) и ее модифицированная версия (GMDR).

Основные результаты исследования представлены на XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2017), XVI межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Чита, 2017), Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2018), XIII и XIV Национальных конгрессах терапевтов (с международным участием) в рамках конкурса молодых терапевтов (Москва, 2018, 2019), VII Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2019), VII, VIII, IX съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2019, 2020, 2021), Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019; Казань, 2020; Санкт-Петербург, 2021).

## Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Областью исследования научной работы является изучение молекулярно-генетических звеньев патогенеза и предикторов развития подагры, а также их влияние на особенности клинического течения заболевания и эффективность уростнижающей терапии аллопуринолом (содержание пунктов 1, 2, 3, 4 Паспорта

специальности 3.1.18 – внутренние болезни). Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 3.1.18 – внутренние болезни.

### Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в участии во всех этапах исследования: разработке идеи и дизайна, формировании цели и задач исследования, наборе клинического материала, ведении больных, отборе пациентов для включения в исследование с учетом клинико-anamnestических особенностей заболевания, заполнении медицинской документации, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по исследуемой проблеме, написании всех глав диссертации, формулировке основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Подробно проведена статистическая обработка данных, анализ межгенных и ген-средовых взаимодействий с использованием программы редукции мультифакторных пространств (MDR) и ее модифицированной версии (GMDR), с интерпретацией и обобщением полученных результатов. По результатам исследования выполнены основные публикации по теме диссертационной работы, оформлена рукопись. Автор самостоятельно готовила материал для научных публикаций, устных и постерных докладов.

### Публикации

По материалам диссертации опубликовано 13 работ, из них 4 научных статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в т.ч. 1 статья в журнале, входящем в международную базу цитирования SCOPUS; 9 тезисов в сборниках краевых, российских, международных научных конференций, съездов и конгрессов.

## Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций. Диссертация содержит 29 таблиц и 23 рисунка. Библиографический указатель включает 159 источников (40 отечественных и 119 иностранных).



## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Значение внешнесредовых и генетических факторов в развитии гиперурикемии и подагры

Первое упоминание о подагре принадлежит Гиппократу, который характеризовал данный недуг как «нога в капкане» (от греческих слов *pois* – нога и *agra* – захват, охота). В своих знаменитых трактатах он выявил взаимосвязь между привычкой «чрезмерно есть», описал влияние сезонных и наследственных факторов на развитие подагры: «Евнух никогда не болеет подагрой и никогда не лысеет... У мужчины не бывает подагры до половой зрелости... У женщин не бывает подагры до менопаузы» [27].

В процессе филогенеза приматов произошла спонтанная мутация гена уриказы и конечным катаболитом пуринов стала МК. При этом нефроны почек продолжали реабсорбировать МК в проксимальных канальцах, возвращая ураты через базолатеральную мембрану в тубулоинтерстициальное пространство и далее в межклеточную среду и плазму крови, формируя ретенционную ГУ [38].

Подагра является наиболее частой причиной воспалительного артрита у мужчин старше 30 лет, на долю которой приходится от 0,1% до 1,7% общей заболеваемости в России и мире [5, 44]. Распространенность и заболеваемость подагрой в мире и в настоящее время продолжает расти, причем не только в странах с высоким социально-экономическим уровнем жизни, но и в регионах, в которых подагра считалась достаточно редким заболеванием [44, 104]. В странах Европы подагра встречается у 0,9%–2,5% населения, в США – у 4%, а ГУ выявляется у 20% населения. Низкая частота заболеваемости подагрой в Российской Федерации (0,3%) вероятно связана с низкой диагностикой заболевания [5, 155]. В связи с этим, изучение особенностей этиологии и клинико-

патогенетических закономерностей заболевания и в настоящее время является предметом многочисленных научных изысканий современной медицины.

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с ГУ, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [23, 24, 40].

Whole V. и соавт. (2010) в своем исследовании выявили наиболее значимые факторы риска развития подагры, основываясь на данных проведенного Framingham Heart Study. Проанализированы данные 2476 женщин и 1951 мужчины, участвовавших в данном исследовании, на момент начала которого средний возраст мужчин составил 46 лет, женщин – 47 лет. У всех респондентов отсутствовали симптомы подагры. Средний уровень МК сыворотки крови у мужчин составил 5,1 мг/дл, у женщин – 4,0 мг/дл. При проведении анализа учитывались исходный уровень МК и наличие факторов риска, способствующих возникновению подагры: возраст, индекс массы тела, употребление алкоголя, наличие артериальной гипертензии, прием ряда лекарственных средств (диуретиков, препаратов заместительной гормональной терапии (ЗГТ), уровень сахара крови, уровень холестерина крови, менопаузальный статус. За 52-летний период (1950-2002) подагра была диагностирована у 200 мужчин и 104 женщин. В пересчете на 1 тыс. человеко-лет заболеваемость составила 1,4 у женщин и 4 у мужчин. Наиболее значимыми факторами риска развития подагры у женщин являлись возраст, ожирение, употребление алкоголя, прием диуретиков и артериальная гипертензия. Относительный риск развития подагры у женщин в постменопаузальный период составил 4,18, тогда как у женщин, принимающих ЗГТ – 0,24 [73].

Пациента с подагрой нельзя рассматривать изолированно от других обменных нарушений и заболеваний. Индекс коморбидности при подагре намного выше, чем при других заболеваниях. По данным Насоновой В.А. и соавт. (2007) [24], J.Vazquez-Mellado и соавт. (2004) [112], частота МС,

диагностированного на основании критериев NCEP/АТР III, при подагре оказалась очень высокой – 68% и 82% соответственно.

Согласно многофакторному анализу, проведенному Choi и соавт. (2005) выявлена ассоциация между индексом массы тела (ИМТ) и риском развития подагры – ИМТ менее 21 кг/м<sup>2</sup>, RR=0,85; ИМТ 21-22,9 кг/м<sup>2</sup>, RR=1,00; ИМТ 23-24,9 кг/м<sup>2</sup>, RR=1,31; ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>, RR = 1,95; ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>, RR=2,33; ИМТ ≥35 кг/м<sup>2</sup>, RR=2,97 [126]. Снижение массы тела, наоборот, снижает риск развития подагры (потеря веса ≥4,5 кг, RR=0,61, 95%CI=0,40-0,92). Фрамингемское исследование также идентифицировало ожирение как фактор риска развития подагры [73]. Риск заболевания подагрой был в 2,74 раза выше (95%CI=1,65-4,58) у женщин и в 2,9 раза выше у мужчин (95%CI=1,89-4,44), страдающих ожирением (ИМТ≥30 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с респондентами, имеющими ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>.

Другим ведущим фактором риска ГУ и подагры является АГ. В 9-летнем проспективном исследовании наличие АГ, независимо от других факторов, ассоциировалось с двукратным увеличением риска заболеваемости подагрой (RR=2,0; 95%CI=1,54-2,61) [96]. С другой стороны, ГУ и подагра относятся к числу факторов, влияющих на риск развития нарушений углеводного обмена, ИР и ожирения, АГ, МС [43, 98]. Частота МС коррелирует с сывороточным уровнем МК. Choi и соавт., 2008 [85] в проспективном 6-летнем исследовании 11351 мужчины с высоким сердечно-сосудистым риском выявили повышение риска развития СД 2-го типа при наличии подагры. После коррекции по возрасту, ИМТ, курению, наследственной предрасположенности по СД 2-го типа, приему алкоголя, диетическим факторам и наличию индивидуальных компонентов МС относительный риск развития СД 2-го типа составил 1,34 (95%CI=1,09-1,64) в сравнении с популяцией.

Вторичная подагра является следствием других заболеваний, применения некоторых лекарственных препаратов и многих других причин. Наиболее значимый вклад в развитие вторичной подагры вносит прием диуретиков [70, 95, 134]. Однако значение этого фактора часто достаточно трудно

оценить, ввиду влияния заболеваний, потребовавших назначения диуретиков (АГ, хроническая болезнь почек и сердечная недостаточность), которые также могут предрасполагать к развитию ГУ и подагры.

Достаточно часто подагра развивается у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или после трансплантации почек. Ретроспективное исследование, включающее 259209 пациентов, зарегистрированных в Renal Data System США, выявило, что заболеваемость подагрой в течение первого года диализа составила 5,4%, а в течение следующих 5 лет возросла до 15,4% [44, 58].

Анализ данных международной базы данных первичной медицинской документации Великобритании Clinical Practice Research Datalink (CPRD) позволил установить, что дебют подагры был ассоциирован как с трансплантацией почек (OR=25,13, 95%CI=12,97-48,68), так и приемом циклоспорина (OR=7,93, 95%CI=5,97-10,54), хотя риск заболевания имел прямую корреляцию с возрастом и полом [44, 87].

Как уже было отмечено ранее, среди причин заболевания большое значение отводится не только внешним, но и внутренним, в т.ч. генетическим факторам. В этой связи особую актуальность приобретает изучение роли генетических факторов в понимании патогенеза ГУ и подагры. В литературе представлены доказательства влияния генетических аспектов в регуляции синтеза и экскреции МК в эксперименте и клинике [69, 110].

Нарушения обмена фолатов, пуринов и пиримидинов – группа генетически обусловленных нарушений метаболизма, приводящих к повышенному синтезу МК и играющих роль в развитии подагры, практически не изучены отечественными исследователями.

Гиперпродукция МК вызвана дефицитом гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы. ГГФТ контролируется генами, локализованными в X-хромосоме. Этим объясняется тот факт, что подагрой заболевают почти исключительно лица мужского пола. Полный дефицит ГГФТ приводит к синдрому Леша–Найхена, характеризующемуся ранним и особенно тяжелым течением подагры [1, 25].

В полногеномном ассоциативном исследовании, 2015 (GWASs – genome-wide association study) были определены 6 уратных транспортеров, которые влияют на уровень МК сыворотки крови, регулируя процессы реабсорбции и экскреции уратов [41, 69]. Одним из наиболее изученных является ген *ABCG2* АТФ-связывающего кассетного транспортера, локализованный в локусе MIM138900 на 4q22 хромосоме, кодирующий белок, ответственный за резистентность к раку молочной железы (Breast Cancer Resistance Protein - BCRP). BCRP одновременно является транспортером уратов и различных дериватов пуринов, ксенобиотиков, порфиринов, предупреждая их аккумуляцию в эритроцитах, а также по данным ряда исследователей ассоциирован с транспортом аллопуринола и ответом на него [42, 82]. Выявление молекулярно-генетических предикторов развития подагры, а также оценка вклада сочетанного действия данных генов откроет новые возможности в понимании механизмов патогенеза заболевания, улучшит качество жизни больных, позволит снизить риск развития подагры и решит спорный до настоящего времени вопрос о назначении уратснижающей терапии пациентам с бессимптомной гиперурикемией.

## 1.2. Механизмы влияния генетических полиморфизмов на процессы регуляции синтеза и экскреции мочевой кислоты

### 1.2.1. Ассоциация мутаций генов фолатного цикла с гиперурикемией и подагрой

Фолатный цикл представляет собой сложный каскадный процесс, контролируемый ферментами, использующими в качестве коферментов производные фолиевой кислоты. В этом цикле происходит перенос метильных групп и осуществляется метаболизм гомоцистеина [31, 77, 92]. Метаболизм фолатов – важное звено первичного метаболизма клетки. Обмен фолатов является поставщиком одноуглеродных фрагментов для таких жизненно важных клеточных процессов, как регенерация метионина, биосинтез пуриновых

нуклеотидов и превращение уридинмонофосфата в тимидилат, метилирование ДНК и РНК. Одноуглеродные остатки, поступающие в обмен фолатов, образуются при катаболизме некоторых аминокислот и при катаболизме холина [77].

Дефицит фолиевой кислоты приводит к различным нарушениям в организме. Нарушения функции метаболизирующих гомоцистеин-ферментов (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*) приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего уровня гомоцистеина в плазме [77]. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим, атерогенным и тромбофилическим действием, что обуславливает повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз, инсульт), патологии системы гемостаза, осложнений беременности (фетоплацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, поздний гестоз), эктопии хрусталика, остеопороза, ревматоидного артрита [93, 108, 122, 158].

Изменения метаболизма фолиевой кислоты приводят к нарушениям в системах синтеза нуклеотидов, репарации и метилирования ДНК, вызывают дестабилизацию генома и нарушение хромосомной сегрегации [122], что может быть причиной развития ряда онкологических заболеваний (колоректальная аденома, рак молочной железы и яичников) и дефектов развития плода (незаращение нервной трубки, анэнцефалия, деформации лицевого скелета), а также приводить к нарушениям метаболизма пуринов и развитию подагры [92, 102, 108, 117, 122, 133]. Доказанным является факт усиления побочных эффектов у больных онкопатологией, имеющих полиморфизмы генов фолатного цикла, при проведении химиотерапии [122, 127].

За последние десятилетия открыты важные генетические маркеры, регулирующие метаболизм фолатов, установлены сложные взаимодействия между изменениями в структуре гена и вариантами клинических проявлений этих изменений.

Причинами нарушений фолатного цикла являются генетические дефекты основных ферментов фолатного цикла – метилентетрагидрофалатредуктазы (*MTHFR*), метионин-синтазы (*MTR*) и метионин-синтазы-редуктазы (*MTRR*), дефицит фолиевой кислоты, дефицит витаминов В6 и В12 [77].

Ведущим звеном метаболизма фолатов является синтез метионина из гомоцистеина. Это достигается в процессе восстановления 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата, несущего метильную группу, которая необходима для превращения гомоцистеина в метионин. Восстановление фолатов происходит при участии фермента *MTHFR*. Метильная группа переносится на В12, который затем отдает ее гомоцистеину, образуя метионин с помощью фермента *MTR*. Метионин-синтаза обеспечивает преобразование гомоцистеина в метионин посредством реакции, в которой метилкобаламин выступает в роли промежуточного переносчика метильной группы. При этом происходит окисление кобаламина, и фермент *MTR* переходит в неактивное состояние. Для поддержания активности фермента необходимо восстановительное метилирование с помощью фермента *MTRR*. Донором метильной группы является активированная форма метионина – S-аденозилметионин, которая используется также для метилирования других соединений: ДНК, РНК, белков и фосфолипидов. Существуют также еще два пути реметилирования гомоцистеина: в печени – при участии бетаина в качестве донора метильной группы и фермента гомоцистеинметилтрансферазы, а также путем превращения в цистеин через промежуточный продукт цистатион при участии фермента цистатион-бета-синтетазы, коферментом которой является витамин В6 [32].

Анализ полиморфизмов в генах фолатного цикла может позволить определить предрасположенность в развитии подагры и сердечно-сосудистых осложнений у больных подагрой, а также получить возможность своевременного принятия мер посредством назначения корректирующей терапии.

Ключевым ферментом фолатного цикла, регулирующим метаболизм реметилирования гомоцистеина, является *MTHFR*.

Изучение *MTHFR* началось в 1970-е годы, когда С. Kutzbach и E.L. Stokstad выделили этот фермент. Исследования выявили связь наследственного дефицита указанного фермента с нарушениями обмена гомоцистеина. Примерно в те же годы было показано, что повышение уровня гомоцистеина является независимым фактором риска развития сосудистых осложнений. В настоящее время в гене *MTHFR* выявлено 9 мутаций [108]. Ген *MTHFR* у человека расположен на коротком плече первой хромосомы (1p36.3). Длина всего кодирующего региона составляет около 1980 п.н. с расчетной молекулярной массой продукта 74,6 кДа. Он состоит из 11 экзонов длиной от 102 до 432 п.н. и интронов длиной от 250 до 1500 п.н., за исключением одного интрона длиной 4200 п.н. В литературе описано два варианта гена *MTHFR*. Наиболее изученным является вариант, в котором цитозин (С) в позиции 677, относящейся к 4-му экзону, заменен на тимидин (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина в сайте связывания фолата. Такой полиморфизм *MTHFR* обозначается как мутация С677Т [108]. У лиц, гомозиготных по указанному варианту (генотип Т/Т), фермент *MTHFR* проявляет чувствительность к температуре (термолабильность) и теряет свою активность примерно на 65%. Вариант Т связан с четырьмя группами заболеваний: сердечно-сосудистая патология, дефекты развития плода, колоректальная аденома и рак молочной железы и яичников. У носителей этого генотипа высок риск развития побочных эффектов при приеме некоторых химиотерапевтических препаратов, например, метотрексата. Неблагоприятное воздействие варианта Т полиморфизма сильно зависит от внешних факторов – низкого содержания фолатов в пище, курения, приема алкоголя. Частота встречаемости генотипов данного полиморфизма в популяции: Т/Т - 10-16%, С/Т - 56%. Преобладающий генотип в популяциях (С/Т) [114, 132]. Другим вариантом полиморфизма гена *MTHFR* является замена нуклеотида аденина (А) на цитозин (С) в позиции 1298. Это приводит к замене остатка глутамина на остаток аланина в регуляторном домене фермента, что сопровождается небольшим снижением его активности. У лиц, гомозиготных по мутации А1298С, отмечается снижение активности *MTHFR* примерно до 60% от нормы. Предполагается, что снижение



активности фермента связано с изменением его регуляции ингибитором S-аденозилметионином [108, 158]. Это снижение обычно не сопровождается изменением уровня гомоцистеина в плазме крови, однако сочетание мутантного аллеля с аллелем 677Т приводит к уменьшению уровня фолиевой кислоты. При этом риск дефектов развития нервной трубки повышается в 2 раза. Жизнеспособность плодов, имеющих одновременно обе мутации, также снижена. Частота встречаемости данного варианта полиморфизма в популяции: С/С - 3-13%, А/С - 45-55%. Преобладающий генотип в популяции: (А/А) [114]. В отличие от полиморфизма С677Т, гетерозиготность и гомозиготность по мутации А1298С не сопровождается ни повышением концентрации общего гомоцистеина, ни снижением уровня фолата в плазме. Однако комбинация гетерозиготности аллелей 677Т и 1298С сопровождается не только снижением активности фермента, а также повышением концентрации гомоцистеина в плазме и снижением уровня фолата, как это бывает при гомозиготности 677Т [4, 92, 108].

Гипергомоцистеинемия может быть связана не только с генетическими, но и с внешними факторами. Установлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина плазмы, уровнем МК и кофеина сыворотки крови у пациентов с атеросклерозом [66, 94, 136]. Согласно данным ряда исследователей, более сильная связь обнаружена у мужчин старшей возрастной категории [148]. Принимая во внимание ассоциацию повышенного уровня гомоцистеина с ГУ, в литературе нами встречен ряд работ, изучающих взаимосвязь мутации *MTHFR* С677Т с метаболизмом МК. Однако точный механизм данного взаимодействия пока не выяснен.

Zuo M. и соавт. (2000) исследовали 271 пациента мужского пола (возрастной диапазон 40–79 лет, средний возраст 52,6 лет) в популяции японцев. Средние уровни МК для генотипов С/С, С/Т и Т/Т составили 5,67, 6,00, и 6,39 мг/дл соответственно ( $p=0,012$ ). Генотип Т/Т статистически достоверно был повышен в группе пациентов с более высоким уровнем МК ( $p=0,038$ ). Авторы предполагают о роли полиморфизма *MTHFR* С677Т в развитии ГУ у пожилых пациентов мужского пола [146].

Другими японскими учеными (Itou S. и соавт., 2009) также доказана взаимосвязь между мутацией гена *MTHFR* и ГУ в группе мужчин. Данными исследователями высказана гипотеза, что ГУ связана полиморфизмами генов *MTHFR* C677T и тимидилатсинтазы (*TS*) тандемным повторением 28-bp. Тимидилатсинтаза участвует в реакции превращения урацил-монофосфата в тимидил-монофосфат. Коферментом данного процесса, приводящего к образованию дигидрофолевой кислоты, является тетрагидрофолиевая кислота. Дигидрофолат-редуктаза восстанавливает дигидрофолиевую кислоту до тетрагидрофолиевой кислоты, которая может немедленно вновь вступить в донорский пул фолатов клетки и снова быть использована в каталитических реакциях, опосредуемых той же тимидилат-синтетазой или другим фолат-зависимым ферментом.

В исследование включены 793 резидентов (272 мужчины и 521 женщина) в возрасте 39 лет и старше. Не получено ассоциации между нормальным уровнем МК и различными генотипами *MTHFR* и *TS*. Однако выявлена значительная ассоциации между ГУ (уровень МК сыворотки крови 7 и более мн/дл) и генотипами *MTHFR* C677T. Отношение шансов аллеля Т генотипа *MTHFR* C677T зависимости от пола, возраста, индекса массы тела, креатинина сыворотки, систолического артериального давления, курения и приема алкоголя составило 2.77 (95%CI 1,38-5,56). Генотип *TS* не был связан с гиперурикемией, соответствующее значение OR – 1,36 (95%CI 0,75-2,48) [141].

Аналогичные данные описываются в работах корейских исследователей Hong Y.S. и соавт. (2004). Исследованы 327 пожилых корейцев (возрастной диапазон 40-81 год, средний возраст 51,87 лет). Результаты исследования показали, что мутация гена *MTHFR* может быть фактором риска гиперурикемии. Средние уровни мочевой кислоты у пациентов с генотипами C/C, C/T и T/T была соответственно 5,54, 5,91 и 6,33 мг/дл, соответственно ( $p=0,000$ ). Генотип T/T значительно более часто встречался у резидентов с высокими уровнями МК ( $p=0,003$ ) [145].

Данные о взаимосвязи мутаций других генов, регулирующих метаболизм фолатов, метионин-синтазы (*MTR*) и метионин-синтазы-редуктазы (*MTRR*), с уровнем МК в литературе нами найдены не были.

Таким образом, рядом исследований доказано, что мутация гена *MTHFR* является фактором риска ГУ, особенно у пациентов мужского пола старшей возрастной категории (45-70 лет). Однако механизм взаимосвязи между мутацией гена *MTHFR* и метаболизмом МК остается неясным. Поэтому дальнейшие исследования, которые позволят объяснить данный факт, а также исследовать ассоциацию данной взаимосвязи с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, являются очень актуальными.

### 1.2.2. Влияние генов, регулирующих метаболизм пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, на процессы синтеза мочевой кислоты

Гиперпродукция МК вызвана дефицитом гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы. ГГФТ контролируется генами, локализованными на длинном плече X-хромосоме в локусе Xq26.2-q26.3. Этим объясняется тот факт, что подагрой заболевают почти исключительно лица мужского пола. Ген ГГФТ состоит из 9 экзонов. Известно около 400 мутаций в гене ГГФТ, приводящих к снижению активности фермента ГФРТ [124, 125, 151, 153]. Данный фермент экспрессируется во всех тканях организма и участвует в реакции реутилизации пуринов, катализируя преобразование инозинмонофосфата (ИМФ) в гуанозинмонофосфат (ГМФ) из гипоксантина и гуанина. Эта реакция является реакцией «запасного» синтеза пуриновых нуклеотидов. Дефицит реутилизации пуриновых оснований в сочетании с повышенным синтезом пуриновых нуклеотидов приводит к гиперпродукции МК при дефиците ГФРТ. Полный дефицит ГГФТ приводит к синдрому Леша–Найхена, характеризующемуся симптомокомплексом в виде тяжелого поражения центральной нервной системы, ранним и особенно тяжелым течением подагры с уратной нефропатией [25, 124, 154].

Роль полиморфизма генов системы репарации ДНК и контроля клеточного цикла подробно изучена в этиологии и патогенезе онкологических заболеваний, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии [54, 55, 90, 129]. Однако вовлеченность полиморфизмов данных генов в развитие ГУ и подагры практически не исследована. При анализе литературы нами не было встречено работ, указывающих на вовлеченность генов репарации ДНК в развитие подагры.

Действия ряда экзогенных и эндогенных факторов (курение, прием алкоголя и ряда ксенобиотиков) может привести к увеличенному производству активных форм кислорода и активации свободнорадикального окисления (СРО) белков и липидов. Ряд исследований доказывает, что у пациентов с ГУ и подагрой значительно активизируются процессы перекисного окисления, что вносит свой вклад в патогенез заболевания и развитие осложнений [15, 33, 123]. В свою очередь, накопление свободных радикалов может приводить к повреждению биологических макромолекул, в том числе ДНК [135]. Под воздействием активных форм кислорода происходят индуцированные эндогенные повреждения ДНК [7].

Причиной повреждения ДНК, кроме активных форм кислорода, могут также быть различные эндогенные или внешние воздействия, включая действие УФ-лучей, высокой температуры, изменение рН, действие различных ксенобиотиков, токсинов и др.

Ежедневно у человека возникает около 50 тысяч однонитевых разрывов, более 8 тысяч окисленных и алкилированных оснований, и еще в общей сложности чуть более 100 сложных повреждений (двунитевые разрывы, межмолекулярные ковалентные сшивки ДНК-ДНК и ДНК-белок). Также каждый день от 2 до 3 тысяч пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов в каждой клетке (на гаплоидный геном) теряют свои азотистые основания. В результате образуются АП-сайты (апуриновые и апиримидиновые) с сохранением только фосфодиэфирной связи и дезоксирибозы. Скорость апуринизации пиримидиновых сайтов, в отличие от пуриновых, примерно в 2 раза ниже [7, 64].

Гены репарации ДНК играют жизненно важную роль в поддержании геномной целостности, производя репарацию ДНК посредством различных механизмов, которые включают эксцизионную и пострепликативную репарации, вырезание поврежденных нуклеотидов, репарацию одно- и двуниевых разрывов, репарацию ошибочно спаренных нуклеотидов [7, 61]. Несмотря на то, что каждая соматическая клетка теряет за сутки примерно до 10 000 пуринов и пиримидинов, благодаря системе репарации из 1000 повреждений ДНК различного типа лишь 1 приводит к мутации.

Доказанной является связь метаболизма пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов с метаболизмом МК. Как известно, источником образования МК являются пуриновые соединения, поступающие с пищей или образующиеся в организме в результате распада нуклеотидов. Запасы МК в организме 1000 мг, которые при подагре увеличиваются в 10 раз.

При распаде пуриновых нуклеотидов сохраняется циклическая структура азотистого основания, которая в последующем окисляется с образованием МК, в норме элиминирующей из организма почками. Гиперпродукция МК, опосредованная как внешними, так и эндогенными факторами приводит к развитию подагры [135].

Наиболее активно катаболизм пуринов идет в печени, тонком кишечнике (экзогенные, пищевые пурины) и почках. Процесс распада пуринов можно представить в виде 5 последовательных стадий: дефосфорилирование аденозинмонофосфата (АМФ) и ГМФ под действием ферменты 5'-нуклеотидазы, последующее окисление С6 в аденозине с одновременным его дезаминированием катализируемым ферментом дезаминазой с образованием инозина, удаление рибозы от инозина (с образованием гипоксантина) и гуанозина с ее одновременным фосфорилированием под действием нуклеозидфосфорилазы, окисление С2 пуринового кольца (гипоксантин при этом окисляется до ксантина (фермент ксантиноксидаза), гуанин дезаминируется до ксантина (фермент дазаминаза), и заключительным этапом является окисление С8 в ксантине с

образованием МК. Ключевую роль в этом процессе играет фермент ксантинооксидаза [135].

В настоящее время известно более 100 генов, участвующих в репарации ДНК [61]. Генетические мутации, затрагивающие однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) данных генов, могут нарушать процесс репарации ДНК и приводить к генетической нестабильности.

Избыточный распад пуриновых, и в меньшей степени пиримидиновых оснований в условиях сниженной активности ключевых ферментов репарации ДНК, может приводить к гиперпродукции МК. В свою очередь, МК представляет собой одновременно и активатор перекисного окисления липидов, и антиоксидант [60, 123]. Мочевая кислота может быть медиатором свободнорадикальных реакций с пероксидом [91], а также способна катализировать окисление адреналина. Доказанная активация процессов свободнорадикального окисления в условиях ГУ может вносить свой вклад в процессы повреждения ДНК, замыкая таким образом порочный круг.

Одной из наиболее чувствительных и биологически важных мишеней при повреждении ДНК активными формами кислорода является гуанин, а продуктом повреждения 8-оксогуанин, считающийся одним из основных биомаркеров окислительного повреждения ДНК [26].

Ген *hOGG1* кодирует ключевой фермент эксцизионной репарации оснований, удаляющий из ДНК остатки 8-оксогуанина, образующегося под действием активных форм кислорода [62].

*hOGG1* является ферментом, который расщепляет N-гликозидную связь поврежденного основания с образованием свободного остатка 8-оксогуанина и апуринового/апиримидинового сайта в ДНК. После чего он разрушает фосфодиэфирную связь со стороны 3'-атома углерода остатка 2'-дезоксирибозы путем  $\beta$ -элиминирования (AP-лиазная активность), образуя в ДНК одноцепочечный разрыв [61, 101]. 8-оксигуанин-ДНК-гликозилаза (продукт гена *OGG1*) участвует в процессе эксцизионной репарации, удаляя 8-оксигуанин с

двухцепочечной ДНК и, таким образом, предотвращая потенциальные мутации [101, 149].

*OGGI* ген человека содержит 8 экзонов и картирован на хромосоме 3 в локусе 3p26.2. Установлено около 20 полиморфизмов гена *OGGI*, наиболее важный полиморфизм Ser326Cys. C/G полиморфизм в кодоне 326 (rs1052133) приводит к замене аминокислоты серина на цистеин, что приводит к снижению функции фермента [55].

В настоящее время установлена связь между образованием 8-ОГ и процессами мутагенеза, канцерогенеза, старением и патогенезом болезни пожилого возраста, а также сахарным диабетом [156, 129, 139]. 8-оксогуанин является сильным эндогенным мутагеном, поскольку вызывает замены GC-на AT-пары. Работу по удалению окислительных повреждений выполняют гликозилазы, эндо- и экзонуклеазы. Если окислительные повреждения приводят к двунитиевым разрывам или к сшивкам цепей ДНК, то в действие включаются механизмы рекомбинации [149].

Аpurinic/аругимидинic (AP) эндонуклеаза (*APE*, *APE1*, *APEX1*, *APEN*, *APEX*, *APX*, *REF1*), принадлежит к большому семейству нуклеаз, родственных EhoIII *Escherichia coli* [7, 68], картирована на 14 хромосоме в локусе 14q11.2 и состоит из четырех интронов и пяти экзонов, смысловая часть длиной 954 нм кодирует 318 аминокислот [68].

AP-эндонуклеазы, расщепляющие ДНК с 5'-стороны от AP-сайта, делятся на два семейства в зависимости от их сходства по последовательности аминокислот с экзонуклеазой III (EhoIII или Xth) или эндонуклеазой IV (EndoIV или Nfo) *E. coli* [7, 68]. EhoIII была впервые идентифицирована как 3'-5'-экзонуклеаза, расщепляющая двухцепочечную ДНК, позже было установлено, что она обладает несколькими ферментативными активностями [53].

Основная AP-эндонуклеаза человека - полифункциональный фермент. *APE1* участвует в эксцизионной репарации ДНК, исправляя поврежденные азотистые основания и спонтанно возникающие AP-сайты. *APE1* осуществляет эндонуклеазное расщепление ДНК с 5'-стороны от AP-сайта с формированием

одноцепочечного разрыва и образованием 3'-ОН-группы и 5'-дезоксирибозофосфата [7, 52]. Помимо эндонуклеазной активности *APE1* также обладает 3'-фосфодиэстеразной, 3'-фосфатазной и 3'-5'-экзонуклеазной активностями [53]. Также доказано, что данный фермент представляет собой окислительно-восстановительный фактор (Ref-1), причем проявляется эта функция *APE1* независимо от участия в репарации ДНК [7, 53].

В общей сложности изучено 18 полиморфизмов гена *APE1*, наибольшая роль в нарушениях процессов репарации ДНК принадлежит полиморфизму Asp148Glu [53]. Данный полиморфизм обусловлен заменой T>G в 148 кодоне 5 экзона (rs3136820), что приводит к замене аспарагиновой кислоты с глутаминовой кислотой, приводя к снижению функции *APE1*, с нарушением репаративной активности поврежденной свободными радикалами кислорода ДНК [52, 79].

В настоящее время установлены корреляции между генами репарации и развитием онкозаболеваний, болезней преждевременного старения, АГ, СД 2 типа [54, 55, 90, 129]. Принимая во внимание, что подагра является полиэтиологичным заболеванием с доказанным участием свободнорадикальных процессов как в патогенезе самой болезни, так и в развитии осложнений (в первую очередь сердечно-сосудистых), поиск генов-кандидатов, ответственных за образование продуктов свободно-радикального окисления является актуальной проблемой. Ввиду того, что наиболее чувствительной мишенью оксидативного стресса является ДНК, изучение генов, регулирующих репарацию ДНК у больных подагрой, возможно, позволит установить роль генов репарации ДНК в развитии ГУ и подагры и приведет к установлению новых молекулярно-генетических звеньев патогенеза развития заболевания.

### 1.2.3. Роль уратных транспортеров в развитии гиперурикемии и подагры

МК синтезируется в печени, 70% ее выводится почками, а уровень в крови определяется балансом между реабсорбцией и секрецией уратов через



проксимальные канальцы почек. Сниженная экскреция уратов является причиной гиперурикемии в 90% случаев. На основе почечной экскреции уратов гиперурикемия классифицируется на тип гиперэкскреции уратов и тип гипоекскреции за счет повышенной реабсорбции.

Транспорт МК почками представлен каскадом 4-х процессов: клубочковой фильтрации, почти полной реабсорбции профильтрованной МК, секреции и постсекреторной реабсорбции в проксимальных канальцах почек [50, 103]. Ураты свободно фильтруются в почечных клубочках, т.к. практически не связываются с белками плазмы крови. Скорость канальцевой секреции уратов значительно ниже скорости канальцевой реабсорбции, соответственно вклад секретированных уратов в общее количество выделенных уратов небольшой. Практически 98-100% профильтровавшейся в клубочках МК реабсорбируется в проксимальных канальцах, после чего 50% профильтрованных уратов вновь секретируются, а далее происходит реабсорбция практически 80% выделенных уратов и в конечном итоге выделяется около 7-10% профильтрованных уратов. Фазы реабсорбции, секреции и постсекреторной реабсорбции происходят в проксимальных канальцах. Процессы реабсорбции и секреции осуществляются за счет специфических молекул (так называемых уратных транспортеров), расположенных на щеточной каемке эпителия проксимальных канальцев [30, 50, 103, 109].

В полногеномном ассоциативном исследовании, 2015 (GWASs – genome-wide association study) были определены 6 уратных транспортеров, которые влияют на уровень МК сыворотки крови, регулируя процессы реабсорбции и экскреции уратов. Кодируют данные транспортеры около 10 генов, мутации которых ассоциированы с нарушением выведения МК почками и приводят к повышению уровня МК в сыворотке [41, 50, 69].

Большинство уратных транспортеров относятся к семейству транспортеров органических анионов (ОАТ).

Недостаточно изученными являются механизмы, влияющие на секрецию МК. Нарушение ее секреции связано с изменениями АТФ–зависимого насоса,

мутации гена *MRP4*, кодирующего образование уромодулина (белка Тамма-Хорсфолла, гена *ABSG2*). Точный механизм, посредством которого уромодулин влияет на секрецию уратов, в настоящее время уточняется, возможно, это связано с увеличением реабсорбции одновременно натрия и МК в проксимальных канальцах [116].

Канальцевая реабсорбция уратов осуществляется транспортером органических анионов (урат-анионным обменником), идентифицированным, как *URAT1* (кодируемый *SLC22A12* геном). Данный транспортер выявлен в геноме людей. Ряд исследований, в том числе у лиц с семейной гипорурикемией указывают на мутацию гена *SLC22A12*, кодирующего транспортер *URAT1*. Было выявлено, что у данных пациентов практически отсутствует влияние пробенецида и пирадинамида (противотуберкулезного препарата с антиурикозурическим эффектом) на выделение мочевой кислоты [109].

В настоящее время изучены и другие транспортеры: *URATv1* (*OATv1*), *SLC5A8* кодируемый натрий-зависимый контраспортер, органические анионные транспортеры семейства *OAT* (*OAT1* и *OAT3*, *OAT2* и *OAT4*), *ABCG2* (транспортер уратов в собирательных трубочках), *SLC2A3* (натрий/фосфат коттранспортер проксимальных канальцев).

*OAT2* и *OAT4* расположены на апикальной мембране проксимальных канальцев *OAT1* и *OAT3* на ее базолатеральной части, основная их функция заключается в обмене органических анионов и бикарбоната, но в тоже время имеются данные об их влиянии на транспорт уратов.

Наиболее изучены *URATv1* (*OATv1*), который в последствие получил название *GLUT9*, кодируемый *SLC2A9* геном и *BCRP* (Breast Cancer Resistance Protein, кодируемый геном *ABCG2*. Они являются высокоспецифическими транспортерами уратов в клетках проксимальных почечных канальцев, непосредственно влияя на реабсорбцию МК [147].

Ген *SLC2A9* расположен на коротком плече 4-й хромосомы в позиции 6.1, кодирует переносчик глюкозы и фруктозы *GLUT9*, оновременно являющийся транспортером уратов в клетках проксимальных почечных канальцев,

непосредственно влияя на реабсорбцию МК [147]. Установлено, что GLUT-9 также экспрессируется на гепатоцитах, хондроцитах, интестинальных клетках, лейкоцитах, эпителиальных клетках почек но его функция в хондроцитах и лейкоцитах неизвестна [67, 100].

GLUT-9 имеет две изоформы: 9a (расположена на базолатеральной мембране, транспортирует ураты из клеток проксимальных канальцев) и 9b (на апикальной мембране, транспортирует ураты в клетки проксимальных канальцев). В экспериментах доказана возможность частичного ингибирования GLUT-9 урикозурическими агентами (пробенецид, бензбромарон, лозартан) [111, 128].

Rule A.D. et и соавт. идентифицировали 63 полиморфизма по типу «замены единичного нуклеотида» (SNP) у лиц белой расы и 53 SNP у афроамериканцев [56]. Статистически значимыми являются rs11723439 и rs13113918. По данным ряда других исследователей, наиболее значимыми полиморфизмами, ассоциированными с гиперурикемией и тяжелой подагрой, является rs16890979 в европейской популяции и rs3733591 в китайской и японской популяциях [59, 138] rs16890979 находится в 8-м экзоне гена, мутация приводит к замене аминокислоты валина на изолейцин в 253-м положении [59]. Доказана ассоциация полиморфизма данного локуса с уровнем креатинина и скоростью клубочковой фильтрации, что может объяснить роль МК в патогенезе хронической болезни почек [137].

В работах Parsa A. и соавт. каждая копия минорного аллеля полиморфизма Val253Ile приводит к снижению уровней МК (до 0,44 мг/дл) и систолического артериального давления на 1.5–2.2 мм рт. ст. [84]. Brandstatter A. и соавт. на основании исследования 4 полиморфизмов SLC2A9 (rs6855911, rs7442295, rs6449213, rs12510549), сделали вывод, что каждая копия минорного аллеля снижает уровень МК в среднем на 0,3 мг/дл, причем наиболее сильная ассоциация данных SNP с уровнем МК выявлена у женщин [140]. Статистически достоверной связи полиморфизмов данного гена с сахарным диабетом 2 типа, уровнем триглицеридов, компонентами метаболического синдрома, соотношением альбумин-креатинин в моче в исследованиях получено не было [57, 59, 137, 140].

Имеются данные об активации транспортеров URAT1 и GLUT9 на фоне диеты богатой пуринами, артериальной гипертензии. Нарушение апикальной тубулярной реабсорбция уратов и натрия через URAT1 с последующим развитием гиперурикемии возможно на фоне диабетического кетоацидоза, интоксикации этаноламином, при лечении пиразинамидом, гиперинсулинемии и метаболическом синдроме [109]. Следовательно, в ряде случаев нарушение экскреции мочевой кислоты почками может являться вторичным процессом вследствие повреждения тубулярного аппарата почек.

Одна их наибольших ассоциаций с развитием подагры принадлежит гену *ABCG2* АТФ-связывающего кассетного транспортера, локализованному в локусе М1М138900 на 4q22 хромосоме. Данный ген кодирует белок, ответственный за резистентность к раку молочной железы (Breast Cancer Resistance Protein - BCRP). BCRP одновременно является транспортером уратов и различных дериватов пуринов, ксенобиотиков, порфиринов, предупреждая их аккумуляцию в эритроцитах, а также по данным ряда исследователей ассоциирован с транспортом аллопуринола и ответом на него [42, 82]. Данный белок имеет один АТФ-связывающий домен на конце NH<sub>2</sub> и один COOH-терминал трансмембранных сегментов. В наибольшем количестве *ABCG2* экспрессируется в плаценте, сердце, яичниках и почках (на апикальной мембране проксимальных почечных канальцев), в меньшей степени – в печени, толстой и тонкой кишке, мозге. В опухолевых клетках наибольшая экспрессия *ABCG2* обнаруживается в молочной железе, толстой кишке, желудке, миеломе, саркоме [147].

Секвенирование гена выявило более 80 различных локусов, наиболее изученными из которых являются 3 – rs2231142 (Q141K), rs72552713 (Q126X) и rs2231137 (V12M) [41, 42, 82]. В настоящее время SNP rs2231142 (Q141K) и rs72552713 (Q126X) гена *ABCG2* определены как клинические биомаркеры риска развития ГУ и подагры, в то время как уменьшение частоты минорного аллеля варианта rs2231137 (V12M) у больных подагрой (18,3%) позволяет предполагать о протективной роли данного локуса [41, 42, 82]. Zhou D. И соавт., 2014, в своем

исследовании показали, что дисфункция *ABCG2* является одной из главных причин развития подагры, приходясь на 80% популяции [78].

Согласно данным Higashino T. и соавт., 2017, полиморфный вариант Q126X гена *ABCG2*, часто встречающийся среди японцев, является более редким в других популяциях. Тогда как C421A (rs2231142, Q141K) одинаково широко распространен как в азиатских (японской), так и в европейских и афроамериканских популяциях [76, 120]. Снижая АТФ-ную активность, rs2231142 полиморфизм ассоциирован с уменьшением транспортной функции BCRP на 53%. Дополнительная копия минорного А-аллеля связана с повышением сывороточных уратов приблизительно на 0,3 мг/дл на каждую копию среди индивидов европейской популяции [88].

Согласно исследованиям некоторых авторов установлено, что минорный аллель C421A *ABCG2* ассоциирован с более высокой степенью гиперурикемии у мужчин, чем у женщин [111]. В то время как rs16890979 *SLC2A9* был связан с более высоким уровнем МК у женщин [59].

Наиболее изучен SNP rs2231142 (Q141K) C421A, локализованный в 5-м экзоне [41, 82]. Вариант *ABCG2* C421A (rs2231142, Q141K) встречается с различной частотой в разных популяциях – у лиц афроамериканского (2-5%), европейского (11-14%), испанского (10%), ближневосточного (13%) происхождения, более высокая частота – у японцев (35%) китайцев (35%) [34, 81]. Вариант rs2231142 приводит к замене аминокислоты глутамина на лизин (Q141K) и ассоциирован с высоким уровнем МК, при этом снижение АТФ-ной активности приводит к снижению BCRP–опосредованного транспорта аллопуринола и оксипуринола. Согласно заключению Wen C.C. и соавт. более ни один из известных транспортеров МК не связан с ответом на аллопуринол, предполагая ключевую роль BCRP в транспорте препарата [42, 82].

Matsuo H. и соавт. (2009) в своих работах показали, что полиморфизм 4-го экзона *ABCG2* гена (Q126X rs72552713 Gln126Ter) повышает риск подагры в японской популяции (OR 5,9) в большей степени, чем Q141K вариант rs2231142 (Gln141Lys). При этом 10% из всех изучаемых пациентов с подагрой имели

комбинацию генотипов Q126X и Q141K, что привело к снижению функции *ABCG2* на 75% по сравнению с пациентами, которые были гомозиготны по основному аллелю С в обоих вариантах [65, 83].

Доказано, что А аллель 141К связан с низкими уровнями экспрессии *ABCG2* и уменьшает АТФ-зависимый транспорт уратов по сравнению с геном дикого типа [59], аллель Т 126X ухудшает экспрессию *ABCG2*, также снижая его транспортную активность [65]. В то время как аллель 12М *ABCG2* гена кодирует белок со значительно меньшей транспортной функцией [115]. Проведя анализ аллельных частот трех SNP (Q141K, V12M и Q126X) Zhou D. и соавт. доказали, что минорный А аллель Q141K обнаружен на 49,6% хромосом у больных подагрой по сравнению с 30,9% хромосом контрольной группы; минорный Т аллель Q126X обнаружен на 4,7% хромосом больных подагрой против 1,7% хромосом группы контроля, что указывало на ассоциацию 141К и 126X с повышенным риском подагры, в то время как частота минорного аллеля А V12M значительно снижена у больных подагрой (18,3%) по сравнению с контролем (29%) [78].

Анализ гаплотипов SNP (V12M, Q126X и Q141K) показал, что GCA и GTC гаплотипы более часто присутствуют у пациентов с подагрой, чем в контрольной группе и могут рассматриваться как гаплотипы риска подагры (OR 2,3 и 2,71, соответственно) [65].

Ассоциации данного полиморфизма с АГ, уровнем альбумина и креатинина, СД 2 типа и компонентами метаболического синдрома получено не было [82].

В ходе ряда исследований обнаружена сильная связь между уровнем МК и факторами кардиоваскулярного риска, однако достоверной связи широко известных факторов риска гиперурикемии с полиморфизмами *SLC2A9* и *ABCG2* генов на настоящий момент не установлено [140].

Нарушение работы почечных транспортеров может привести к развитию гиперурикемии и, в конечном итоге, подагры. В настоящее время в нашей стране вопрос о наличии мутаций у пациентов с гиперурикемией остается недостаточно исследованным.

Изучение данных генов откроет новые возможности в понимании механизмов патогенеза заболевания, позволит снизить риск развития подагры, оптимизировать схемы урикозурической терапии у пациентов с рефрактерной подагрой и обосновать необходимость индивидуального подхода к лечению гиперурикемии, в том числе бессимптомной, которая в настоящее время признана мощным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости.

### 1.3. Влияние генетических аспектов на тяжесть течения подагры и резистентность к проводимой гипоурикемической терапии

Влияние генетических мутаций на тяжесть течения подагры изучено недостаточно хорошо, за исключением частичных или полных мутаций гена ГГФТ. Абсолютный дефицит ГГФТ приводит к синдрому Леша–Нихена, который был описан еще в 1964 году Биллом Нихеном и Майклом Лешем и характеризуется ранним дебютом и особенно тяжелым течением подагры [105, 106].

Изучив литературу, мы не встретили исследований указывающих на роль полиморфизмов генов фолатного цикла (*MTHFR*, *MTRR*, *MTR*), генов репарации ДНК (*APEX1*) на клиническое течение подагры и частоту формирования тофусов.

Однако в последние 3 года появились данные о влиянии ряда уратных транспортеров на тяжесть течения заболевания.

He W. и соавт., 2017, изучили частоту формирования тофусов у носителей полиморфизмов *SLC2A9* rs11942223, *ABCG2* rs2231142 (C421A, Q141K) и *ABCG2* rs10011796 в популяциях маори и полинезийцев [130]. В исследование было включено 1778 пациентов с подагрой. Группа больных с тофусной подагрой принадлежала к старшей возрастной категории и имела больший стаж заболевания, а также более высокий уровень креатинина сыворотки крови. Достоверной ассоциации полиморфизма *SLC2A9* rs11942223 с тофусной формой подагры в обеих изучаемых популяциях (маори и полинезийцы) получено не было. В то же время носительство обоих однонуклеотидных полиморфизмов

*ABCG2* rs2231142 и rs1001179 имело достоверную связь с формированием тофусной подагры (OR=1,24; CI 95% [1,02-1,51] и OR=1,33; CI 95% [1,01-1,74] соответственно;  $p < 0,05$ ). Ассоциация полиморфного локуса rs2231142 с развитием тофусной подагры в меньшей степени оказалась характерна популяции Маори и Тихоокеанской популяции (OR=1,50; CI 95% [1,14-1,99];  $p=0,004$ ). Более значительный эффект (OR=1,71; CI 95% [1,07-2,72];  $p=0,0017$ ) отмечался в Западной полинезийской популяции. Аллель риска локуса rs10011796 оказался достоверно ассоциирован с тофусами в Западной полинезийской группе (OR=3,76; CI 95% [1,61-8,77];  $p=0,002$ ). Данные ассоциации были подтверждены в регрессионной модели после включения показателей уровня МК сыворотки крови, креатинина и длительности заболевания. Исследователи предположили, что влияние полиморфизмов гена *ABCG2* на формирование тофусов у больных подагрой не зависит от длительности гиперурикемии и стажа заболевания [130].

В Восточной полинезийской группе и Неополинезийской группе достоверных взаимосвязей получено не было (OR=0,87; CI 95% [0,52-1,46];  $p=0,06$  и OR=1,16; CI 95% [0,81-1,66];  $p=0,32$ ) соответственно [130].

Согласно рекомендациям, утвержденным Советом директоров Американской коллегии ревматологов и Исполнительным комитетом Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, 2016) основной задачей лечения больных подагрой является достижение целевых значений уровня мочевой кислоты [12, 155]. Препаратом первой линии лечения подагры в настоящее время до сих пор остается ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол, под действием которой аллопуринол превращается в оксипуринол, неокисляемый аналог ксантина [12, 155]. Dehghan A. и соавт., 2008, установлено, что менее половины пациентов, принимающих аллопуринол в максимальной дозе (300 мг), достигают рекомендованного уровня МК (менее 6 мг/дл или 360 мкмоль/л), и лишь 21% больных достигают оптимальных значений. Безопасность приема препарата в дозах более 300 мг не изучена [59].

В настоящее время установлено, что немаловажную роль в фармакодинамике аллопуринола играют генетические факторы [42, 59, 69, 82].



Предполагается прямое влияние Q141K полиморфизма гена *ABCG2* на транспорт аллопуринола, в результате чего достигается меньшее снижение уровня МК на фоне лечения аллопуринолом.

Wen C.C. и соавт., 2015, установили, что Q141K вариант гена *ABCG2* может регулировать BCRP-опосредованный транспорт аллопуринола и оксипуринола. Однако молекулярный механизм, посредством которого *ABCG2* Q141K вызывает пониженную реакцию на аллопуринол, до конца пока не установлен [82].

Для определения механизма, по которому *ABCG2* связан с ответом на аллопуринол, клетки трансфицировали rs2231142 (Q141K) вариантом, в результате чего они накапливали значительно больше аллопуринола и оксипуринола, снижая BCRP экспрессию на плазматической мембране. Аллель А гена *ABCG2* C421A (Q141K) был связан с меньшим снижением уровня МК при лечении аллопуринолом, хотя, действуя в качестве секреторного транспортера в почках и кишечнике, он должен был привести к снижению выведения и более высоким уровням препарата в плазме, а значит и к большему снижению МК. Так как плазменные уровни аллопуринола не измерялись, точный механизм, посредством которого Q141K вариант вызывает пониженную реакцию на аллопуринол, в настоящее время не может быть определен. Нельзя исключить вероятность, что аллопуринол и оксипуринол кроме ингибирования ксантиноксидазы, имеют урикозурический эффект, увеличивая почечную экскрецию МК. На это косвенно указывает тот факт, что мыши с экспериментальной гиперурикемией, обработанные аллопуринолом, имеют повышенную фракционную экскрецию МК [82]. Кроме того, в исследованиях Anzai N. и соавт. (2008) показано, что оксипуринол является мощным ингибитором уратного транспортера, кодируемого геном *SLC2A9*, что приводит к уменьшению реабсорбции МК и увеличению ее почечной экскреции [128].

Кроме того, изучение геномной эффективности аллопуринола у больных подагрой откроет новые возможности в понимании механизмов сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных. Singh J.A. и соавт. на основании данных медицинской базы Multi-Payer Claims Database (MPCD) 2007–

2010 (США) определили группу пациентов с подагрой когда-либо получавших аллопуринол (принимавшие препарат ранее в анамнезе и продолжающие прием аллопуринола в настоящий период), в общей сложности в обеих группах соответственно получено 2 053 185 пациенто-дней (5621,3 пациенто-лет) приема аллопуринола на настоящий момент и 1 671 583 пациенто-дней (476,5 пациенто-лет) предшествующего в анамнезе использования аллопуринола [47]. Выявлено 158 случаев инфаркта миокарда и инсульта в первой группе и 151 во второй. По сравнению с пациентами, принимавшими аллопуринол ранее, больные, получающие аллопуринол непрерывно длительно до настоящего момента, имели значительно ниже риск развития острого сердечно-сосудистого осложнения (OR 0,67, 95%CI 0,53-0,84). Достоверно показано, что прием аллопуринол снижает риск развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с подагрой и сахарным диабетом. Точный механизм кардиопротективного действия ингибиторов ксантиноксидазы требует дальнейшего изучения [47].

Целью многоцентрового, рандомизированного исследования ALL-HEART Study, начатого в феврале 2014 г., является оценка эффективности аллопуринола в улучшении отдаленных прогнозов у больных ишемической болезнью сердца. Исследование включает 5125 пациентов старше 60 лет с диагнозом ИБС, 2608 из них получают аллопуринол в дозе до 600 мг и группу из 2607 пациентов не принимают ингибиторы ксантиноксидазы. Предварительные результаты исследования показывают о достоверном снижении сердечно-сосудистого риска в группе пациентов, принимающих аллопуринол по сравнению с контрольной группой [118].

Таким образом, анализ генетического фона гиперурикемии и подагры является достаточно ценным, особенно в случаях тяжелой хронической тофусной подагры у пациентов с резистентностью к проводимой терапии аллопуринолом. Выявление мутаций ряда генов, регулирующих синтез и экскрецию уратов, позволит в будущем достичь целевых уровней МК у больных с рефрактерной к стандартной терапии подагрой, повлиять на клиническое течение заболевания и значительно улучшить качество их жизни.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая схема исследования

Для решения поставленных задач обследованы больные подагрой, обратившиеся в терапевтический стационар ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита», отделение терапии ГУЗ «Городская клиническая больница № 1», отделение терапии ГБУЗ «Забайкальский краевой госпиталь для ветеранов войн». Проведено тщательное обследование 125 мужчин и женщин, из них всем требованиям отбора для настоящего исследования соответствовали 80 человек, которые явились объектом более углубленного изучения (рисунок 1).

В работе представлены результаты обследования 80 пациентов, проведенного в течение 2015-2019 гг. на кафедре внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО Читинской государственной медицинской академии, в терапевтическом стационаре ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита», отделении терапии ГУЗ «Городская клиническая больница № 1», отделении терапии ГБУЗ «Забайкальский краевой госпиталь для ветеранов войн».

*Критерии включения в исследование:*

- 80 мужчин и женщин с подагрой в возрасте от 18 до 65 лет. Соотношение мужчин и женщин в основной группе 69:11 (6,3:1). Работа проводилась с учетом Конвенции Совета Европы «О правах человека и биомедицине» (1996), Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005). Диагноз подагры был выставлен согласно классификационным критериям ACR/EULAR, 2015 [9, 48, 49, 86, 155]. У 46 (57,5%) больных приступы артрита носили рецидивирующий (интермиттирующий) характер, у 34 (42,5%) больных имело место хроническое течение (более чем трехмесячное непрерывное течение

артрита), из них у 27 пациентов (33,7%) наблюдалось формирование тофусов.

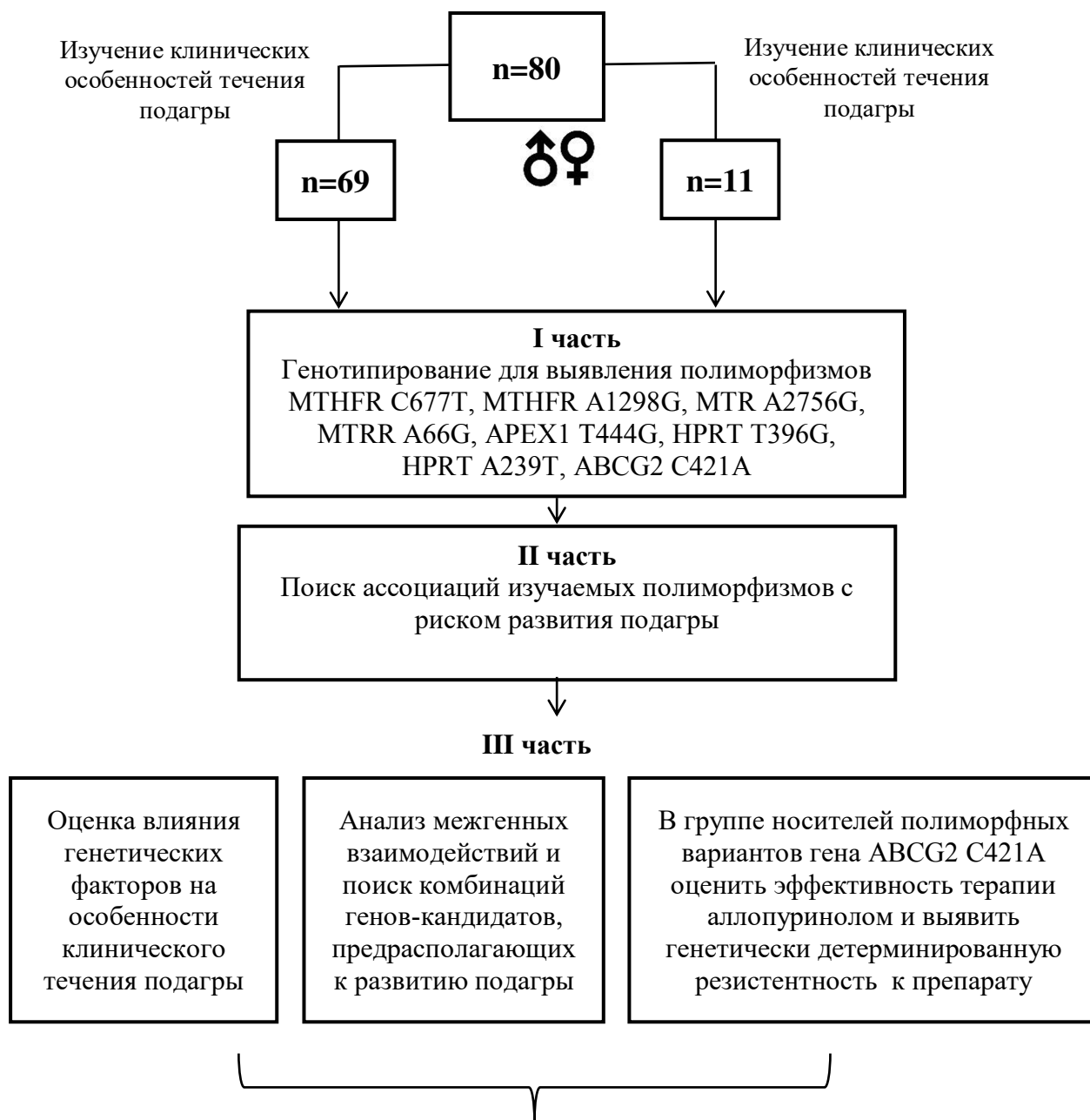
- По национальной принадлежности обследуемые являются русскими, родившимися и проживающими на территории Забайкальского края. Принадлежность к популяционной группе определялась по данным генеалогического анамнеза до третьего поколения (согласно рекомендациям 8-го Международного Симпозиума в 1980 г., Лос-Анджелес, США).

*Критерии исключения из исследования:*

- первичный остеоартроз, ревматоидный артрит, кристаллические артропатии;
- дебют АГ до возникновения подагрического артрита;
- сердечная недостаточность (острая и хроническая НПБ-НПШ стадии);
- эндокринные нарушения (нарушение функции щитовидной железы, гипертиреоз, гипотиреоз, гиперпаратиреоз);
- использование некоторых лекарственных средств (цитостатики, тиазидные диуретики, противотуберкулезные и другие);
- хронический алкоголизм;
- злокачественные образования;
- бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью;
- заболевания почек (поликистозная болезнь почек, хронический гломерулонефрит);
- тяжелая печеночная и почечная недостаточность (5-ая стадия хронической болезни почек);
- лимфо- и миелопролиферативные заболевания, истинная полицитемия;
- воспалительные заболевания (острые, хронические в стадии обострения);
- психические заболевания, психоорганический синдром;
- возраст менее 18 и старше 65 лет.

## Дизайн исследования

- Согласие на участие в исследовании
- Заполнение регистрационной формы
- Подтверждение диагноза подагры



- Разработка методов молекулярно-генетической диагностики подагры
- Снижение риска развития подагры
- Оптимизация схем урикозурической терапии у пациентов, рефрактерных к лечению аллопуринолом

Рисунок 1. Дизайн исследования

## 2.2. Клиническая характеристика больных подагрой

### 2.2.1. Клинические закономерности течения подагры

Диагноз подагры был выставлен согласно классификационным критериям ACR/EULAR, 2015 [9, 48, 49, 86, 155], которые включали признаки, представленные в таблице 1 (для диагностики подагры достаточно всего 8 из максимально возможных 23 баллов).

Таблица 1

Классификационные критерии диагностики подагры ACR/EULAR, 2015

| Критерии  | Категории  | Баллы |
|---|--|-------|
| Шаг 1. Критерий включения (критерии, приведенные ниже, применяются только к тем пациентам, у которых есть указанный критерий)       | Имеется по крайней мере один эпизод отечности, боли или повышенной чувствительности в периферическом суставе или бурсе                                 |       |
| Шаг 2. Достаточный критерий (если выявлен, можно классифицировать состояние как подагру без использования нижеизложенных критериев) | Наличие кристаллов МУН в пораженном суставе или бурсе (например, в СЖ) или тофусе  |       |
| Шаг 3. Критерии (должны использоваться, если достаточный критерий не выявлен)   |  |       |
| <i>Клинические</i><br>Эпизод (ы) типичных симптомов с вовлечением сустава/бурсы   | Голеностопный сустав либо суставы средней части стопы (как составная часть эпизода моно- или олигоартрита без вовлечения I плюсне-фалангового сустава) | 1     |
|   | Вовлечение I плюсне-фалангового сустава (как составная часть эпизода моно- или олигоартрита)   | 2     |

|   |   |                                      |
|---|---|--------------------------------------|
| <p><i>Особенности симптомов когда-либо бывшего эпизода:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• эритема над пораженным суставом (сообщено пациентом или наблюдается врачом)</li> <li>• невозможность терпеть прикосновение и давление на пораженный сустав</li> <li>• большие трудности при ходьбе или неспособность использовать пораженный сустав</li> </ul>   | <p>Одна характеристика</p> <p>Две характеристики</p> <p>Три характеристики</p>  | <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>           |
| <p>Временная характеристика когда-либо бывшего эпизода</p> <p><i>Наличие когда-либо <math>\geq 2</math> признаков, независимо от противовоспалительной терапии:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• развитие максимальной боли в течение &lt;24 ч</li> <li>• разрешение симптомов в течение <math>\leq 14</math> дней</li> <li>• полная регрессия симптомов (до исходного уровня) между эпизодами</li> </ul> | <p>Один типичный эпизод</p> <p>Повторяющиеся типичные эпизоды</p>   | <p>1</p> <p>2</p>                    |
| <p><i>Клинически обнаруживаемые тофусы</i></p>  | <p>Представлены</p>   | <p>4</p>                             |
| <p><i>Лабораторные</i></p> <p><i>Сывороточный уровень МК:</i></p> <p><i>измерение уриказным методом</i></p>   | <p>&lt;4 мг/дл (&lt;0,24 ммоль/л)</p> <p>6–8 мг/дл (0,36–0,48 ммоль/л)</p> <p>8–10 мг/дл (0,48–0,60 ммоль/л)</p> <p><math>\geq 10</math> мг/дл (<math>\geq 0,60</math> ммоль/л)</p> | <p>-4</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> |

|  |  |                 |
|--|--|-----------------|
| <p><i>Анализ синовиальной жидкости, полученной из когда-либо пораженного сустава или сумки (должен быть проведен обученным специалистом)</i></p>   | <p>Кристаллы МУН не выявлены<br/>Представлены (любым способом)</p> | <p>-2<br/>4</p> |
| <p><i>Методы визуализации</i><br/>Визуальные признаки депозитов уратов в когда-либо пораженном суставе или бурсе:<br/><i>ультразвуковой признак двойного контура</i> или <i>демонстрация уратных депозитов при помощи двухэнергетической компьютерной томографии</i></p> | <p>Представлены любым способом</p>                                 | <p>4</p>        |
| <p>Визуальные признаки обусловленного подагрой повреждения сустава по данным обычной рентгенографии кистей или стоп: демонстрация по крайней мере одной эрозии</p>   |  |                 |

Все обследованные нами больные соответствовали заявленным критериям заболевания.

Медиана возраста пациентов составила 54,0 [45,0; 64,0] года. Когорты мужчин и женщин были сопоставимы по возрасту (53,0 [41,5; 64,3] и 55,6 [45,2; 63,2]) соответственно,  $p=0,09$ ). Соотношение мужчин и женщин в основной группе составило 69:11 (6,3:1).

Распределение пациентов, страдающих подагрой, по возрасту представлено в таблице 2.



Распределение больных подагрой по возрастным группам

| Возраст       | Количество больных | Процент, % |
|---------------|--------------------|------------|
| 18-39 лет     | 15                 | 18,7       |
| 40-49 лет     | 40                 | 50         |
| Старше 50 лет | 25                 | 31,3       |

Основную группу составили пациенты среднего возраста, у половины пациентов подагра дебютировала в возрасте от 40 до 49 лет, у 31,3% - в возрасте старше 50 лет, каждый третий испытал первый приступ заболевания в возрасте моложе 40 лет. Более половины (52,6%) наших пациентов страдали подагрой от 1 до 5 лет, четверть больных (25,4%) от 6 до 10 лет и 22% имели более чем 10-летний анамнез заболевания.

Характеристика больных подагрой в зависимости от характера течения заболевания представлена в таблице 3. Среди пациентов 57,5% имели рецидивирующее, 42,5% – хроническое течение подагры. Больные с хроническим течением отличались ранним дебютом заболевания, вовлечением в процесс большего количества суставов, высокой интенсивностью болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) во время обострения подагры и более высоким уровнем МК сыворотки крови.

Таблица 3

Характеристика больных подагрой

| Характер течения подагры             | Хроническое<br>n=34 (42,5%) | Рецидивирующее<br>n=46 (57,5%) | p     |
|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------|
| Уровень МК сыворотки крови, мкмоль/л | 628 [553,0; 682,5]          | 502,0 [443,0; 581,0]           | 0,001 |
| Уровень МК мочи, мкмоль/л            | 3721,0 [3118,0; 4468,0]     | 3452,0 [2860,0; 4258,5]        | 0,089 |
| Средний возраст дебюта подагры       | 42,5 [36,5; 51,5]           | 55,2 [48,6; 62,5]              | 0,043 |

Продолжение таблицы 3

|   |                      |                      |       |
|---|----------------------|----------------------|-------|
| Количество пораженных суставов            | 6 [4,0; 8,0]         | 2,0 [1,0; 3,0]       | 0,004 |
| Количество атак в год                     | 7 [5,0; 8,0]         | 3,0 [2,0; 4,0]       | 0,002 |
| Медиана длительности течения артрита, дни | 7,0 [4,0; 15,0]      | 3,0 [1,5; 5,0]       | 0,003 |
| Интенсивность боли по ВАШ, мм             | 68,0<br>[52,5; 74,0] | 54,5<br>[47,0; 65,0] | 0,048 |

Примечание: МК – мочевая кислота; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с рецидивирующей подагрой.

В группе пациентов с хроническим течением подагры более чем у половины (79,4%) диагностирована тофусная форма (таблица 4). Локализация тофусов была различной: в области локтевых суставов (у 36,5% пациентов), ушных раковин (у 45,6%), на кистях (вокруг мелких суставов и на мягких тканях пальцев) и стопах (большой палец, тыл стопы) – у 52,5%. Пациентам проводилась пункцию сустава или содержимого тофуса и поляризационная микроскопия. В результате данного исследования выявлены кристаллы моноурата натрия игольчатовидной и булавовидной формы (рисунок 1).

Таблица 4

Распределение больных хронической подагрой по наличию тофусов

| Форма       | Количество больных | Процент, % |
|-------------|--------------------|------------|
| Тофусная    | 27                 | 79,4       |
| Бестофусная | 7                  | 20,6       |
| Всего       | 34                 | 100        |

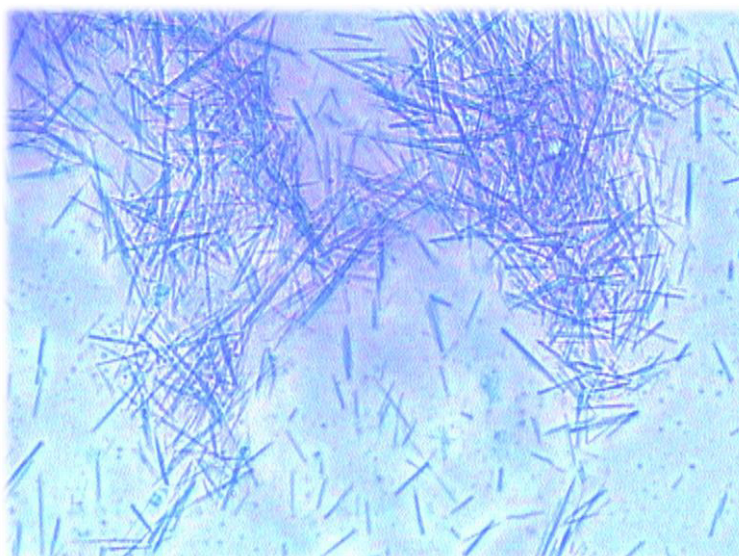


Рисунок 1. Кристаллы моноурата натрия игольчатой формы.

Согласно классификации Астапенко М.Г., Насоновой В.А., 1980 [23] все пациенты были разделены согласно клиническим вариантам начала течения подагры:

1. Классический острый классический приступ чаще всего возникает на фоне полного здоровья, в ночное время или в ранние предутренние часы. У части больных возможны продромальные явления в виде повышенной утомляемости, субфебрилитета, головных болей, артралгий. Провоцирующими факторами являются прием жирной пищи, алкоголя, травмы и переохлаждения. Приступ начинается внезапно с резких болей в I плюснефаланговом суставе (большом пальце стопы), сустав быстро припухает, кожа над ним краснеет, затем становится синевато-багровой, горячей, повышается температура тела до 38-39°, кожа над суставом блестит, напряжена, функция сустава нарушена, больной обездвижен. Для первого приступа подагры характерны моноартрит и преимущественное поражение суставов стопы (суставов большого пальца, плюснефаланговых, предплюневых и др.). Через 3-10 дней функция сустава полностью восстанавливается, следующий приступ наступает через месяцы и даже годы, но с течением времени светлые промежутки укорачиваются.

2. Подострая форма может протекать в виде моноартрита типичной локализации в суставах большого пальца, но с незначительной болью и

умеренными экссудативными явлениями; возможен подострый моно-олигоартрит крупных и средних суставов с умеренными признаками воспаления.

3. Ревматоидноподобный вариант характеризуется первичным поражением мелких суставов кистей, лучезапястных суставов или моно-, олигоартритом при затяжном течении приступа.

4. Псевдофлегмонозная форма – моноартрит любой локализации с резко выраженными воспалительными явлениями в области сустава и окружающих тканей с высокой температурой тела, ознобом, лейкоцитозом, увеличением СОЭ (клиническая картина сходна с клинической картиной флегмоны или острого инфекционного артрита).

5. Подагра, протекающая по типу инфекционно-аллергического полиартрита, проявляется мигрирующим полиартритом с быстрым обратным развитием воспалительных явлений. Напоминает по клинике инфекционно-аллергический полиартрит.

6. Малосимптомная форма – отмечается небольшая боль, изредка с легкой гиперемией кожи в области пораженного сустава.

7. Периартритическая форма – воспалительный процесс локализуется в сухожилиях и суставных сумках, не затрагивая сам сустав. Чаще всего страдает пяточное сухожилие с его уплотнением и утолщением.

Таблица 5

Распределение больных по клиническим характеристикам начала заболевания

| Варианты начала   | Количество больных | %    |
|---|--------------------|------|
| Классический  | 62                 | 77,5 |
| Подострая форма   | 1                  | 1,25 |
| Ревматоидноподобный вариант   | 8                  | 10   |
| Псевдофлегмонозная форма  | 6                  | 7,5  |
| Подагра, протекающая по типу инфекционно-аллергического полиартрита | 1                  | 1,25 |
| Малосимптомная форма  | 1                  | 1,25 |

Продолжение таблицы 5

|                         |    |      |
|-------------------------|----|------|
| Периартритическая форма | 1  | 1,25 |
| Всего                   | 80 | 100  |

Согласно полученным нами данным (таблица 5) у большинства пациентов (62 человека, 77,5%) имел место классический вариант дебюта заболевания, и только в 22,5% – атипичные формы начала болезни. В группе пациентов с атипичными формами дебюта чаще всего имела место поздняя диагностика подагры по причине ошибочной диагностики других заболеваний. У 10% (8 человек) первоначально подагрический артрит был принят за ревматоидный, у 7,5% (6 человек) первоначально была назначена терапия гнойного артрита (консервативная, пункция сустава), не имевшая эффекта. Некоторым пациентам (2,5%) первоначально была диагностирована болезнь Рейтера.

#### 2.2.2. Клинико-лабораторные особенности течения подагры у мужчин и женщин

Клиническая характеристика исследуемых резидентов в зависимости от половой принадлежности представлена в таблице 6.

Таблица 6

Сравнительная характеристика клинических особенностей течения подагры в зависимости от пола

| Группы исследования                  | Мужчины (n=69)       | Женщины (n=11)     | p     |
|--------------------------------------|----------------------|--------------------|-------|
| Возраст пациентов                    | 53,8 [41,6; 66,2]    | 54,2 [43,8; 72,5]  | 0,09  |
| Средний возраст дебюта подагры       | 41,5 [34,5; 52,4]    | 52,4 [49,8; 64,2]  | 0,001 |
| Уровень МК сыворотки крови, мкмоль/л | 522,0 [443,0; 511,0] | 618 [553,0; 602,5] | 0,02  |

Продолжение таблицы 6

|   |                      |                      |        |
|---|----------------------|----------------------|--------|
| Уровень МК мочи, мкмоль/л                 | 3680 [2930; 4670]    | 4257 [3420; 5062]    | 0,3    |
| Количество пораженных суставов            | 5 [3,0; 7,0]         | 6,0 [3,0; 7,0]       | 0,2    |
| Количество атак в год                     | 7 [5,0; 8,0]         | 6,0 [4,0; 7,0]       | 0,5    |
| Медиана длительности течения артрита, дни | 12,0 [7,0; 16,0]     | 18,0 [7,0; 24,0]     | 0,0017 |
| Интенсивность боли по ВАШ, мм             | 65,0<br>[50,5; 72,0] | 62,5<br>[49,0; 75,0] | 0,058  |

Примечание: МК – мочевая кислота; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой.

Согласно полученным данным, в группе женщин отмечался более высокий уровень мочевой кислоты (618 [553,0; 602,5] мкмоль/л против 522,0 [443,0; 511,0] мкмоль/л у мужчин,  $p=0,02$ ). У мужчин подагра дебютировала раньше, чем у женщин – 41,5 [34,5; 52,4] и 52,4 [49,8; 64,2] соответственно, они отличались более длительным течением заболевания 5,7 [1,5; 12] против 4,2 [2; 6,5] года у женщин ( $p=0,01$ ). При анализе клинических вариантов начала заболевания установлено, что у преобладающего большинства мужчин (48 человек, 69%) имело место классическое начало заболевания (интенсивные боли в I плюснефаланговом суставе большого пальца стопы), и только лишь у 31% мужчин дебют подагры имел атипичную картину. В то же время, в группе женщин классический вариант наблюдался в 28,6% случаев, а в 71,4% – отмечались атипичные формы дебюта, в преобладающем большинстве (42,8%) – ревматоидноподобный вариант ( $p=0,004$ ). Тофусы у женщин формировались значительно раньше, чем у мужчин – через 2,5 [1,5; 6] и 5 [3; 12] лет соответственно ( $p<0,001$ ) и чаще локализовались в области суставов кистей, межфаланговых суставов стоп, у мужчин – над областью крупных суставов (коленных, голеностопных, локтевых). Продолжительность первого приступа артрита у женщин составила 18 [7; 24] суток, в группе мужчин – 12 [7; 16] суток ( $p=0,0017$ ). Также при расспросе анамнеза обращал внимание факт, что 42,5 %

мужчин указывали на наличие подагры у кровных родственников (брат, отец, дед), тогда как в группе женщин особых указаний на семейный анамнез не было.

Также при изучении анамнеза заболевания нами проведен анализ получаемой пациентами гипоурикемической терапии. Среди пациентов, включенных в исследование, регулярно принимали аллопуринол 33,7% пациентов, несистемный прием препарата отмечали 15% пациентов, 40% пациентов базисную терапию аллопуринолом не принимали, а 11,3% использовали аллопуринол для купирования обострения подагрического артрита (таблица 7). Доза принимаемого аллопуринола варьировала от 50 до 300 мг. Эффективность принимаемой терапии отмечали только 22% исследуемых. Большая приверженность к терапии отмечалась в группе женщин.

Таблица 7

Распределение больных подагрой в зависимости от приема аллопуринола

| Прием аллопуринола  | Количество больных | Процент, % |
|---|--------------------|------------|
| Регулярный прием  | 27                 | 33,7       |
| Нерегулярный прием  | 12                 | 15         |
| Отсутствие терапии  | 32                 | 40         |
| Прием аллопуринола с целью купирования подагрического артрита | 9                  | 11,3       |
| Всего   | 80                 | 100        |

Учитывая частое развитие подагры на фоне имеющихся обменных нарушений и заболеваний, в частности метаболического синдрома, который вносит свой неблагоприятный вклад в развитие и прогрессирование поражения многих органов и систем у больных подагрой, при обследовании пациентов оценивалось наличие избыточной массы тела. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по общепринятой методике (вес, кг / (рост, м)<sup>2</sup>). Окружность талии у пациентов с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> составила 118,4±16,4 см. Установлено, что 72 пациента (90%) имели избыточную массу тела или ожирение (таблица 8).

Таблица 8

## Распределение пациентов в зависимости от индекса массы тела

| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | Количество больных | Процент, % |
|------------------------|--------------------|------------|
| менее 25               | 8                  | 10         |
| 25 – 29,9              | 34                 | 42,5       |
| 30 – 39,9              | 38                 | 47,5       |
| Всего                  | 80                 | 100        |

В ходе сбора анамнеза всех пациентов были уточнены провоцирующие факторы обострения артрита. В половине случаев причиной повторных атак подагрического артрита явилось нарушение рекомендованной низкопуриновой диеты и алкоголя, реже – переохлаждение, физические нагрузки и травмы, простудные заболевания, прием ряда лекарственных препаратов, 5% пациентов затруднились уточнить причины обострения заболевания (таблица 9).

Таблица 9

## Распределение больных подагрой по наличию провоцирующих факторов

| Провоцирующий фактор   | Количество больных | Процент, % |
|--|--------------------|------------|
| Погрешности в диете  | 42                 | 52,5       |
| Прием алкоголя   | 12                 | 15         |
| Травмы   | 5                  | 6,25       |
| Температурный фактор (сауна, баня)   | 6                  | 7,5        |
| Физические нагрузки  | 7                  | 8,75       |
| Различные простудные и инфекционные заболевания                                | 4                  | 5          |
| Прием лекарственных препаратов (диуретики)                                     | 1                  | 1,25       |
| Без видимой причины  | 3                  | 3,75       |
| Сочетанное влияние нескольких факторов (алкоголь, диета, температурный фактор) | 28                 | 35         |

Более половины пациентов (87,5%, 70 человек) имели различную сопутствующую патологию. Структура сопутствующих заболеваний



представлена в таблице 10. Резиденты с сопутствующими заболеваниями в стадии обострения были исключены из исследования.

Таблица 10

## Структура сопутствующей патологии у пациентов с подагрой

| Нозологическая форма                                 | Количество больных | % к общему числу больных (n=80) | % в структуре сопутствующей патологии (n=70) |
|--|--------------------|---------------------------------|--|
| Хронический пиелонефрит без нарушения функции почек  | 7                  | 8,75                            | 10   |
| Остеохондроз   | 24                 | 30                              | 34,2   |
| Хронический гастрит                                  | 14                 | 17,5                            | 20   |
| Язвенная болезнь 12-перстной кишки                   | 2                  | 2,5                             | 2,8  |
| Хронический панкреатит                               | 12                 | 15                              | 17   |
| Хронический калькулезный и некалькулезный холецистит | 8                  | 10                              | 11,4   |
| Хроническая обструктивная болезнь легких             | 11                 | 13,75                           | 15,7   |
| Артериальная гипертензия                             | 70                 | 87,5                            | 100  |
| Сахарный диабет 2 типа                               | 6                  | 7,5                             | 8,6  |
| Преддиабет (НТГ и НГН)                               | 6                  | 7,5                             | 8,6  |
| ИБС без тяжелой сердечной недостаточности            | 24                 | 30                              | 34,3   |

Примечание: сумма параметров превышает 100%, т.к. ряд пациентов имели сочетание нескольких сопутствующих заболеваний

Широкое выявление в различных сочетаниях сопутствующей патологии у пациентов с подагрой и единичные случаи подагры без сопутствующих заболеваний еще раз подтверждают факт высокой коморбидности подагры.

При общем клиническом обследовании (общие анализы крови, мочи, ЭКГ) отклонений от нормы ни у одного пациента не обнаружено.

Показатели липидного обмена имели отклонения от общепринятых норм, но достоверных различий в группах мужчин и женщин, а также в различных возрастных группах не наблюдалось: уровни ХС и триглицеридов (ТГ) превышали норму, а холестерин липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) – в пределах оптимальных значений (таблица 11).

Таблица 11

## Ряд клинико-лабораторных показателей у больных подагрой

| Показатель (норма)          | Мужчины<br>(n=69)    | Женщины<br>(n=11)    | p    |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|------|
| ХС (3,3-5,5 ммоль/л)        | 5,8<br>[4,3; 6,5]    | 6,1<br>[5,4; 6,4]    | 0,06 |
| ТГ (0,14-1,7 ммоль/л)       | 2,7<br>[1,9; 3,2]    | 2,3<br>[1,7; 3,1]    | 0,45 |
| ХС-ЛПНП (1,5-3,3 ммоль/л)   | 2,8<br>[2,3; 3,4]    | 3,2<br>[2,65; 3,6]   | 0,3  |
| ХС-ХЛВП (0,9-1,9 ммоль/л)   | 1,1<br>[0,96; 1,2]   | 1,2<br>[0,97; 1,5]   | 0,7  |
| Глюкоза (3,5-6,1 ммоль/л)   | 5,1<br>[4,7; 5,8]    | 5,38<br>[4,9; 6,3]   | 0,4  |
| Креатинин (50-115 мкмоль/л) | 98,2<br>[89,2; 118]  | 97<br>[91,5; 126,5]  | 0,14 |
| Протеинурия (<0,033 г/л)    | 0,052<br>[0,04; 0,2] | 0,067<br>[0,01; 0,4] | 0,07 |

Примечание: ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ХСЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХСЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой.

## 2.3. Характеристика контрольной группы

Контрольную группу составили 46 здоровых пациентов, сопоставимых по возрасту (медиана возраста составила 52,6 [43,8; 62,3] года), у которых при клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании не выявлено

патологических отклонений от принятых в регионе нормативов. Соотношение мужчин и женщин в контрольной группе 25:21(1,2:1). По национальной принадлежности все обследуемые относились к популяции русских, родившихся и проживающих на территории Забайкальского края.

Все лица этой группы были генотипированы для выявления полиморфизмов генов фолатного цикла – *MTHFR* C677T; *MTHFR* A1298G; *MTR* A2756G; *MTRR* A66G, пуринового обмена – *APEX1* T444G; *HPRT* T396G rs137852477; *HPRT* A239T rs137852478) и гена, кодирующего уратные транспортеры и ассоциированного с транспортом аллопуринола (*ABCG2* C421A rs2231142).

## 2.4. Методы исследования

### 2.4.1. Общее клиническое обследование

Помимо общеклинического обследования, включавшего максимально полный сбор анамнеза и физикальное обследование, всем больным проводилось комплексное лабораторное и инструментальное исследование: клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови (мочевина, креатинин, общий белок, электролиты крови (калий, натрий, хлор), общий холестерин (ХС), спектр липопротеидов), ультразвуковое исследование почек, офтальмоскопия глазного дна, ЭКГ, рентгеноскопия органов грудной клетки.

### 2.4.2. Определение мочевой кислоты

#### *Определение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови и моче*

Мочевую кислоту сыворотки крови и мочи определяли стандартной тестовой системы фирмы «HUMAN», Германия (каталожный номер № 10690) с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой. Принцип метода: выделившаяся в процессе реакции перекись водорода реагирует в присутствии пероксидазы с 3,5-дихлоро-2-гидроксибензолсульфоновой кислотой и 4-аминофеназоном с образованием красно-фиолетового хинонимина. В случае регулярного приема пациентом аллопуринола терапия отменялась на 3-4 дня, после чего производился забор анализов. При приеме

пациентами препаратов, влияющих на обмен МК (диуретиков, малых доз аспирина, лозартана, амлодипина), они отменялись на 3-4 дня.

*Выявление кристаллов моноуратов натрия в синовиальной жидкости или содержимом тофуса*

Кристаллы МУН в синовиальной жидкости или содержимом тофуса выявляли методом поляризационной микроскопии.

#### 2.4.3. Определение уровня С-реактивного белка

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови больных определяли иммунотурбидиметрическим методом с использованием с помощью стандартной тестовой системы фирмы «HUMAN», Германия (каталожный номер № 11341). СРБ сыворотки крови реагирует с соответствующими антителами в антисыворотке с образованием иммунопреципитатов, приводящих к повышению мутности раствора. В качестве ускорителя в буферном растворе содержится полиэтиленгликоль. Образующаяся мутность раствора, измеряемая фотометрически, пропорциональна концентрации СРБ в пробе. Вычисление результатов производится исходя из результата фотометрирования стандартного раствора, которое проводится в каждой серии измерений.

#### 2.4.4. Визуально-аналоговая шкала

Выраженность болевого синдрома в области суставов определялась по шкале ВАШ (визуально-аналоговая шкала), на которую нанесены значения от «0» до «10», где «0-3» – слабый болевой синдром в области сустава, «4-6» – умеренная боль, «7-10» – максимально выраженный болевой синдром в области пораженного сустава. Всем исследуемым предоставлялась возможность отметить на шкале место, соответствующее выраженности последнего эпизода боли в области пораженного сустава.

#### 2.4.5. Молекулярно-генетические методы исследования

Молекулярно-генетические исследования выполнены в лаборатории НИИ Молекулярной генетики ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия. Взятие крови из локтевой вены у обследуемых больных производилось натощак в стерильных условиях. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной периферической крови с использованием комплекта реагентов «ДНК-Экспресс Кровь» (ООО НПФ «Литех», Россия) согласно инструкции производителя. Все пациенты были генотипированы для выявления полиморфизмов генов фолатного цикла (4 мутации) – *MTHFR* C677T; *MTHFR* A1298G; *MTR* A2756G; *MTRR* A66G с использованием набора «Генетика Метаболизма Фолатов» (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия); пуринового обмена – *APEX1* T444G; *HPRT* T396G rs137852477; *HPRT* A396T rs137852478) и гена, кодирующего уратные транспортеры и ассоциированного с транспортом аллопуринола (*ABCG2* C421A, rs2231142) с помощью набора Научно-производственной фирмы «Литех» методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени. Полимеразную цепную реакцию ДНК проводили на ПЦР-амплификаторе ДТ-96 (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия). Амплификацию ДНК проводили по следующему алгоритму: начальная денатурация в течение 3 минут при 95 °С, далее 40 циклов денатурации с интервалом 15 секунд при 95 °С, отжиг и элонгация – 40 секунд при 63 °С.

#### 2.5. Методика анализа результатов исследования

Данное исследование сопровождалось оформлением первичной медицинской документации, включающей разработку индивидуальной «Регистрационной карты пациента с подагрой». В протокол исследования помимо паспортных данных, анамнестических и клинических аспектов заболевания входили результаты лабораторно-инструментальных методов исследования, на основании

которых был создан электронный банк данных, содержащий сведения о каждом пациенте.

## 2.6. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10,0 [20, 37], on-line программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях "случай–контроль"» [14]. Статистически значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ . Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ . В случае несоответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга применялся точный критерий Фишера или  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

Различия по частоте аллелей и генотипов между группами оценены критерием  $\chi^2$  Пирсона, при необходимости вводилась поправка Йетса на непрерывность. Для оценки ассоциации генотипов и аллелей с подагрой рассчитаны показатели отношения шансов (odds ratio, OR), с оценкой 95%-ного доверительного интервала (confidence interval, CI). Значение OR=1 показывало отсутствие ассоциации; OR>1 свидетельствовало о положительной ассоциации заболевания с признаком (фактор повышенного риска); OR<1 рассматривалось как отрицательная ассоциация (фактор пониженного риска).

Анализ межгенных взаимодействий проведен с использованием программы редукции мультифакторных пространств – Multifactor Dimensionality Reduction, MDR, версия mdr-2.0\_beta\_8.3 [119] и ее модифицированной версии – GMDR, Generalized Multifactor Dimensionality Reduction, версия gmdr\_beta\_0.6.2 [80].

Количественные данные представлены в виде медианы (Me), а также 25-й и 75-й квартилей либо среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ( $M \pm m$ ). Для сравнительного анализа этих значений показателей использовался критерий Краскела-Уоллеса. Характер распределения полученных данных оценивался критерием нормальности Колмогоров-Смирнова. В случае нормального распределения выборки достоверность различия определяли с

помощью t-критерия Стьюдента (непарный для независимых наблюдений, парный – для зависимых). При отсутствии нормального распределения для независимых наблюдений использовался U-критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Анализ генетической предрасположенности к развитию подагры в популяции Забайкальского края

3.1.1. Анализ ассоциаций генов-кандидатов, регулирующих фолатный цикл (*MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G), с риском развития подагры

Исследование ассоциаций аллелей и генотипов 4 генов, регулирующих фолатный цикл, с развитием подагры проведено на выборке 80 пациентов с подагрой (соотношение мужчин и женщин 69:11) и 46 здоровых респондентов (соотношение мужчин и женщин в контрольной группе 25:21).

Распределение частот исследуемых полиморфизмов *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G в основной и контрольной группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ) (таблица 12).

Таблица 12

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизмов генов, регулирующих фолатный цикл по равновесию Харди-Вайнберга в группе больных подагрой и контрольной группе

| Генотипы                   | Частота генотипов |           | $\chi^2$ | p    |
|----------------------------|-------------------|-----------|----------|------|
|                            | Больные подагрой  |           |          |      |
|                            | Наблюдаемая       | Ожидаемая |          |      |
| <b><i>MTHFR</i> C677T</b>  |                   |           |          |      |
| Генотип С/С                | 0,375             | 0,338     | 1,86     | 0,17 |
| Генотип С/Т                | 0,413             | 0,487     |          |      |
| Генотип Т/Т                | 0,213             | 0,175     |          |      |
| <b><i>MTHFR</i> A1298C</b> |                   |           |          |      |
| Генотип А/А                | 0,538             | 0,553     | 0,54     | 0,46 |
| Генотип А/С                | 0,413             | 0,381     |          |      |
| Генотип С/С                | 0,050             | 0,066     |          |      |



|                            |                    |           |          |      |
|----------------------------|--------------------|-----------|----------|------|
| <b><i>MTR A2756G</i></b>   |                    |           | 1,66     | 0,2  |
| Генотип A/A                | 0,488              | 0,517     |          |      |
| Генотип A/G                | 0,463              | 0,404     |          |      |
| Генотип G/G                | 0,050              | 0,079     |          |      |
| <b><i>MTRR A66G</i></b>    |                    |           | 0,20     | 0,66 |
| Генотип A/A                | 0,188              | 0,175     |          |      |
| Генотип A/G                | 0,463              | 0,487     |          |      |
| Генотип G/G                | 0,350              | 0,338     |          |      |
| Генотипы                   | Частота генотипов  |           | $\chi^2$ | p    |
|                            | Контрольная группа |           |          |      |
|                            | Наблюдаемая        | Ожидаемая |          |      |
| <b><i>MTHFR C677T</i></b>  |                    |           | 0,47     | 0,49 |
| Генотип C/C                | 0,478              | 0,499     |          |      |
| Генотип C/T                | 0,457              | 0,415     |          |      |
| Генотип T/T                | 0,065              | 0,086     |          |      |
| <b><i>MTHFR A1298C</i></b> |                    |           | 0,11     | 0,74 |
| Генотип A/A                | 0,587              | 0,596     |          |      |
| Генотип A/C                | 0,370              | 0,352     |          |      |
| Генотип C/C                | 0,043              | 0,052     |          |      |
| <b><i>MTR A2756G</i></b>   |                    |           | 0,06     | 0,81 |
| Генотип A/A                | 0,696              | 0,700     |          |      |
| Генотип A/G                | 0,283              | 0,273     |          |      |
| Генотип G/G                | 0,022              | 0,027     |          |      |
| <b><i>MTRR A66G</i></b>    |                    |           | 0,49     | 0,48 |
| Генотип A/A                | 0,196              | 0,171     |          |      |
| Генотип A/G                | 0,435              | 0,485     |          |      |
| Генотип G/G                | 0,370              | 0,345     |          |      |

Примечание: p – уровень статистической значимости различий менее 0,05 свидетельствует об отклонениях в распределении частот генотипов в выборке от закона Харди-Вайнберга;  $\chi^2$  –  $\chi^2$ -тест

Частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизмов генов фолатного цикла (*MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G)

| Ген, генотипы, n (частота) | Пациенты с подагрой (n=80) | Группа контроля (n=46) | $\chi^2$ , p                                     | OR [CI]                           |
|----------------------------|----------------------------|------------------------|--|-----------------------------------|
| <b><i>MTHFR</i> C677T</b>  |                            |                        |  |                                   |
| <b>Генотипы</b>            |                            |                        |  |                                   |
| C/C                        | 30 (37,5%)                 | 22 (47,8%)             | $\chi^2=1,28$<br>p=0,26                          | 0,65<br>[0,31-1,36]               |
| C/T                        | 33 (41,3%)                 | 22 (47,8%)             | $\chi^2=0,51$<br>p=0,47                          | 0,77<br>[0,37-1,59]               |
| T/T                        | 17 (21,2%)                 | 2 (4,4%)               | <b><math>\chi^2=6,5</math></b><br><b>p=0,01</b>  | <b>5,94</b><br><b>[1,3-27,00]</b> |
| Всего                      | 80                         | 46                     |  |                                   |
| <b>Аллели</b>              |                            |                        |  |                                   |
| C                          | 93 (58,1%)                 | 66 (71,7%)             | <b><math>\chi^2=4,65</math></b><br><b>p=0,03</b> | <b>0,55</b><br><b>[0,31-0,94]</b> |
| T                          | 67 (41,9%)                 | 26 (28,3%)             | <b><math>\chi^2=4,65</math></b><br><b>p=0,03</b> | <b>1,83</b><br><b>[1,05-3,17]</b> |
| Всего                      | 160                        | 92                     |  |                                   |
| <b><i>MTHFR</i> A1298C</b> |                            |                        |  |                                   |
| <b>Генотипы</b>            |                            |                        |  |                                   |
| A/A                        | 43 (53,8%)                 | 27 (58,7%)             | $\chi^2=0,29$<br>p=0,59                          | 0,82<br>[0,39-1,70]               |
| A/C                        | 33 (41,2%)                 | 17 (37%)               | $\chi^2=0,22$<br>p=0,64                          | 1,19<br>[0,57-2,53]               |
| C/C                        | 4 (5%)                     | 2 (4,3%)               | $\chi^2=0,03$<br>p=0,87                          | 1,16<br>[0,20-6,58]               |
| Всего                      | 80                         | 46                     |  |                                   |
| <b>Аллели</b>              |                            |                        |  |                                   |
| A                          | 119 (74,4%)                | 71 (77,2%)             | $\chi^2=0,25$<br>p=0,62                          | 0,86<br>[0,47-1,57]               |
| C                          | 41 (25,6%)                 | 21 (22,8%)             | $\chi^2=0,25$<br>p=0,62                          | 1,16<br>[0,64-2,13]               |
| Всего                      | 160                        | 92                     |  |                                   |

| <b><i>MTR A2756G</i></b> |             |            |                            |                            |
|--------------------------|-------------|------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Генотипы</b>          |             |            |                            |                            |
| A/A                      | 39 (48,8%)  | 34 (73,9%) | $\chi^2=7,58$<br>$p=0,006$ | <b>0,33</b><br>[0,15-0,74] |
| A/G                      | 37 (46,2%)  | 11 (23,9%) | $\chi^2=5,78$<br>$p=0,01$  | <b>2,66</b><br>[1,18-5,98] |
| G/G                      | 4 (5%)      | 1 (2,2%)   | $\chi^2=0,61$<br>$p=0,43$  | 2,36<br>[0,26-21,8]        |
| Всего                    | 80          | 46         |                            |                            |
| <b>Аллели</b>            |             |            |                            |                            |
| A                        | 115 (71,9%) | 79 (85,9%) | $\chi^2=6,46$<br>$p=0,01$  | <b>0,42</b><br>[0,21-0,83] |
| G                        | 45 (28,1%)  | 13 (14,1%) | $\chi^2=6,46$<br>$p=0,01$  | <b>2,38</b><br>[1,2-4,69]  |
| Всего                    | 160         | 92         |                            |                            |
| <b><i>MTRR A66G</i></b>  |             |            |                            |                            |
| <b>Генотипы</b>          |             |            |                            |                            |
| C/C                      | 15 (18,8%)  | 9 (19,6%)  | $\chi^2=0,01$<br>$p=0,91$  | 0,95<br>[0,37-2,38]        |
| C/T                      | 37 (46,2%)  | 20 (43,5%) | $\chi^2=0,09$<br>$p=0,76$  | 1,12<br>[0,53-2,32]        |
| T/T                      | 28 (35%)    | 17 (36,9%) | $\chi^2=0,05$<br>$p=0,83$  | 0,92<br>[0,43-1,95]        |
| Всего                    | 80          | 46         |                            |                            |
| <b>Аллели</b>            |             |            |                            |                            |
| C                        | 67 (41,9%)  | 38 (41,3%) | $\chi^2=0,007$<br>$p=0,93$ | 1,02<br>[0,61-1,72]        |
| T                        | 93 (58,1%)  | 54 (58,7%) | $\chi^2=0,007$<br>$p=0,93$ | 0,98<br>[0,58-1,64]        |
| Всего                    | 160         | 92         |                            |                            |

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой;  $\chi^2$  –  $\chi^2$ -тест; OR – отношение шансов; CI – 95%-ный доверительный интервал (confidence interval).

У больных подагрой была выявлена более высокая частота генотипа *MTHFR* 677 T/T – 21,2% по сравнению с группой контроля – 4,4% ( $\chi^2=6,5$ ;  $p=0,01$ ), с увеличением риска развития заболевания в 5,94 раза (CI95%=1,3-27,00) и минорного аллеля T – 41,9% против 28,3% с повышением риска подагры в 1,83 раза ( $\chi^2=4,65$ ,  $p=0,03$ , OR=1,83, CI95%=1,05-3,17). Частота аллеля дикого типа (C),

напротив, преобладала в группе здоровых респондентов (71,7% против 58,1% соответственно,  $\chi^2=4,65$ ,  $p=0,03$ ,  $OR=0,55$ ,  $CI95\%=0,31-0,94$ ), что позволяет сделать заключение о протективной роли данного аллеля (таблица 13).

Установлена слабой силы положительная корреляционная взаимосвязь между генотипами *MTHFR* и уровнем МК ( $r=0,165$ ,  $p=0,026$ ). При сравнении больных подагрой с генотипами *MTHFR* 677 C/C, *MTHFR* 677 C/T, *MTHFR* 677 T/T с нарастанием копий Т аллеля отмечалось достоверное увеличение уровня МК – 491,5 мкмоль/л, 498,4 мкмоль/л, 548,6 мкмоль/л соответственно ( $p=0,02$ ).

Нами получено, что носительство генотипа *MTR* 2756 A/A и доминантного аллеля (А) данного гена ассоциировано с уменьшением риска развития заболевания в 3 и 2,38 раза соответственно (таблица 13). Наличие же минорного аллеля G гена *MTR* A2756G было ассоциировано с повышением риска подагры в 2,38 раза ( $\chi^2=6,46$ ,  $p=0,01$ ,  $OR=2,38$ ,  $CI95\%=1,2-4,69$ ). Носители гетерозиготного генотипа A/G также имели более высокий риск развития заболевания ( $\chi^2=5,78$ ,  $p=0,01$ ,  $OR=2,66$ ,  $CI95\%=1,18-5,98$ ). Ассоциации гомозиготного по минорному аллелю генотипа *MTR* 2756 G/G с риском развития подагры выявлено не было, что связано наиболее вероятно с малым количеством носителей данного генотипа в обеих выборках [16].

Сравнительную характеристику частоты распределения генотипов и аллелей генов *MTHFR* C677T и *MTR* A2756G у больных подагрой в зависимости от половой принадлежности провести было затруднительно ввиду несоответствия распределению мутаций равновесию Харди-Вайнберга в совокупности женщин как в основной, так и группе сравнения (отсутствие мутантных гомозигот).

Частоты генотипов и аллелей генов *MTHFR* A1298C, *MTRR* A66G в основной и контрольной группах не имели статистически значимых различий ( $p>0,05$ ).

### 3.1.2. Анализ ассоциаций генов пуринового обмена (*HPRT* T396G, *HPRT* A239T, *APEX1* T444G) с развитием подагры

При анализе распределения генотипов *HPRT* T396G (rs137852477) и *HPRT* A239T, rs137852478) как в основной, так и в контрольной группе выборка была полностью представлена носителями гомозигот по мажорному аллелю. В дальнейшем, с целью анализа межгенных взаимодействий, предрасполагающих к развитию подагры, данные локусы не рассматривались.

В ходе исследования полиморфизма гена *APEX1* T444G распределение всех гомозиготных и гетерозиготных мутаций в основной группе соответствовало закону Харди-Вайнберга. Частоты аллелей и генотипов в группах не имели статистически значимых отличий ( $p > 0,05$ ) (таблица 14). При анализе распределения частот генотипов данного полиморфизма в контрольной группе выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга ( $p = 0,03$ ), связанное с недостатком гомозигот по минорному аллелю (таблица 15).

Таблица 14

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма T444G гена *APEX1* по равновесию Харди-Вайнберга в группе больных подагрой

| Генотипы    | Частота генотипов |           | $\chi^2$ | p   |
|-------------|-------------------|-----------|----------|-----|
|             | Наблюдаемая       | Ожидаемая |          |     |
| Генотип T/T | 0,213             | 0,220     | 0,07     | 0,8 |
| Генотип T/G | 0,513             | 0,498     |          |     |
| Генотип G/G | 0,275             | 0,282     |          |     |

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой;  $\chi^2$  –  $\chi^2$ -тест.

Таблица 15

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма T444G гена *APEXI* по равновесию Харди-Вайнберга в группе контроля

| Генотипы    | Частота генотипов |           | $\chi^2$ | p    |
|-------------|-------------------|-----------|----------|------|
|             | Наблюдаемая       | Ожидаемая |          |      |
| Генотип T/T | 0,283             | 0,357     | 4,45     | 0,03 |
| Генотип T/G | 0,630             | 0,481     |          |      |
| Генотип G/G | 0,087             | 0,162     |          |      |

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой;  $\chi^2$  –  $\chi^2$ -тест.

При исследовании полиморфизма T444G гена *APEXI* у больных подагрой (таблица 16) обнаружена тенденция к повышению частоты мутантного аллеля G по сравнению с контрольной группой (53,1% против 40,2%;  $\chi^2=3,89$ ; p=0,04; OR=1,68; CI95%=1,00-2,83) и статистически значимое увеличение частоты гомозиготного генотипа G/G (27,5% против 9%;  $\chi^2=6,3$ ; p=0,01; OR=3,98; CI95%=1,28-12,4). Наряду с этим, носительство аллеля T ассоциировано с уменьшением риска развития подагры (46,9% против 59,8%;  $\chi^2=3,89$ ; p=0,04; OR=0,59; CI 95%=0,35-0,99).

Таблица 16

Частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма *APEXI* T444G rs1130409 у больных подагрой

| Ген, генотипы, n (частота) | Пациенты с подагрой (n=80) | Группа контроля (n=46) | $\chi^2$ , p            | OR [CI]             |
|----------------------------|----------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------|
| <b>Генотипы</b>            |                            |                        |                         |                     |
| T/T                        | 17 (21,3%)                 | 13 (28%)               | $\chi^2=0,79$<br>p=0,37 | 0,69<br>[0,29-1,58] |
| T/G                        | 41 (51,2%)                 | 29 (63%)               | $\chi^2=1,65$<br>p=0,19 | 0,62<br>[0,29-1,29] |
| G/G                        | 22 (27,5%)                 | 4 (9%)                 | $\chi^2=6,3$<br>p=0,01  | 3,98<br>[1,28-12,4] |
| Всего                      | 80                         | 46                     |                         |                     |

| Аллели |            |            |                           |                                   |
|--------|------------|------------|---------------------------|-----------------------------------|
| T      | 75 (46,9%) | 55 (59,8%) | $\chi^2=3,89$<br>$p=0,04$ | <b>0,59</b><br><b>[0,35-0,99]</b> |
| G      | 85 (53,1%) | 37 (40,2%) | $\chi^2=3,89$<br>$p=0,04$ | <b>1,68</b><br><b>[1,00-2,83]</b> |
| Всего  | 160        | 92         |                           |                                   |

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой;  $\chi^2$  –  $\chi^2$ -тест; OR – отношение шансов; CI – 95%-ный доверительный интервал (confidence interval).

Таким образом, были обнаружены различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *APEX1* T444G (rs1130409) у больных подагрой и здоровых респондентов. Наличие генотипа G/G и минорного аллеля G повышает риск подагры в 3,98 и 1,68 раза соответственно. Носительство аллеля дикого типа (T) оказывает возможное протективное влияние.

При изучении половых различий полиморфизма T444G гена *APEX1* rs1130409 у больных подагрой нами не было обнаружено статистически значимых изменений в группе женщин, в отличие от пациентов мужского пола (таблица 17).

Возможно, это связано с небольшим объемом выборки и при увеличении количества респондентов в группе женщин были бы получены соответствующие изменения.

Таблица 17

Частота распределения генотипов и аллелей *APEX1* T444G rs1130409 у больных подагрой в зависимости от пола

| Генотипы, n | Мужчины с подагрой (n=69) | Группа контроля (n=25) | $\chi^2$ , p              | OR [CI]             | Женщины с подагрой (n=11) | Группа контроля (n=21) | $\chi^2$ , p              | OR [CI]             |
|-------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------|
| Генотипы    |                           |                        |                           |                     |                           |                        |                           |                     |
| T/T         | 15 (21,7%)                | 10 (40%)               | $\chi^2=3,13$<br>$p=0,08$ | 0,42<br>[0,16-1,11] | 2 (18,2%)                 | 5 (23,8%)              | $\chi^2=0,13$<br>$p=0,71$ | 0,71<br>[0,11-4,44] |
| T/G         | 34 (49,3%)                | 13 (52%)               | $\chi^2=0,05$<br>$p=0,82$ | 0,89<br>[0,36-2,24] | 7 (63,6%)                 | 14 (66,7%)             | $\chi^2=0,03$<br>$p=0,86$ | 0,88<br>[0,19-4,03] |

|        |               |          |                           |                         |           |               |                           |                          |
|--------|---------------|----------|---------------------------|-------------------------|-----------|---------------|---------------------------|--------------------------|
| G/G    | 20 (29%)      | 2 (8%)   | $\chi^2=4,5$<br>$p=0,03$  | 4,69<br>[1,01-<br>21,8] | 2 (18,2%) | 2 (9,5%)      | $\chi^2=0,49$<br>$p=0,48$ | 2,11<br>[0,25-<br>17,48] |
| Всего  | 69            | 25       |                           |                         | 11        | 21            |                           |                          |
| Аллели |               |          |                           |                         |           |               |                           |                          |
| T      | 64<br>(46,4%) | 33 (96%) | $\chi^2=5,66$<br>$p=0,01$ | 0,45<br>[0,23-<br>0,87] | 11 (50%)  | 24<br>(57,1%) | $\chi^2=0,29$<br>$p=0,59$ | 0,75<br>[0,27-<br>2,11]  |
| G      | 74<br>(53,6%) | 17 (4%)  | $\chi^2=5,66$<br>$p=0,01$ | 2,24<br>[1,14-<br>4,40] | 11 (50%)  | 18<br>(42,9%) | $\chi^2=0,29$<br>$p=0,59$ | 1,33<br>[0,47-<br>3,75]  |

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой;  $\chi^2$  –  $\chi^2$ -тест; OR – отношение шансов; CI – 95%-ный доверительный интервал (confidence interval).

Частота мажорного аллеля T у мужчин с подагрой была практически в 2 раза ниже, чем в контрольной группе (46,4 против 96% соответственно;  $\chi^2=5,66$ ,  $p=0,01$ , OR=0,45, CI95%=0,23-0,87). В то же время минорный аллель G статистически значимо чаще встречался в основной группе мужчин по сравнению с группой контроля (53,6 против 4% соответственно;  $\chi^2=5,66$ ,  $p=0,01$ , OR=2,24, CI95%=1,14-4,40). Следовательно, можно предположить, что носительство минорного аллеля G ассоциировано с развитием подагры, а наличие в генотипе «дикого» аллеля T обуславливает протективное действие (таблица 17).

Гомозиготный по минорному аллелю генотип G/G чаще встречался в группе мужчин с подагрой по сравнению с группой здоровых мужчин (29% против 8% соответственно;  $\chi^2=4,5$ ,  $p=0,03$ , OR=4,69, CI95%=1,01-21,8), что, вероятно, ассоциировано с повышенным риском развития заболевания.

### 3.1.3. Роль полиморфизма гена, кодирующего уратные транспортеры (ABCG2 C421A), в развитии подагры

Полиморфный вариант C421A (rs2231142, Q141K) гена ABCG2 одинаково широко распространен как в азиатских (японской), так и в европейских, и афроамериканских популяциях [18, 19], в отличие от мутаций других локусов.



Поэтому в нашем исследовании рассматривался именно полиморфный локус Q141K и были получены данные, подтвердившие его ассоциацию с развитием подагры в популяции русских, проживающих на территории Забайкальского края.

На первом этапе нашего исследования было изучено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма С421А гена *ABCG2*. В основной и контрольной группах наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма С421А гена *ABCG2* соответствовали ожидаемому закону равновесия Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ) (таблица 18,19).

Таблица 18

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма С421А гена *ABCG2* по равновесию Харди-Вайнберга в группе больных подагрой

| Генотипы    | Частота генотипов |           | $\chi^2$ | p    |
|-------------|-------------------|-----------|----------|------|
|             | Наблюдаемая       | Ожидаемая |          |      |
| Генотип С/С | 0,738             | 0,744     | 0,23     | 0,63 |
| Генотип С/А | 0,250             | 0,237     |          |      |
| Генотип А/А | 0,013             | 0,019     |          |      |

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой;  $\chi^2$  –  $\chi^2$ -тест.

Таблица 19

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма С421А гена *ABCG2* по равновесию Харди-Вайнберга в группе контроля

| Генотипы    | Частота генотипов |           | $\chi^2$ | p    |
|-------------|-------------------|-----------|----------|------|
|             | Наблюдаемая       | Ожидаемая |          |      |
| Генотип С/С | 0,913             | 0,915     | 0,10     | 0,76 |
| Генотип С/А | 0,087             | 0,083     |          |      |
| Генотип А/А | 0,000             | 0,002     |          |      |

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой;  $\chi^2$  –  $\chi^2$ -тест.

При исследовании полиморфизма С421А гена *ABCG2* выявлено, что частота «дикого» аллеля С у пациентов с подагрой была ниже, чем в контрольной группе (86,2 против 95,7% соответственно;  $\chi^2=5,58$ ,  $p=0,018$ ,  $OR=0,29$ ,  $CI_{95\%}=0,09-0,86$ ). В то же время мутантный аллель А статистически значимо чаще встречался в группе больных подагрой по сравнению с группой контроля (13,8 против 4,3% соответственно;  $\chi^2=5,58$ ,  $p=0,018$ ,  $OR=3,5$ ,  $CI_{95\%}=1,16-10,52$ ). Таким образом, носительство минорного аллеля А ассоциировано с развитием подагры, а наличие в генотипе «дикого» аллеля С обуславливает протективное действие (таблица 20).

Таблица 20

Частота распределения генотипов и аллелей полиморфизма *ABCG2* С421А  
rs2231142 (Q141K) у больных подагрой

| Ген, генотипы, n (частота) | Пациенты с подагрой (n=80) | Группа контроля (n=46) | $\chi^2$ , p               | OR [CI]                    |
|----------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Генотипы</b>            |                            |                        |                            |                            |
| C/C                        | 59 (73,7%)                 | 42 (91,3%)             | $\chi^2=5,65$<br>$p=0,017$ | <b>0,27</b><br>[0,08-0,84] |
| C/A                        | 20 (25%)                   | 4 (8,7%)               | $\chi^2=5,03$<br>$p=0,024$ | <b>3,5</b><br>[1,11-10,98] |
| A/A                        | 1 (1,3%)                   | 0                      | –                          | –                          |
| Всего                      | 80                         | 46                     |                            |                            |
| <b>Аллели</b>              |                            |                        |                            |                            |
| C                          | 138 (86,2%)                | 88 (95,7%)             | $\chi^2=5,58$<br>$p=0,018$ | <b>0,29</b><br>[0,09-0,86] |
| A                          | 22 (13,8%)                 | 4 (4,3%)               | $\chi^2=5,58$<br>$p=0,018$ | <b>3,5</b><br>[1,16-10,52] |
| Всего                      | 160                        | 92                     |                            |                            |

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой;  $\chi^2$  –  $\chi^2$ -тест; OR – отношение шансов; CI – 95%-ный доверительный интервал.

Гомозиготный генотип C/C чаще встречался в группе здоровых респондентов по сравнению с основной группой (91,3 против 73,7% соответственно;  $\chi^2=5,65$ ,  $p=0,017$ ,  $OR=0,27$ ,  $CI_{95\%}=0,08-0,84$ ), что, вероятно, свидетельствует о протективном влиянии данного генотипа на развитие подагры.

Носительство же гетерозиготного генотипа С/А, напротив, ассоциировано с повышенным риском развития заболевания (25 против 8,7% соответственно;  $\chi^2=5,03$ ,  $p=0,024$ ,  $OR=3,5$ ,  $CI_{95\%}=1,11-10,98$ ). Судить о соотношении гомозигот по минорному (А) аллелю было невозможно ввиду малого количества респондентов с данным генотипом в группах сравнения (таблица 20).

Также следует отметить, что при изучении половых различий полиморфизма С421А гена *ABCG2* у больных подагрой нами не было обнаружено статистически значимых изменений в группе женщин, в отличие от пациентов мужского пола (таблица 21). Данный факт согласуется с данными литературы, выявившими ассоциацию с более высокой степенью гиперурикемии у мужчин, чем у женщин в японской и европейской популяциях [81, 82, 111, 130].

Таблица 21

Частота распределения генотипов и аллелей *ABCG2* С421А rs2231142 (Q141К) у больных подагрой в зависимости от пола

| Генотипы, n     | Мужчины с подагрой (n=69) | Группа контроля (n=25) | $\chi^2$ , p              | OR [CI]          | Женщины с подагрой (n=11) | Группа контроля (n=21) | $\chi^2$ , p              | OR [CI]           |
|-----------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------|
| <b>Генотипы</b> |                           |                        |                           |                  |                           |                        |                           |                   |
| С/С             | 50 (72,4%)                | 23 (92%)               | $\chi^2=4,04$<br>$p=0,04$ | 0,22 [0,04-1,06] | 9 (81,8%)                 | 19 (90,5%)             | $\chi^2=0,49$<br>$p=0,48$ | 0,47 [0,06-3,92]  |
| С/А             | 18 (26,1%)                | 2 (8%)                 | $\chi^2=3,58$<br>$p=0,04$ | 4,05 [0,87-18,9] | 2 (18,2%)                 | 2 (9,5%)               | $\chi^2=0,49$<br>$p=0,48$ | 2,11 [0,25-17,48] |
| А/А             | 1 (1,5%)                  | 0                      | –                         | –                | 0                         | 0                      | –                         | –                 |
| Всего           | 69                        | 25                     |                           |                  | 11                        | 21                     |                           |                   |
| <b>Аллели</b>   |                           |                        |                           |                  |                           |                        |                           |                   |
| С               | 118 (85,5%)               | 48 (96%)               | $\chi^2=3,91$<br>$p=0,04$ | 0,25 [0,06-1,09] | 20 (90,9%)                | 40 (95,2%)             | $\chi^2=0,46$<br>$p=0,49$ | 0,5 [0,07-3,8]    |
| А               | 20 (14,5%)                | 2 (4%)                 | $\chi^2=3,91$<br>$p=0,04$ | 4,07 [0,9-18,08] | 2 (9,1%)                  | 2 (4,8%)               | $\chi^2=0,46$<br>$p=0,49$ | 2,0 [0,26-15,26]  |
| Всего           | 138                       | 50                     |                           |                  | 22                        | 42                     |                           |                   |

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой;  $\chi^2$  –  $\chi^2$ -тест; OR – отношение шансов; CI – 95%-ный доверительный интервал.

Полученные нами результаты исследования полиморфизма С421А гена *ABCG2* продемонстрировали высокую частоту встречаемости мутантного (А) аллеля в группе больных подагрой по сравнению с контрольной группой, а также статистически значимое увеличение гетерозигот С/А в группе пациентов по сравнению с контрольной группой (рисунок 2).

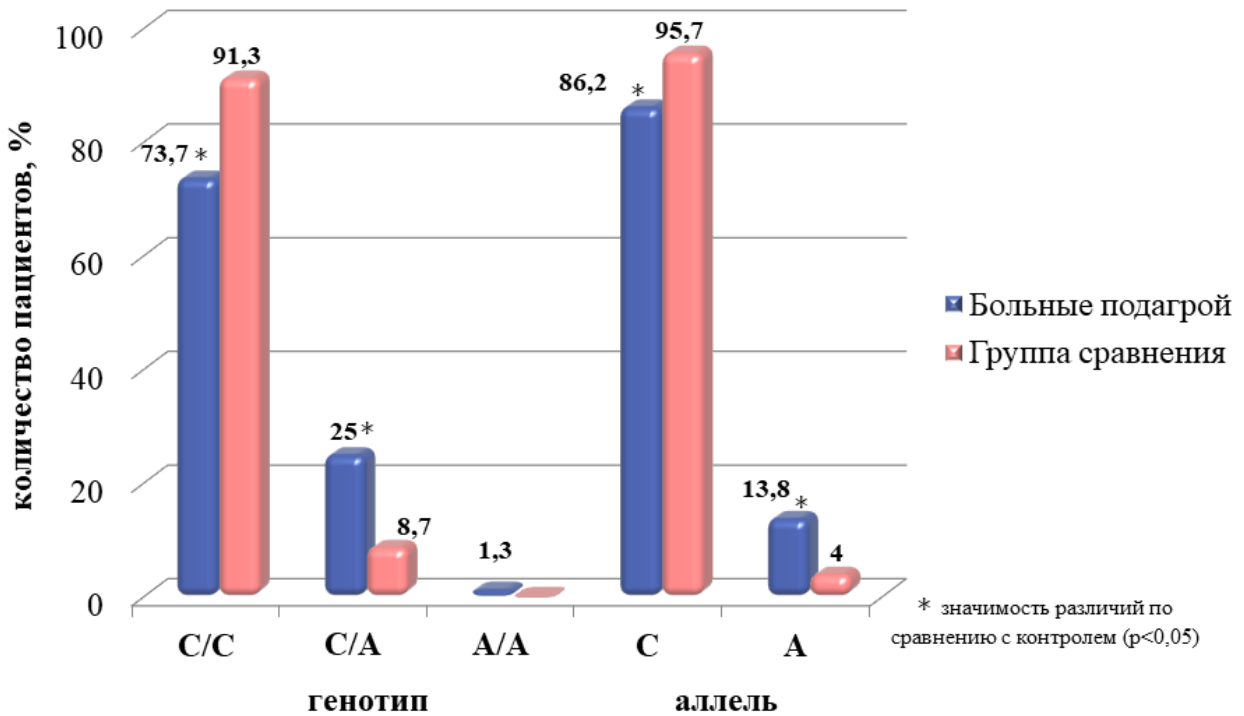


Рисунок 2. Распределение аллелей и генотипов С421А (rs2231142, Q141K) гена *ABCG2* в группе больных подагрой и группе сравнения

Таким образом, у больных подагрой обнаружены значительные различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса С421А гена *ABCG2* в популяции русских, родившихся и проживающих на территории Забайкальского края. Наличие мутантного аллеля А и гетерозиготного генотипа С/А повышает риск развития подагры в 3,5 раза ( $\chi^2=5,58$ ,  $p=0,018$ ,  $OR=3,5$ ,  $CI_{95\%}=1,16-10,52$  и  $\chi^2=5,03$ ,  $p=0,024$ ,  $OR=3,5$ ,  $CI_{95\%}=1,11-10,98$  соответственно), носительство же аллеля дикого типа (С) и гаплотипа С/С оказывает протективный характер [31].

Поскольку в литературе имеются немногочисленные указания на нарушение апикальной реабсорбции уратов через ряд уратных транспортеров на фоне лечения некоторыми лекарственными препаратами (туберкулостатики), приема этанола, на фоне диабетического кетоацидоза, гиперинсулинемии [109] нами была изучена функция почек в основной и контрольной группах. Достоверных различий в обеих исследуемых группах обнаружено не было (рисунок 3).

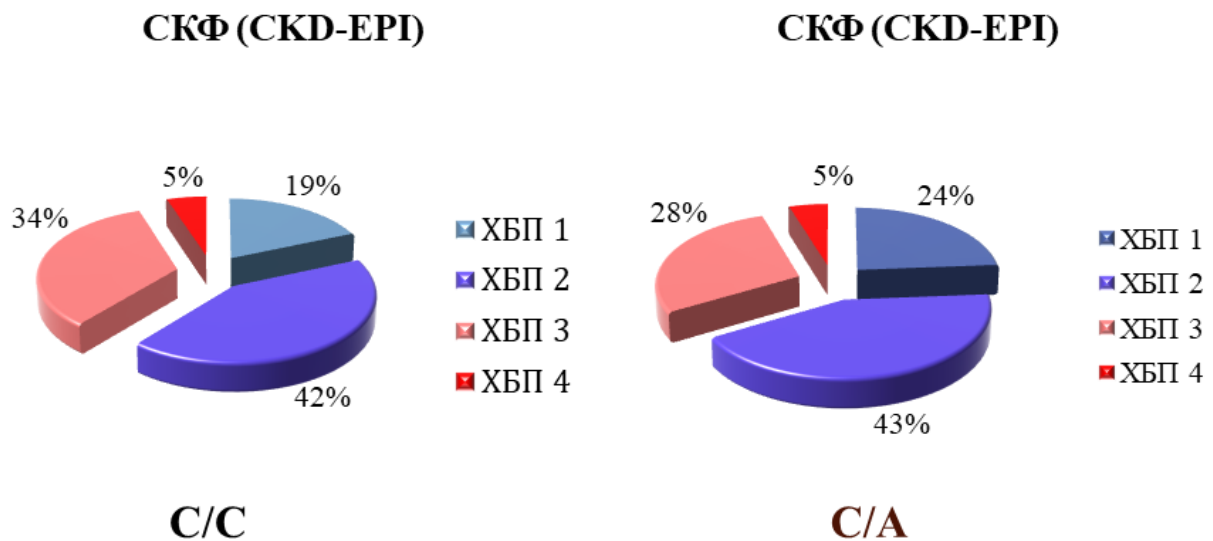


Рисунок 3. Функциональное состояние почек у носителей генотипов C/C и C/A гена *ABCG2* C421A

Представленные нами данные указывают на важную роль полиморфного локуса C421A гена *ABCG2* в патогенезе развития и подагры, что позволяет рассматривать полиморфизм гена *ABCG2* в одном ряду с традиционными внешними факторами риска развития подагры, такими как ожирение, погрешности в диете и избыточный прием алкоголя.

### 3.2. Анализ межгенных и ген-средовых взаимодействий, предрасполагающих к развитию подагры в популяции русских, проживающих в Забайкальском крае

Анализ ассоциаций полиморфизмов отдельных локусов с развитием мультифакториальных заболеваний не всегда дает полное представление о механизмах формирования наследственной предрасположенности, поскольку в основе ряда патологий лежат сложные межгенные взаимодействия, которые необходимо учитывать при прогнозировании риска развития заболевания и разработке мероприятий по профилактике. В связи с этим нами были детально проанализированы модели межгенных взаимодействий изучаемых локусов у больных подагрой.

Моделирование межгенных взаимодействий произведено с использованием программы MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) [119] и ее модифицированной версии GMDR (Generalized Multifactor Dimensionality Reduction) [80], которая позволяет оценивать неодинаковые по количеству выборки больных и контроля. В данных программах мультилокусные генотипы суммируются в группы повышенного и пониженного риска развития заболевания. Это и позволяет уменьшить размерность числа рассчитываемых параметров. При этом программы позволяют анализировать взаимосвязи между различным количеством генов (от 2 до 15). С помощью многократного перекрестного расчета введенных первичных данных оцениваются все потенциально возможные мультилокусные модели SNP-маркеров, в результате чего выбирается наилучшая модель, с наиболее высокой точностью позволяющая оценить наличие или отсутствие вероятности развития какого-либо заболевания.

Среди всех мультилокусных моделей нами были выбраны модели с наименьшей ошибкой предсказания и максимальной воспроизводимостью. Программа MDR также использовалась для визуализации характера межгенных взаимодействий в виде дендрограмм и радиальных схем.

У всех обследованных пациентов с подагрой проведена оценка межгенных взаимодействий изученных нами полиморфных локусов генов-кандидатов потенциально предрасполагающих к развитию подагры.

Для выборки моделей были использованы как алгоритм полного поиска (Exhaustive search algorithm), оценивающий все возможные сочетания генотипов, детерминирующих риск развития подагры, так и алгоритм принудительного поиска (Forced search algorithm), позволяющий выбирать полиморфные локусы для исследования сочетаний генотипов вручную.

На рисунке 4 представлена дендрограмма, отражающая кластерную структуру взаимодействия изучаемых генов, предрасполагающих к развитию подагры в популяции русских Забайкальского края.

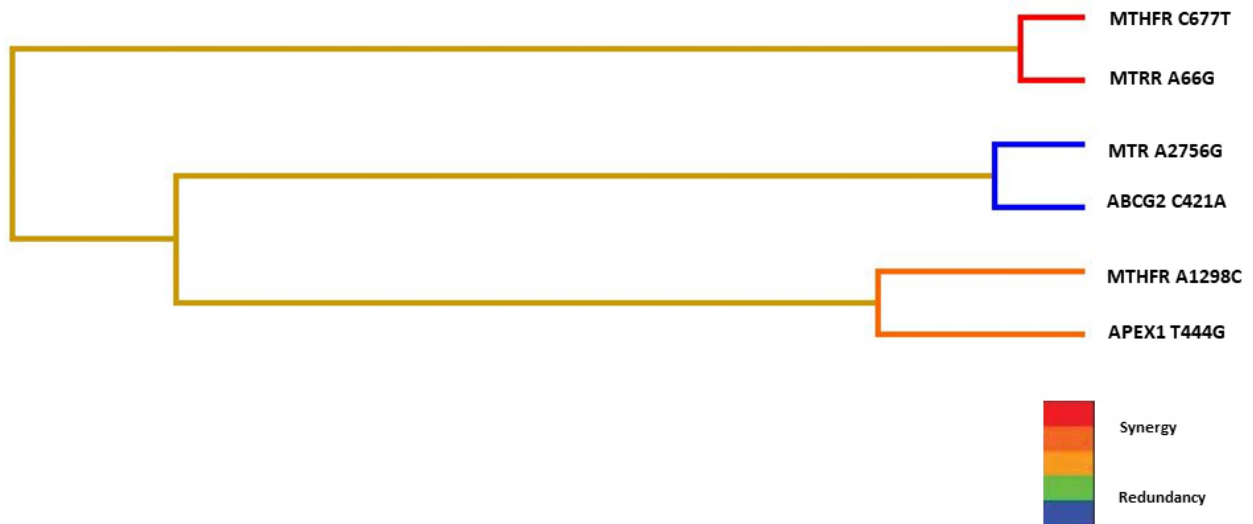


Рисунок 4. Дендрограмма кластерной структуры взаимодействия исследуемых генов у больных подагрой. Короткие линии указывают на сильное взаимодействие указанных локусов; длинные отражают слабую связь. Цвета в легенде: красный цвет – высокая степень синергичного взаимодействия; оранжевый: меньшая степень взаимодействия; коричневый – промежуточный этап между синергизмом и антагонизмом (отсутствие связи или независимость эффектов отдельных локусов); зеленый и синий – антагонизм эффектов с большей или меньшей степенью.

Действие генов *MTHFR* C677T и *MTRR* A66G является синергическим, меньшая степень синергизма характерна для генов *MTHFR* A1298C и *APEX1* T444G. Наличие антагонистического эффекта можно предположить у локусов *MTR* A2756G и *ABCG2* C421A.

На следующем этапе нами была оценена информационная ценность каждого генетического маркера. Взаимодействие пар генов оценено с помощью схемы Фрюхтерман–Рейнгольда (рисунок 5).

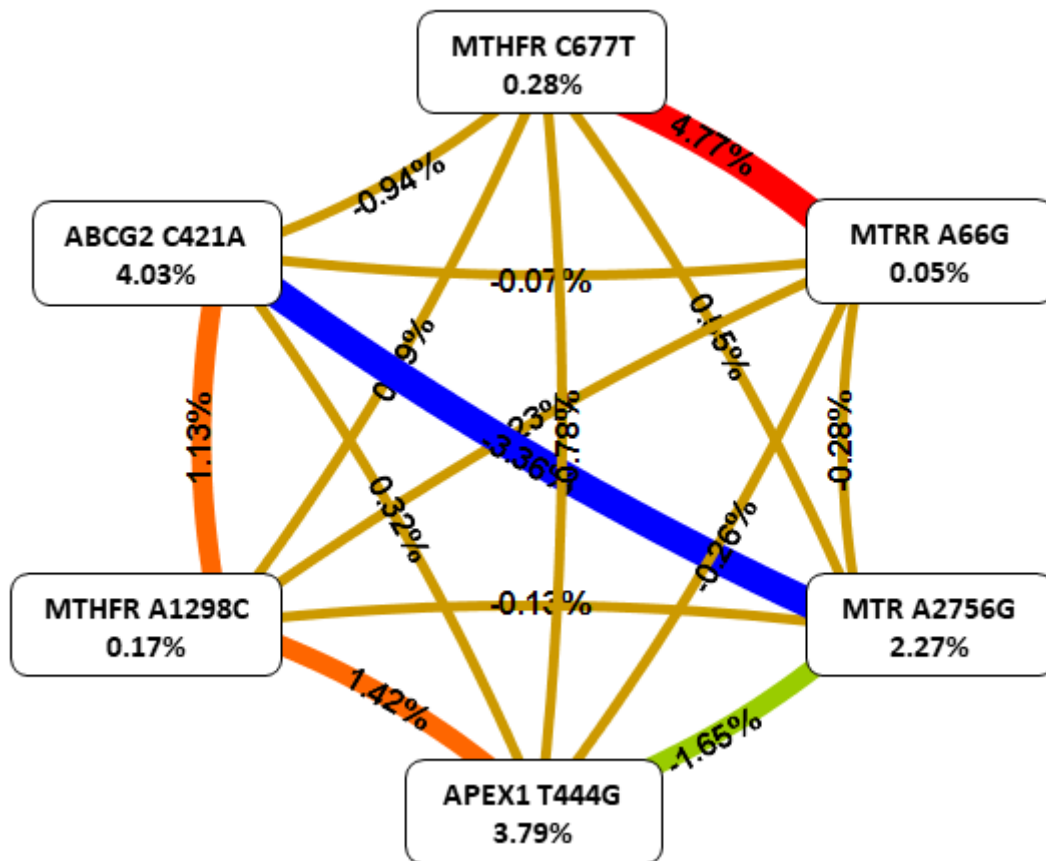


Рисунок 5. Схема Фрюхтерман–Рейнгольда для межгенных взаимодействий *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G, *ABCG2* C421A и *APEX1* T444G у больных подагрой.

Согласно схеме Фрюхтерман–Рейнгольда из шести анализируемых полиморфизмов наибольшим предсказательным потенциалом обладают полиморфизмы *ABCG2* C421A (4,03%), *APEX1* T444G (3,79%) и *MTR* A2756G (2,27%). Тогда как оптимальными межгенными взаимодействиями являются *MTHFR* C677T и *MTRR* A66G. На долю данной комбинации приходится 4,77%



фенотипической энтропии, демонстрируя выраженный синергический эффект данных полиморфизмов при формировании предрасположенности к развитию подагры в популяции русских, проживающих в Забайкальском крае. Также достаточно высокой фенотипической энтропией обладают комбинации *ABCG2* C421A и *MTHFR* A1298C (1,13%), *APEX1* T444G и *MTHFR* A1298C (1,42%), имеющие средней силы синергический эффект. Аллели *ABCG2* C421A и *MTR* A2756G обладают достаточно сильными антагонистическими эффектами (-3,36%), аллели *APEX1* T444G и *MTR* A2756G имеют умеренной силы отрицательные эффекты (-1,65%). Остальные аллельные варианты оказывают независимый эффект в формировании подагры (рисунок 5).

Таблица 22

Модели межгенных взаимодействий изучаемых генов у больных подагрой  
(GMDR)

| Оптимальные модели межгенных взаимодействий   | Опытная взвешенная точность (Training Bal. Acc.) | Контрольная взвешенная точность (Testing Bal. Acc.) | Воспроизводимость модели (CV consistency) | Тест на значимость (p) |
|---|--|---|---|------------------------|
| <i>ABCG2</i> C421A (rs2231142)×<br><i>APEX1</i> T444G   | 0,6725   | 0,6730  | 10/10                                     | 9 (0,0107)             |
| <i>MTHFR</i> C677T×<br><i>MTRR</i> A66G×<br><i>ABCG2</i> C421A (rs2231142)                        | 0,7152   | 0,6455  | 10/10                                     | 9 (0,0107)             |
| <i>MTHFR</i> A1298C×<br><i>ABCG2</i> C421A (rs2231142)×<br><i>APEX1</i> T444G                     | 0,7216   | 0,6716  | 10/10                                     | 9 (0,0107)             |
| <i>MTHFR</i> C677T×<br><i>MTRR</i> A66G×<br><i>ABCG2</i> C421A (rs2231142)×<br><i>APEX1</i> T444G | 0,8012   | 0,6657  | 10/10                                     | 10 (0,0010)            |

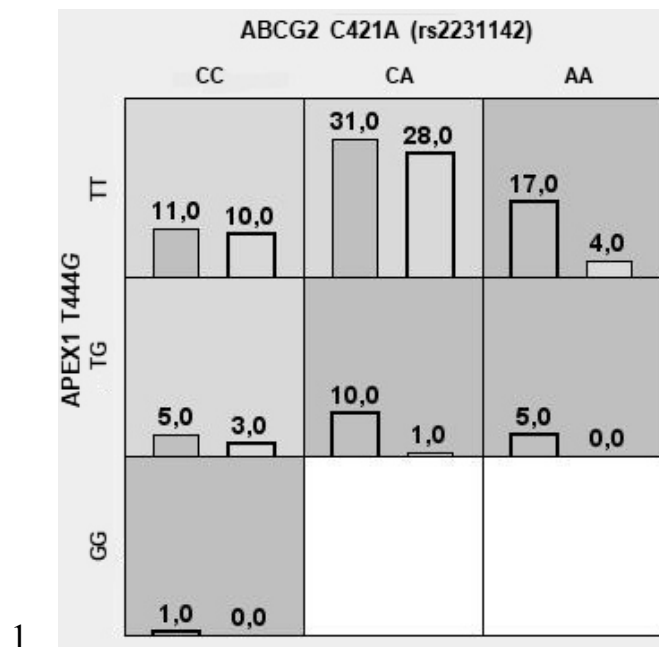
|  |        |        |       |            |
|--|--------|--------|-------|------------|
| <i>MTHFR</i><br><i>C677T</i> × <i>MTR</i><br><i>A2756G</i> × <i>MTRR</i><br><i>A66G</i> × <i>ABCG2</i><br><i>C421A</i><br>(rs2231142)×<br><i>APEX1</i> T444G                                 | 0,8351 | 0,6723 | 10/10 | 9 (0,0107) |
| <i>MTHFR</i> <i>C677T</i> ×<br><i>MTHFR</i><br><i>A1298C</i> × <i>MTR</i><br><i>A2756G</i> × <i>MTRR</i><br><i>A66G</i> × <i>ABCG2</i><br><i>C421A</i><br>(rs2231142)×<br><i>APEX1</i> T444G | 0,8728 | 0,5051 | 10/10 | 6 (0,3770) |

Примечание: получено с помощью метода GMDR.

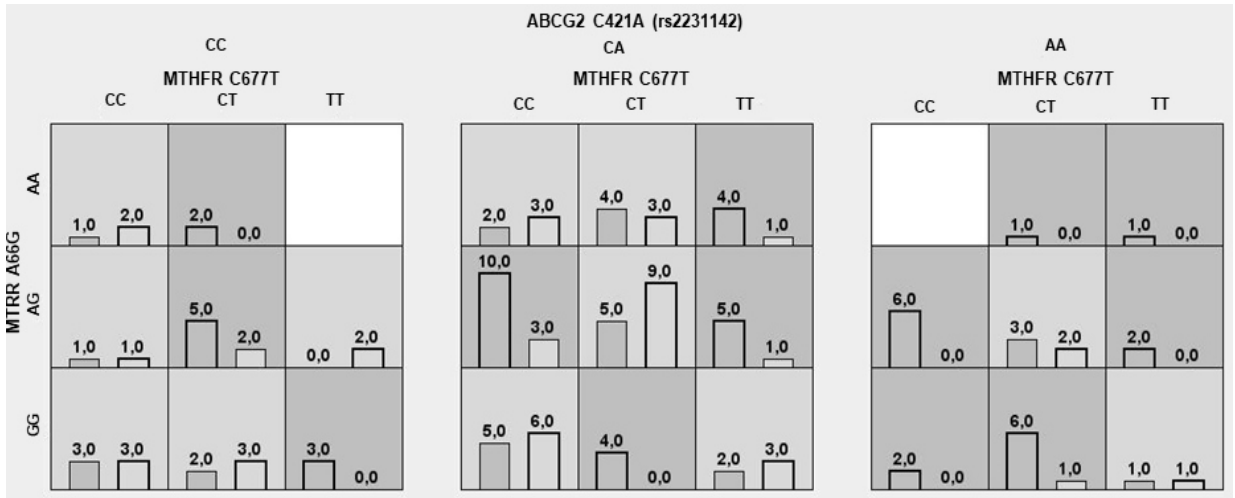
Исходя из максимальных значений коэффициента перекрестной проверки и точности предсказания наиболее оптимальными межгенными моделями являются двухлокусная модель *ABCG2* *C421A* (rs2231142)×*APEX1* T444G (коэффициент перекрестной проверки 10/10, опытная взвешенная точность – 0,6725, контрольная взвешенная точность – 0,6730, точность предсказания 67%, p=0,0107), две трехлокусные модели *MTHFR* *C677T*×*MTRR* *A66G*×*ABCG2* *C421A* (rs2231142) (коэффициент перекрестной проверки 10/10, опытная взвешенная точность – 0,7152, контрольная взвешенная точность – 0,6455, точность предсказания 64%, p=0,0107) и *MTHFR* *A1298C*×*ABCG2* *C421A* (rs2231142)×*APEX1* T444G (коэффициент перекрестной проверки 10/10, опытная взвешенная точность – 0,7216, контрольная взвешенная точность – 0,6716, точность предсказания 67%, p=0,0107), четырехлокусная модель *MTHFR* *C677*×*MTRR* *A66G*×*ABCG2* *C421A* (rs2231142)×*APEX1* T444G (воспроизводимость модели 10/10, опытная взвешенная точность – 0,8012, контрольная взвешенная точность – 0,6657, точность предсказания 66%, p=0,001), пятилокусная модель *MTHFR* *C677T*×*MTR* *A2756G* × *MTRR* *A66G*×*ABCG2* *C421A* (rs2231142)×*APEX1* T444G (воспроизводимость модели 10/10, опытная

взвешенная точность – 0,8351, контрольная взвешенная точность – 0,6723, точность предсказания 67%,  $p=0,0107$ ) (таблица 22). Для шестилочусной модели достоверно значимых комбинаций установлено не было.

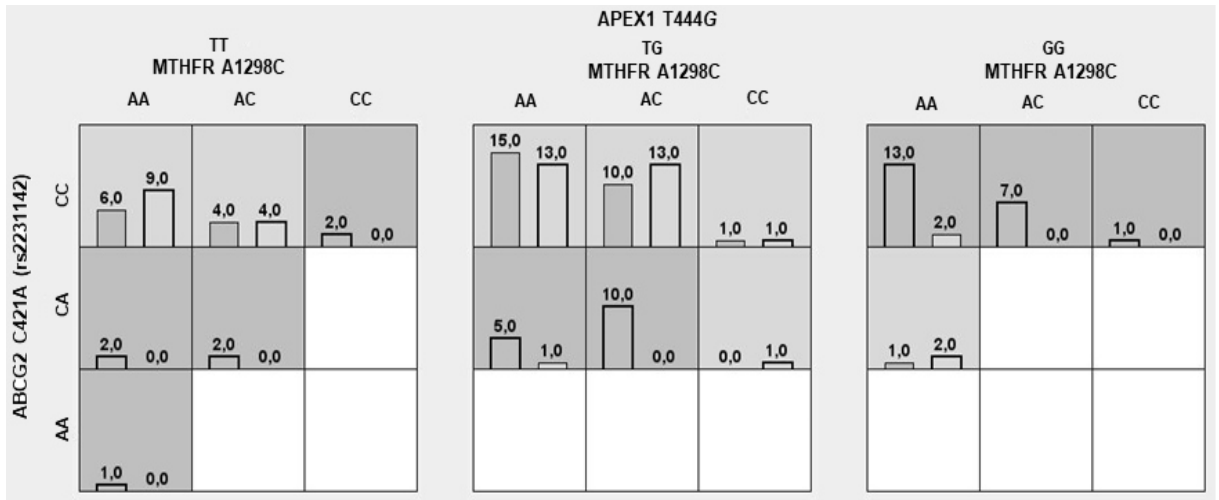
Для каждой модели межгенных взаимодействий проведено сравнение частот встречаемости генотипов взаимодействующих генов в выборке больных подагрой и у здоровых респондентов. На рисунке 6 представлено распределение двухлокусных *ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G, трехлокусных *MTHFR* C677T×*MTRR* A66G×*ABCG2* C421A (rs2231142) и *MTHFR* A1298C×*ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G, четырехлокусных *MTHFR* C677T×*MTRR* A66G×*ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G и пятилокусных *MTHFR* C677T×*MTR* A2756G×*MTRR* A66G×*ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G сочетаний генотипов полиморфизмов, ассоциированных с повышенным и пониженным риском развития подагры у русских представителей популяции Забайкальского края.



2.1.



2.2.



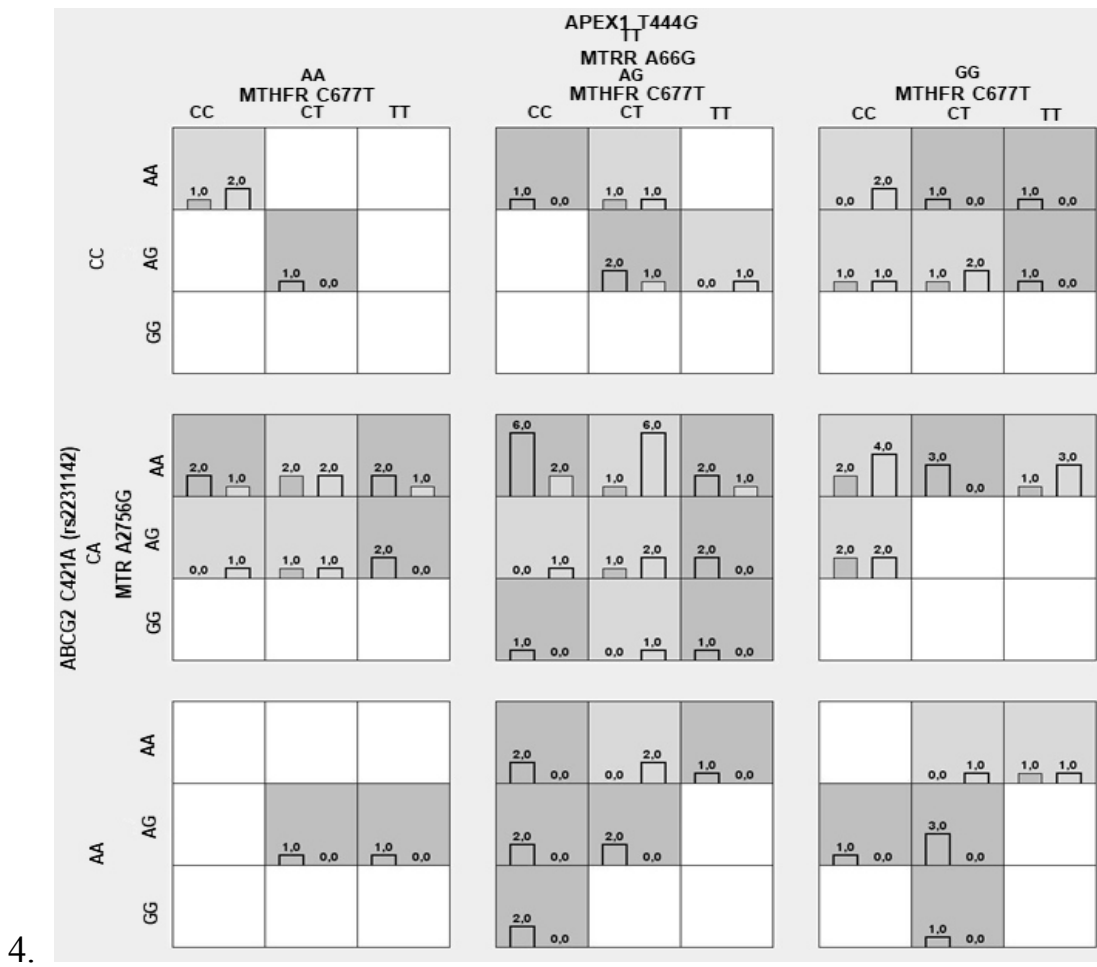
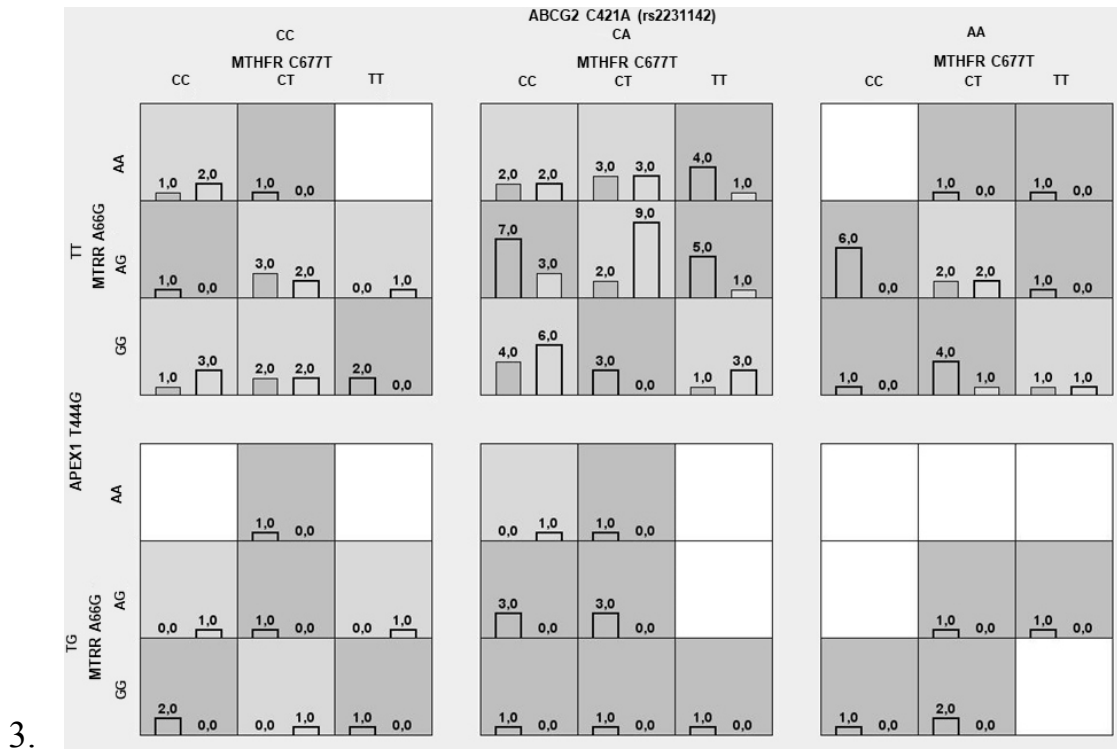


Рисунок 6. Получено методом MDR. Графическое представление моделей межгенных взаимодействий генов-кандидатов, предрасполагающих к развитию подагры у русских в популяции Забайкальского края. 1 – двухлокусная, 2.1, 2.2 –

трехлокусные модели, 3 – четырехлокусная, 4 – пятилокусная (ячейки темно-серого цвета – генотипы повышенного риска, ячейки светло-серого цвета – генотипы пониженного риска (в каждой ячейке слева – группа больных, справа – группы контроля), ячейки белого цвета – сочетания генотипов отсутствуют).

При попарном сравнении частот встречаемости генотипов для каждой модели были определены наиболее значимые сочетания генотипов повышенного и пониженного риска развития подагры (таблица 23).

Таблица 23

| Генотипы повышенного и пониженного риска развития подагры  |                         |                           |                         |                  |
|--|-------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------|
| Комбинация генотипов, n (%)  | Больные подагрой (n=80) | Контрольная группа (n=46) | $\chi^2$ , p            | OR [CI]          |
| <b>Двухлокусная модель <i>ABCG2</i> C421A (rs2231142) × <i>APEX1</i> T444G</b>                       |                         |                           |                         |                  |
| Комбинация генотипов повышенного риска   |                         |                           |                         |                  |
| <i>ABCG2</i> C421A (rs2231142)*CA – <i>APEX1</i> T444G*TG  | 10 (12,5%)              | 1 (2,2%)                  | $\chi^2=3,91$<br>p=0,04 | 6,43 [0,79-51,9] |
| Комбинация генотипов пониженного риска   |                         |                           |                         |                  |
| <i>ABCG2</i> C421A (rs2231142)*CA – <i>APEX1</i> T444G*TT  | 31 (38,75%)             | 28 (60,87%)               | $\chi^2=5,74$<br>p=0,01 | 0,4 [0,19-0,86]  |
| <b>Трехлокусная модель <i>MTHFR</i> C677T × <i>MTRR</i> A66G × <i>ABCG2</i> C421A (rs2231142)</b>    |                         |                           |                         |                  |
| Комбинация генотипов пониженного риска   |                         |                           |                         |                  |
| <i>MTHFR</i> C677T*CT–<br><i>MTRR</i> A66G*AG –<br><i>ABCG2</i> C421A (rs2231142)*CA                 | 5 (6,25%)               | 9 (19,57%)                | $\chi^2=5,24$<br>p=0,02 | 0,27 [0,08-0,88] |
| <b>Трехлокусная модель <i>MTHFR</i> A1298C × <i>ABCG2</i> C421A (rs2231142) × <i>APEX1</i> T444G</b> |                         |                           |                         |                  |
| Комбинация генотипов повышенного риска   |                         |                           |                         |                  |

Продолжение таблицы 23

|   |                |               |                           |                      |
|---|----------------|---------------|---------------------------|----------------------|
| <i>MTHFR</i> A1298C<br>*AA– <i>ABCG2</i><br>C421A<br>(rs2231142)*CC –<br><i>APEX1</i> T444G*GG  | 13<br>(16,25%) | 2<br>(4,3%)   | $\chi^2=3,94$<br>p=0,04   | 4,27<br>[0,92-19,84] |
| Комбинация генотипов пониженного риска  |                |               |                           |                      |
| <i>MTHFR</i> A1298C<br>*AA– <i>ABCG2</i><br>C421A<br>(rs2231142)*CC –<br><i>APEX1</i> T444G*TT  | 6<br>(7,5%)    | 9<br>(19,57%) | $\chi^2=4,05$<br>p=0,04   | 0,33<br>[0,11-1,00]  |
| Четырехлокусная модель<br><b><i>MTHFR</i> C677T×<i>MTRR</i> A66G×<i>ABCG2</i> C421A (rs2231142)×<i>APEX1</i> T444G</b>                      |                |               |                           |                      |
| Комбинация генотипов пониженного риска  |                |               |                           |                      |
| <i>MTHFR</i> C677T*CT–<br><i>MTRR</i> A66G*AG –<br><i>ABCG2</i> C421A<br>(rs2231142)*CA –<br><i>APEX1</i> T444G*TT                          | 2<br>(2,4%)    | 9<br>(19,6%)  | $\chi^2=10,67$<br>p=0,001 | 0,11<br>[0,02-0,51]  |
| Пятилокусная модель<br><b><i>MTHFR</i> C677T×<i>MTR</i> A2756G ×<i>MTRR</i> A66G×<i>ABCG2</i> C421A (rs2231142)×<br/><i>APEX1</i> T444G</b> |                |               |                           |                      |
| Комбинация генотипов пониженного риска  |                |               |                           |                      |
| <i>MTHFR</i> C677T*CT–<br><i>MTR</i> A2756G*AA–<br><i>MTRR</i> A66G*AG–<br><i>ABCG2</i> C421A<br>(rs2231142)*CA–<br><i>APEX1</i> T444G*TT   | 1<br>(1,25%)   | 6<br>(13%)    | $\chi^2=7,74$<br>p=0,005  | 0,08<br>[0,009-0,73] |

Примечание: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой;  $\chi^2$  –  $\chi^2$ -тест; OR – отношение шансов; CI – 95%-ный доверительный интервал (confidence interval).

В предыдущей главе не выявлено ассоциации полиморфизма генов *MTHFR* A1298C и *MTRR* A66G с риском развития подагры в популяции русских Забайкальского края, но, согласно полученным нами данным, в сочетании с другими полиморфными локусами данные гены принимают участие в

детерминации риска развития подагры. Можно предположить, что это основано на эпистатических взаимодействиях данных генов, заключающихся во влиянии генотипов других локусов на влияние каждого генотипа какого-то определенного локуса на риск развития заболевания.

Для двухлокусной модели генотипом повышенного риска развития подагры является *ABCG2* C421A (rs2231142)\*CA – *APEXI* T444G\*TG ( $\chi^2=3,91$ ,  $p=0,04$ , OR=6,43, CI95%=0,79-51,9); генотипом пониженного риска – *ABCG2* C421A (rs2231142)\*CA – *APEXI* T444G\*TT ( $\chi^2=5,74$ ,  $p=0,01$ , OR=0,4, CI95%=0,19-0,86), для трехлокусной модели *MTHFR* A1298C×*ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEXI* T444G комбинацией генотипов повышенного риска является *MTHFR* A1298C\*AA–*ABCG2* C421A (rs2231142)\*CC–*APEXI* T444G\*GG ( $\chi^2=3,94$ ,  $p=0,04$ , OR=4,27, CI95%=0,92-19,84); гаплотипом пониженного риска – *MTHFR* A1298C\*AA–*ABCG2* C421A (rs2231142)\*CC – *APEXI* T444G\*TT ( $\chi^2=4,05$ ,  $p=0,04$ , OR=0,33, CI95%=0,11-1,00). Для трехлокусной модели *MTHFR* C677T×*MTRR* A66G×*ABCG2* C421A (rs2231142), четырехлокусной и пятилокусной моделей генотипами пониженного риска являются *MTHFR* C677T\*CT – *MTRR* A66G\*AG – *ABCG2* C421A (rs2231142)\*CA ( $\chi^2=5,24$ ,  $p=0,02$ , OR=0,27, CI95%=0,08-0,88), *MTHFR* C677T\*CT – *MTRR* A66G\*AG – *ABCG2* C421A (rs2231142)\*CA – *APEXI* T444G\*TT ( $\chi^2=10,67$ ,  $p=0,001$ , OR=0,11, CI95%=0,02-0,51) и *MTHFR* C677T\*CT – *MTRR* A66G\*AG – *ABCG2* C421A (rs2231142)\*CA – *APEXI* T444G\*TT ( $\chi^2=7,74$ ,  $p=0,005$ , OR=0,08, CI95%=0,009-0,73) соответственно. Для данных моделей не было выявлено ни одной комбинации генотипов, статистически значимо ассоциированных с повышенным риском развития подагры. Наиболее вероятно это связано с небольшим объемом исследуемой выборки.

На следующем этапе с целью анализа статистически значимых моделей использован алгоритм принудительного поиска (Forced search algorithm) для оценки характера связей генотипов полиморфных локусов.

При анализе двухлокусной модели *ABCG2* C421A (rs2231142)× *APEXI* T444G обнаружено, что оба гена вносят практически одинаковый вклад, а



взаимоотношение обоих генов характеризуется слабовыраженным синергизмом (рисунок 7).

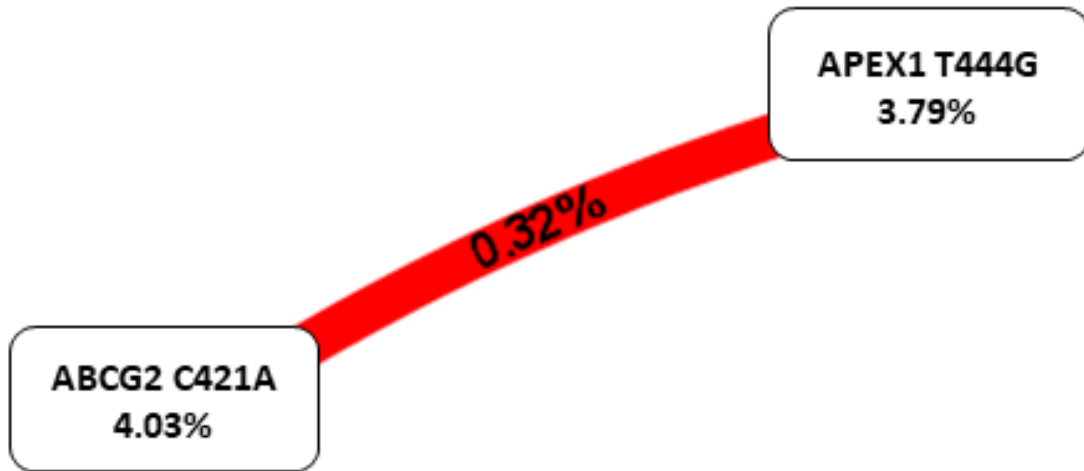


Рисунок 7. Межгенные взаимодействия полиморфных локусов генов, предрасполагающих к развитию подагры в популяции русских Забайкальского края (двухлокусная модель). Красный цвет – высокая степень синергичного взаимодействия.

При анализе трехлокусной модели *MTHFR* C677T×*MTRR* A66G×*ABCG2* C421A (rs2231142) обнаружено, что ведущую роль играет ген *ABCG2* C421A (rs2231142). Взаимоотношения генов *MTHFR* C677T и *MTRR* A66G характеризуются выраженным синергизмом и слабым антагонизмом в отношении гена *ABCG2* C421A (rs2231142) (рисунок 8).

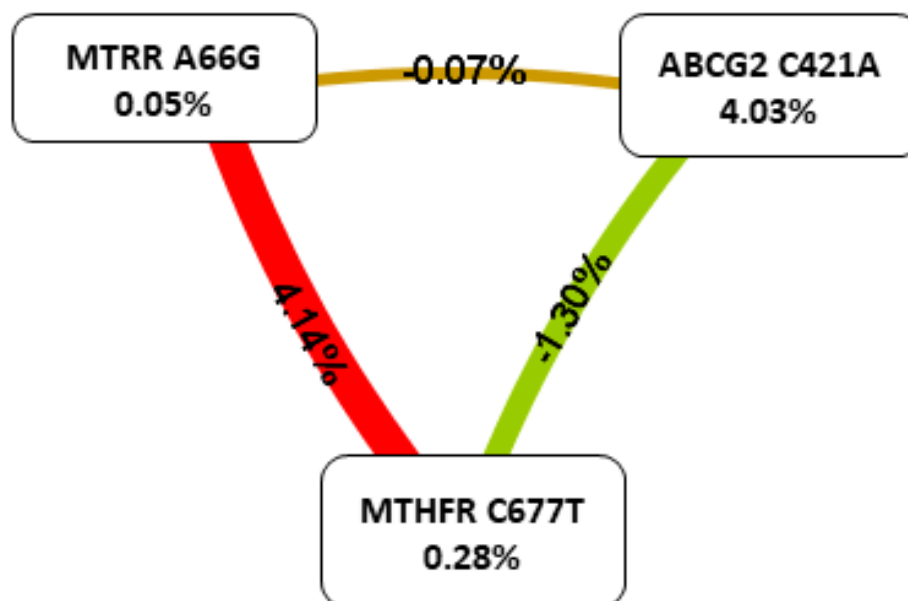


Рисунок 8. Межгенные взаимодействия полиморфных локусов генов, предрасполагающих к развитию подагры в популяции русских Забайкальского края (трехлокусная модель). Красный цвет (толстая линия) – высокая степень синергичного взаимодействия; коричневый – промежуточный этап между синергизмом и антагонизмом (отсутствие связи или независимость эффектов отдельных локусов); зеленый цвет – антагонизм эффектов.

В трехлокусной модели (рисунок 9) *MTHFR* A1298C×*ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G взаимоотношения генов характеризуются различной степени выраженности синергизмом (*ABCG2* C421A и *APEX1* T444G характеризуются выраженным синергизмом, взаимодействие же данных генов в отношении гена *MTHFR* A1298C – слабовыраженным синергизмом).

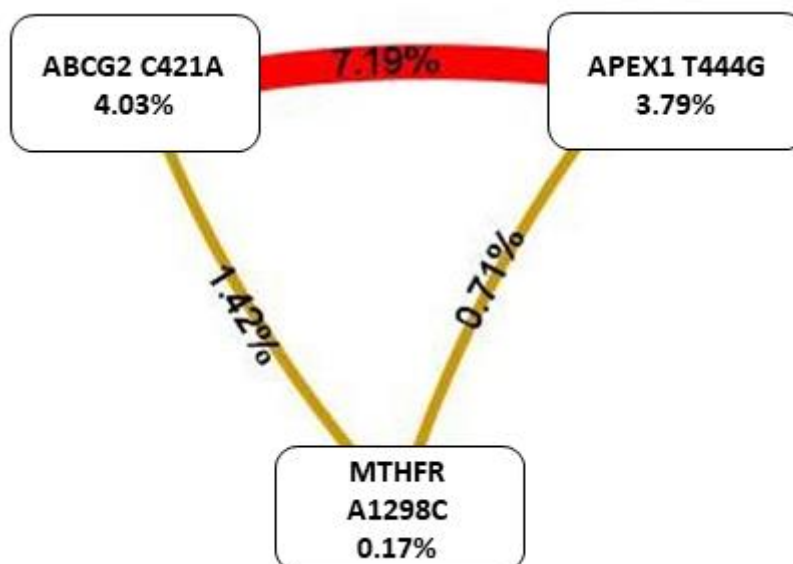


Рисунок 9. Межгенные взаимодействия полиморфных локусов генов, предрасполагающих к развитию подагры в популяции русских Забайкальского края (трехлокусная модель). Красный цвет (толстая линия) – высокая степень синергичного взаимодействия; коричневый – промежуточный этап между синергизмом и антагонизмом (отсутствие связи или независимость эффектов отдельных локусов).

Как видно из диаграммы в формировании четырехлокусной модели наибольший вклад вносят гены *ABCG2* C421A (rs2231142) и *APEX1* T444G. Взаимоотношения генов *MTHFR* C677T и *MTRR* A66G характеризуются выраженным синергизмом, взаимодействие остальных локусов антагонизмом различной степени выраженности (рисунок 10).

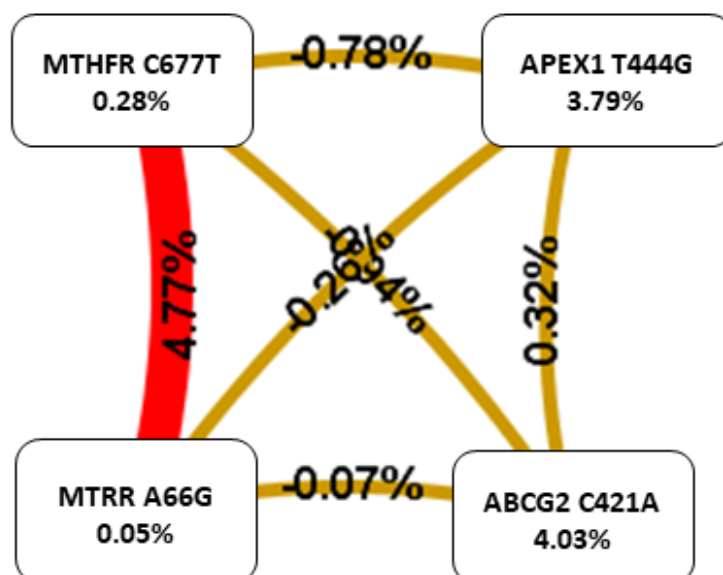


Рисунок 10. Межгенные взаимодействия полиморфных локусов генов, предрасполагающих к развитию подагры в популяции русских Забайкальского края (четырёхлокусная модель). Красный цвет (толстая линия) – высокая степень синергичного взаимодействия; коричневый – промежуточный этап между синергизмом и антагонизмом (отсутствие связи или независимость эффектов отдельных локусов).

При сравнении двух методов определения межгенных взаимодействий (MDR и GMDR) получаются сопоставимые результаты. Однако программа GMDR позволяет более достоверно оценить значимость мультилокусных моделей, включающих более трех взаимодействующих друг с другом локуса.

Далее нами были изучены гендерные различия межгенных взаимодействий при помощи программ MDR и GMDR (таблица 24).

В группе женщин, вероятно ввиду малого объема выборки, достоверно значимых моделей выявлено не было.

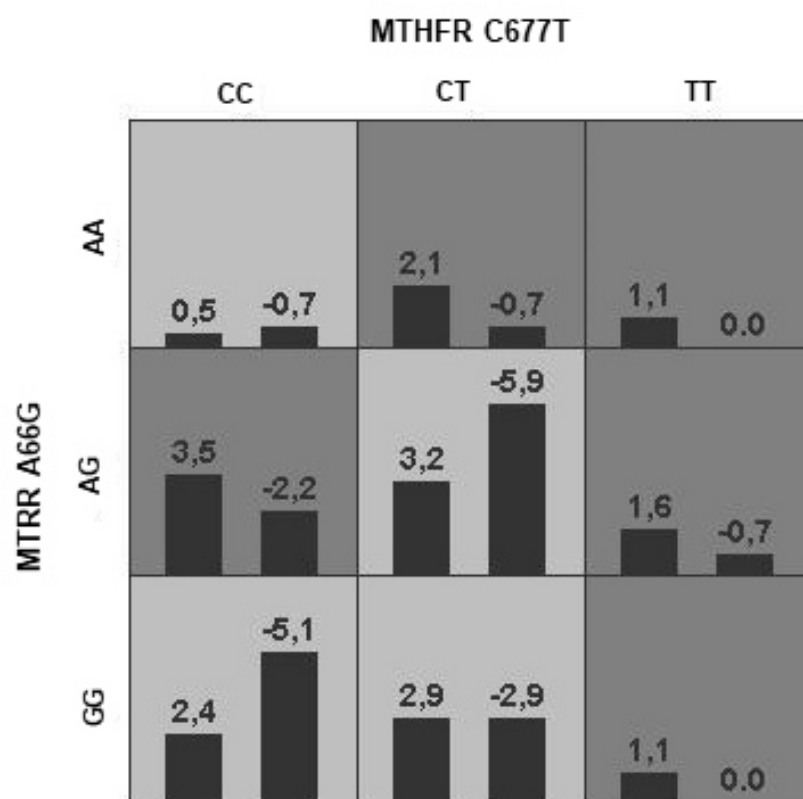
Значимые модели изучаемых генов, предрасполагающих к развитию подагры в  
группе мужчин

| Оптимальные модели межгенных взаимодействий                                      | Опытная взвешенная точность (CV Training) | Контрольная взвешенная точность (CV Testing) | Воспроизводимость модели (CV consistency) | Тест на значимость (p) |
|--|---|--|---|------------------------|
| <i>MTHFR</i> C677T×<br><i>MTRR</i> A66G  | 0,6599                                    | 0,6131                                       | 10/10                                     | 9 (0,0107)             |
| <i>MTHFR</i> C677T×<br><i>APEX1</i> T444G  | 0,6646                                    | 0,6571                                       | 10/10                                     | 9 (0,0107)             |
| <i>MTHFR</i> C677T×<br><i>ABCG2</i> C421A<br>(rs2231142)                         | 0,6730                                    | 0,6250                                       | 10/10                                     | 8 (0,05)               |
| <i>MTHFR</i> A1298C×<br><i>ABCG2</i> C421A<br>(rs2231142)×<br><i>APEX1</i> T444G | 0,7434                                    | 0,6738                                       | 10/10                                     | 9 (0,0107)             |
| <i>MTHFR</i> C677T×<br><i>ABCG2</i> C421A<br>(rs2231142)×<br><i>APEX1</i> T444G  | 0,7538                                    | 0,6740                                       | 10/10                                     | 8 (0,05)               |

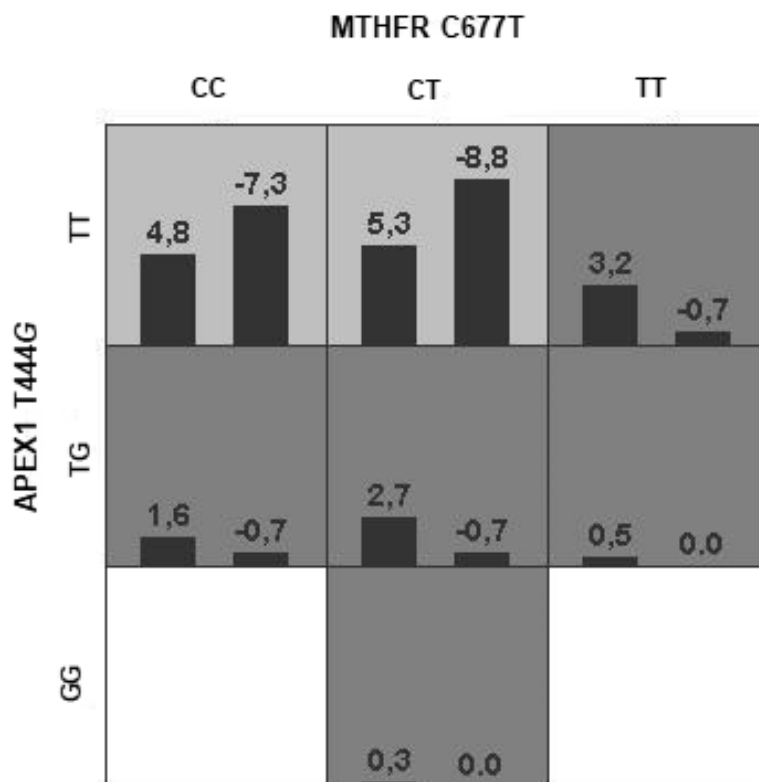
Примечание: получено с помощью метода GMDR.

Исходя из максимальных значений коэффициента перекрестной проверки и точности предсказания наиболее оптимальными межгенными моделями являются двухлокусные модели *MTHFR* C677T×*MTRR* A66G (коэффициент перекрестной проверки 10/10, опытная взвешенная точность – 0,6599, контрольная взвешенная точность – 0,6131, точность предсказания 61%, p=0,0107) и *MTHFR* C677T×*APEX1* T444G (коэффициент перекрестной проверки 10/10, опытная взвешенная точность – 0,6646, контрольная взвешенная точность – 0,6571, точность предсказания 65%, p=0,0107), трехлокусная модель *MTHFR* A1298C×*ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G (коэффициент перекрестной проверки

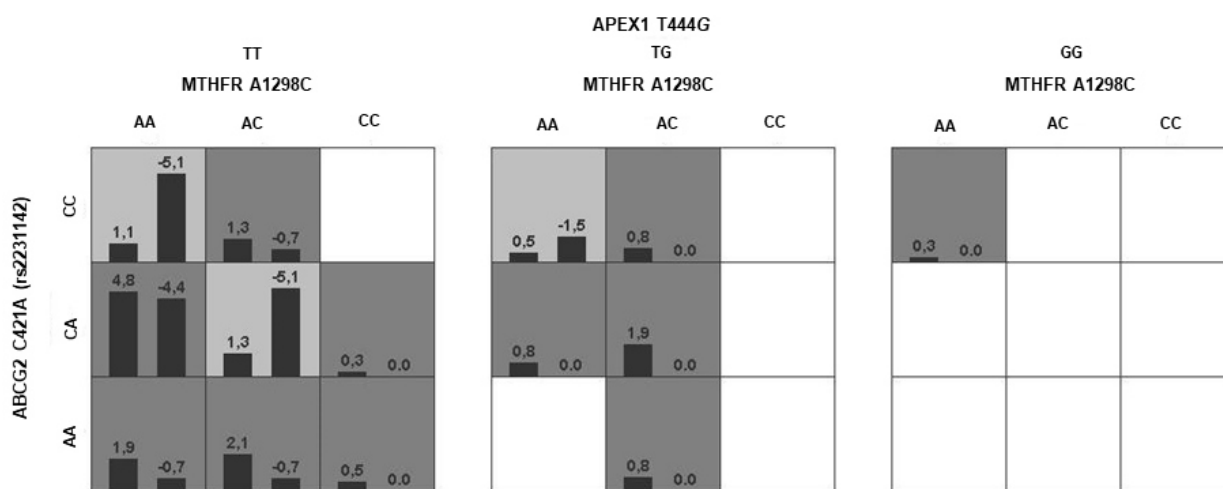
10/10, опытная взвешенная точность – 0,7434, контрольная взвешенная точность – 0,6738, точность предсказания 67%,  $p=0,0107$ ). Для двухлокусной модели *MTHFR* C677T×*ABCG2* C421A (rs2231142) и трехлокусной модели *MTHFR* C677T×*ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G характерны пограничные значения статистической значимости ( $p=0,05$ ).



1.1.



1.2.



2.

Рисунок 11. Получено методом GMDR. Графическое представление моделей межгенных взаимодействий генов-кандидатов, предрасполагающих к развитию подагры в группе мужчин. 1.1, 1.2 – двухлокусные модели, 2 – трехлокусная модель (ячейки темно-серого цвета – генотипы повышенного риска, ячейки светло-серого цвета – генотипы пониженного риска (в каждой ячейке слева – группа больных, справа – группы контроля), ячейки белого цвета – сочетания генотипов отсутствуют).

При попарном сравнении частот встречаемости генотипов для каждой модели были определены наиболее значимые сочетания генотипов, ассоциированных с пониженным риском развития подагры (таблица 25). Гаплотипов, детерминирующих развитие подагры выявлено не было, что, вероятно, связано с небольшим объемом исследуемой выборки.

Таблица 25

## Генотипы повышенного и пониженного риска развития подагры у мужчин

| Комбинация генотипов, n (%)  | Мужчины, больные подагрой | Контрольная группа | $\chi^2$ , p               | OR [CI]             |
|--|---------------------------|--------------------|----------------------------|---------------------|
| Мужчины (подагра/контроль – 69/25)   |                           |                    |                            |                     |
| Двухлокусная модель <b><i>MTHFR C677T × MTRR A66G</i></b>                              |                           |                    |                            |                     |
| Комбинация генотипов пониженного риска   |                           |                    |                            |                     |
| <i>MTHFR</i><br>C677T*CT –<br><i>MTRR</i><br>A66G*AG                                   | 3<br>(4,3%)               | 6<br>(24%)         | $\chi^2=8,18$<br>p=0,004   | 0,14<br>[0,03-0,63] |
| <i>MTHFR</i><br>C677T*CC –<br><i>MTRR</i><br>A66G*GG                                   | 2<br>(2,9%)               | 5<br>(20%)         | $\chi^2=7,78$<br>p=0,005   | 0,12<br>[0,02-0,66] |
| Двухлокусная модель <b><i>MTHFR C677T × APEX1 T444G</i></b>                            |                           |                    |                            |                     |
| Комбинация генотипов пониженного риска   |                           |                    |                            |                     |
| <i>MTHFR</i><br>C677T*CC –<br><i>APEX1</i><br>T444G*TT                                 | 5<br>(7,2%)               | 7<br>(28%)         | $\chi^2=7,09$<br>p=0,007   | 0,2<br>[0,06-0,71]  |
| <i>MTHFR</i><br>C677T*CT –<br><i>APEX1</i><br>T444G*TG                                 | 5<br>(7,2%)               | 9<br>(36%)         | $\chi^2=11,97$<br>p=0,0005 | 0,14<br>[0,04-0,47] |
| Трехлокусная модель <b><i>MTHFR A1298C × ABCG2 C421A (rs2231142) × APEX1 T444G</i></b> |                           |                    |                            |                     |
| Комбинация генотипов пониженного риска   |                           |                    |                            |                     |



Продолжение таблицы 25

|  |             |            |                              |                      |
|--|-------------|------------|------------------------------|----------------------|
| <i>MTHFR</i><br>A1298C*AA –<br><i>ABCG2</i> C421A<br>(rs2231142)*CC –<br><i>APEX1</i> T444G*TT | 1<br>(1,4%) | 5<br>(20%) | $\chi^2=10,57$<br>$p=0,0012$ | 0,06<br>[0,006-0,53] |
| <i>MTHFR</i><br>A1298C*AC –<br><i>ABCG2</i> C421A<br>(rs2231142)*CA –<br><i>APEX1</i> T444G*TT | 1<br>(1,4%) | 5<br>(20%) | $\chi^2=10,57$<br>$p=0,0012$ | 0,06<br>[0,006-0,53] |

Примечание: получено с помощью метода GMDR; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой;  $\chi^2$  –  $\chi^2$ -тест; OR – отношение шансов; CI – 95%-ный доверительный интервал (confidence interval).

Далее нами была предпринята попытка анализа рисковой значимости в развитии подагры генетических и средовых факторов на модели больных подагрой на фоне избыточной массы тела и ожирения (в группу включены пациенты с ожирением 1 и 2 степени по классификации ВОЗ – ИМТ = 30-39,9 кг/м<sup>2</sup>).

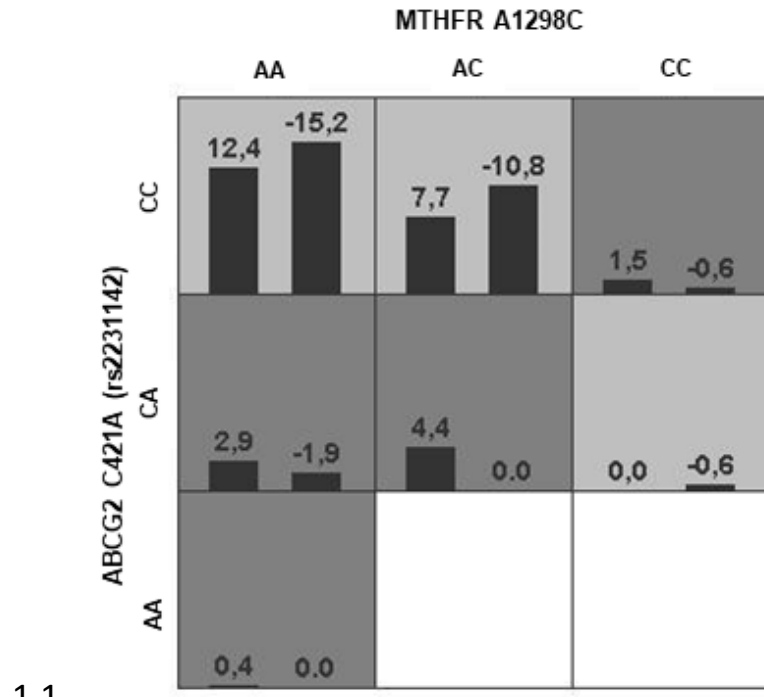
При анализе в группе больных подагрой с ожирением (метаболический вариант подагры) выявлено три модели, предрасполагающие к развитию заболевания. Среди всех n-локусных моделей наиболее значимыми оказались: двухлокусная модель *MTHFR* A1298C×*ABCG2* C421A (rs2231142) (воспроизводимость модели 10/10, опытная взвешенная точность – 0,6128, контрольная взвешенная точность – 0,6059, точность предсказания 60%,  $p=0,0107$ ), двухлокусная модель *ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G (воспроизводимость модели 10/10, опытная взвешенная точность – 0,6552, контрольная взвешенная точность – 0,6118, точность предсказания 61%,  $p=0,0107$ ) и трехлокусная модель *MTHFR* A1298C×*APEX1* T444G×*ABCG2* C421A (rs2231142) (воспроизводимость модели 10/10, опытная взвешенная точность – 0,6943, контрольная взвешенная точность – 0,6385, точность предсказания 63%,  $p=0,001$ ).

Значимые модели изучаемых генов, предрасполагающих к развитию подагры у  
больных с ожирением

| Оптимальные модели межгенных взаимодействий   | Опытная взвешенная точность (CV Training) | Контрольная взвешенная точность (CV Testing) | Воспроизводи- мость модели (CV consistency) | Тест на значимость (p) |
|---|---|--|---|------------------------|
| <i>MTHFR</i><br>A1298C×<br><i>ABCG2</i><br>C421A<br>(rs2231142)                           | 0,6128                                    | 0,6059                                       | 10/10                                       | 9 (0,0107)             |
| <i>ABCG2</i><br>C421A<br>(rs2231142)×<br><i>APEX1</i><br>T444G                            | 0,6552                                    | 0,6118                                       | 10/10                                       | 9 (0,0107)             |
| <i>MTHFR</i><br>A1298C×<br><i>APEX1</i><br>T444G×<br><i>ABCG2</i><br>C421A<br>(rs2231142) | 0,6943                                    | 0,6385                                       | 10/10                                       | 10 (0,001)             |

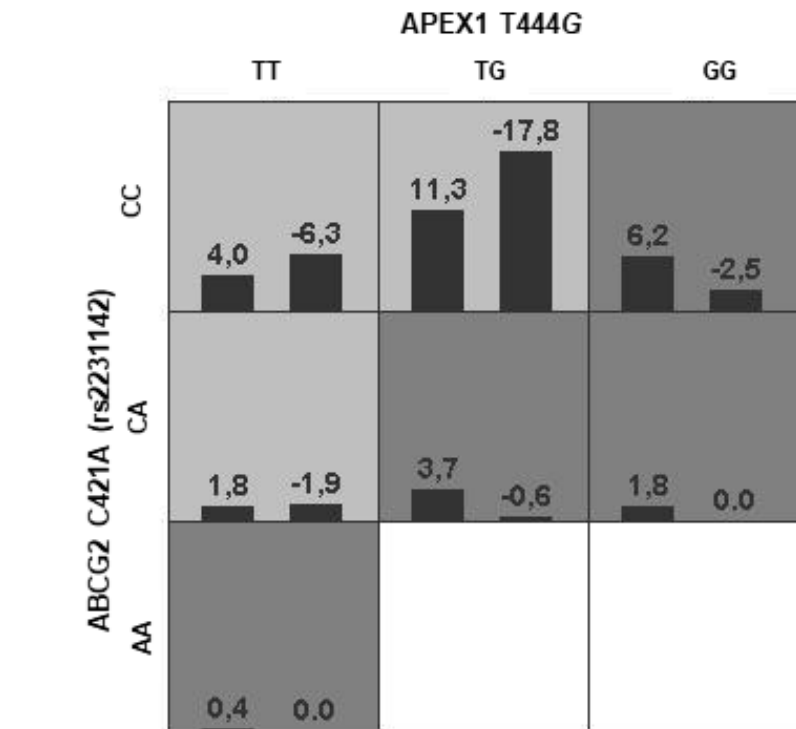
Примечание: получено с помощью метода GMDR.

Для каждой модели межгенных взаимодействий проведено сравнение частот встречаемости генотипов взаимодействующих генов в выборке больных подагрой и у здоровых респондентов. На рисунке 12 представлено распределение моделей сочетаний генотипов полиморфизмов, ассоциированных с повышенным и пониженным риском развития подагры у больных, страдающих ожирением.



1.1.

1.2.



1.2.

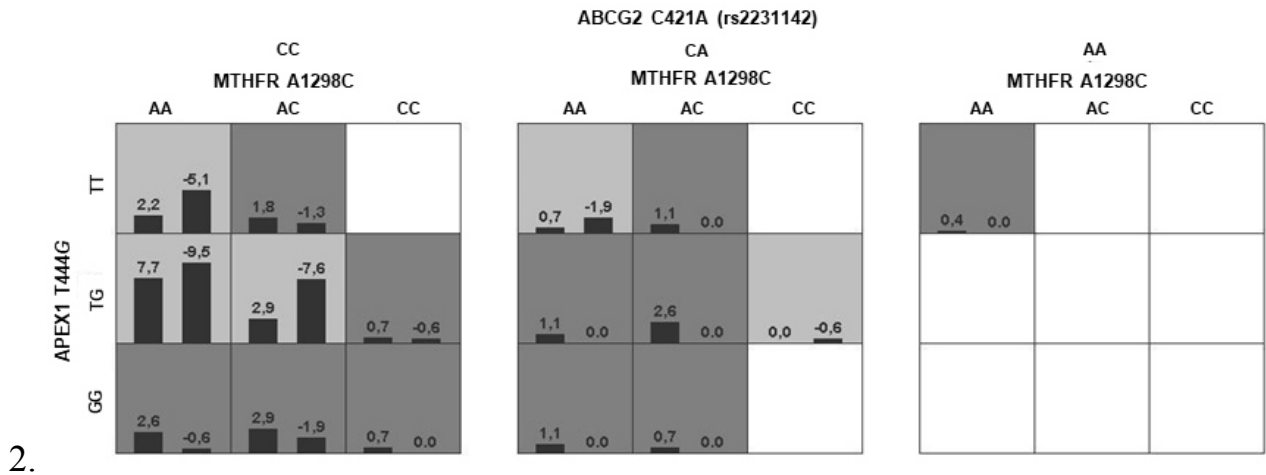


Рисунок 12. Получено методом GMDR. Графическое представление моделей межгенных взаимодействий генов-кандидатов, предрасполагающих к развитию подагры в группе мужчин. 1.1 –1.2 – двухлокусные модели, 2 – трехлокусная модель (ячейки темно-серого цвета – генотипы повышенного риска, ячейки светло-серого цвета – генотипы пониженного риска (в каждой ячейке слева – группа больных подагрой с ожирением, справа – группа больных без ожирения), ячейки белого цвета – сочетания генотипов отсутствуют).

Две из этих моделей аналогичны моделям, полученным в общей группе больных. Это может быть свидетельством, подтверждающим мультифакториальную природу заболевания и тот факт, что и развитие метаболического варианта подагры может быть ассоциировано со сложными ген-средовыми взаимодействиями.

Таким образом, анализ межгенных взаимодействий позволил выявить ключевые ген-генные взаимодействия, предрасполагающие к развитию подагры у индивидов русской этнической принадлежности в популяции Забайкальского края [21]. Также был показан возможный сочетанный вклад внешнесредовых (ожирения) и генетических факторов в развитие заболевания у пациентов с метаболическим вариантом подагры.

### 3.3. Влияние генетических факторов на особенности клинического течения подагры и генетически детерминированная резистентность к аллопуринолу

При анализе клинического течения подагры в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов фолатного цикла (*MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G, *MTRR* A66G), апуриновой/апиримидиновой эндонуклеазы 1 человека (*APEX1* T444G) и гена *ABCG2* C421A, нами были выявлены ряд характерных особенностей течения подагры у носителей полиморфизма гена *ABCG2* C421A rs2231142.

В таблице 27 представлены клинические особенности течения подагры у носителей разных генотипов *ABCG2* C421A. Средний возраст пациентов и возраст дебюта заболевания были сопоставимы. Нами установлено, что в группе пациентов с гетерозиготным генотипом C/A подагра имеет более тяжелое течение с частыми рецидивами артрита, с вовлечением в процесс большего количества суставов и высокой частотой формирования тофусов (у 58% пациентов многосуставное поражение и в 45% тофусы против 28,8 и 32% соответственно у носителей генотипа C/C).

Таблица 27

#### Клиническая характеристика пациентов с различными генотипами *ABCG2* C421A

| Генотипы,<br>n (частота)<br>n=79           | C/C (1)<br>n=59            | C/A (2)<br>n=20             | p     |
|--|----------------------------|-----------------------------|-------|
| Возраст пациентов                          | 54,0 [45,0; 65,0]          | 62,0 [45,25; 68,75]         | 0,062 |
| Уровень МК<br>сыворотки крови,<br>мкмоль/л | 504,0 [424,5; 594,5]       | 693 [411,1; 694,5]          | 0,001 |
| Уровень МК мочи,<br>мкмоль/л               | 3852,0<br>[2923,0; 4747,5] | 3631,0<br>[3319,0; 4286,25] | 0,07  |
| Возраст дебюта<br>подагры                  | 45,0 [40,0; 53,0]          | 42,0 [34,77; 47,25]         | 0,82  |
| Медиана<br>длительности<br>течения подагры | 7,0 [4,5; 13,5]            | 6,5 [4; 18,5]               | 0,024 |

Продолжение таблицы 27

|                                   |                      |                      |       |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| Количество вовлеченных суставов   | 2 [1; 3]             | 6 [4; 8]             | 0,008 |
| Количество атак в год             | 2 [1; 3]             | 7 [5; 8]             | 0,007 |
| Рецидивирующее течение            | 33 (56%)             | 6 (30%)              | 0,013 |
| Хроническая подагра               | 26 (44%)             | 14 (70%)             | 0,021 |
| Тофусная подагра                  | 18 (31%)             | 9 (45%)              | 0,043 |
| Интенсивность боли по ВАШ, мм     | 56,0<br>[48,5; 67,0] | 69,0<br>[56,5; 76,0] | 0,032 |
| Средняя доза аллопуринола, мг/сут | 119,9±57,4           | 178,5±69,9           | 0,03  |

Примечание: МК – мочевая кислота; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; p – уровень статистической значимости различий между 1 и 2 группой.

При проведении корреляционного анализа была установлена средней силы положительная корреляционная взаимосвязь между генотипами *ABCG2* C421A и уровнем МК крови ( $r=0,49$ ,  $p=0,000$ ) (таблица 28, рисунок 13). При сравнении больных с генотипами C/C, C/A, A/A с нарастанием копий минорного аллеля отмечалось достоверное увеличение уровня мочевой кислоты – 504,2 мкмоль/л, 634,4 мкмоль/л и 669,9 мкмоль/л соответственно ( $p<0,05$ ). Статистически достоверных взаимосвязей между генотипами *ABCG2* C421A и уровнем МК мочи получено не было (таблица 26). Также выявлена слабая корреляционная связь между геном *ABCG2* C421A и уровнем ХС сыворотки крови (таблица 28).

Таблица 28

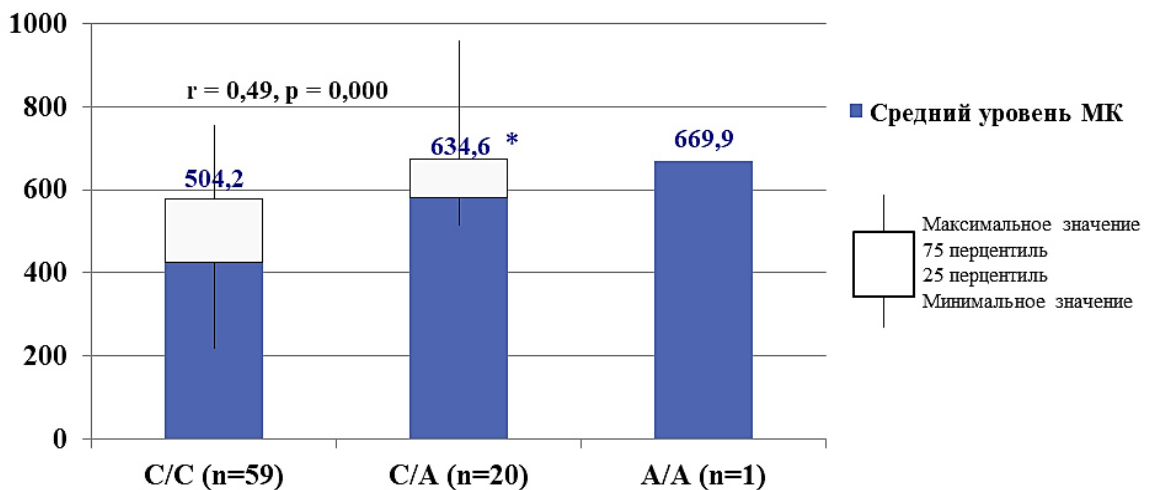
Ранговые корреляции Спирмена (*ABCG2* C421A rs2231142)

| Показатели                          | Число наблюдений | R Спирмена      | t              | p                |
|-------------------------------------|------------------|-----------------|----------------|------------------|
| <b><i>ABCG2</i> C421A ×МК крови</b> | <b>80</b>        | <b>0,494585</b> | <b>0,21719</b> | <b>0,0002624</b> |
| <i>ABCG2</i> C421A ×МК мочи         | 80               | -0,057220       | -0,50618       | 0,614156         |
| <i>ABCG2</i> C421A ×глюкоза крови   | 80               | -0,118263       | -1,05185       | 0,296116         |

Продолжение таблицы 28

|                                  |    |           |          |          |
|----------------------------------|----|-----------|----------|----------|
| <i>ABCG2</i> C421A ×ХС           | 80 | 0,221495  | 2,00602  | 0,048321 |
| <i>ABCG2</i> C421A ×ТГ           | 80 | -0,012419 | -0,10969 | 0,912937 |
| <i>ABCG2</i> C421A<br>×ХСЛПВП    | 80 | 0,089859  | 0,79684  | 0,427962 |
| <i>ABCG2</i> C421A<br>×ХСЛПНП    | 80 | 0,125105  | 1,11364  | 0,268852 |
| <i>ABCG2</i> C421A<br>×креатинин | 80 | -0,090484 | -0,80243 | 0,424745 |

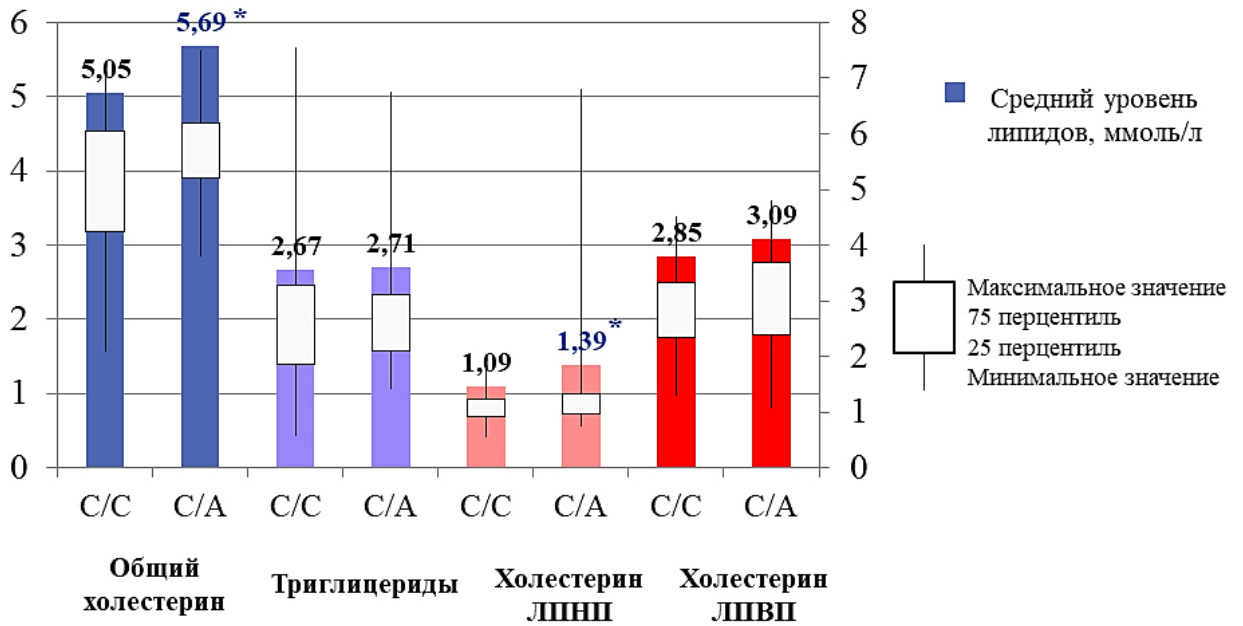
Примечание: р – уровень статистической значимости различий; R – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; t – t-критерий Стьюдента; МК – мочевая кислота; ТГ – триглицериды; ХС – холестерин; ХСЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХСЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.



\*  $p < 0,05$  – значимость различий по сравнению с носителями генотипа C/C

Рисунок 13. Уровень мочевой кислоты сыворотки крови у носителей различных генотипов *ABCG2* C421A.

Проведя сравнение показателей липидного спектра у носителей гомозиготного по доминантному аллелю и гетерозиготного генотипов SNP гена *ABCG2* C421A, в группе больных с гетерозиготным генотипом C/A нами были выявлены достоверно более высокие уровни общего ХС и ХСЛПВП (рисунок 14).



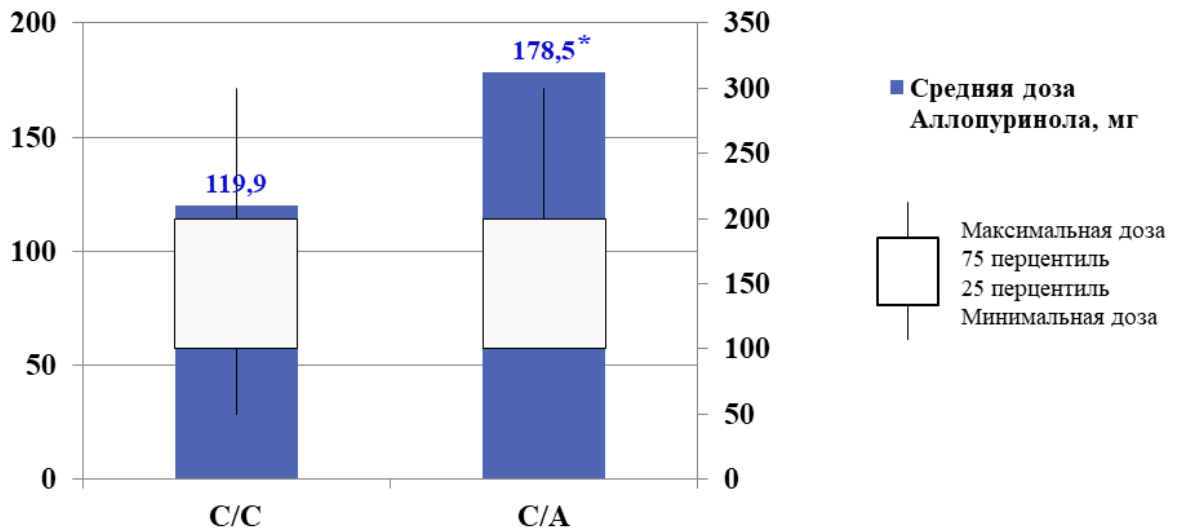
\*  $p < 0,05$  – значимость различий по сравнению с носителями генотипа C/C

Рисунок 14. Состояние липидного обмена у носителей генотипов C/C и C/A гена *ABCG2* C421A.

Примечание: Холестерин ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; Холестерин ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

При анализе эффективности аллопуринола выявлено, что средняя доза препарата в группе пациентов с генотипом C/A была в 1,5 раза выше. К тому же пациенты с генотипом C/A, принимавшие аллопуринол, в 100% случаев отмечали недостаточный эффект или полное отсутствие эффективности препарата, причем 60% из них принимали препарат в дозе 300 мг (рисунок 15).





\*  $p < 0,05$  – значимость различий по сравнению с носителями генотипа C/C

Рисунок 15. Средняя доза аллопуринола у носителей генотипов C/C и C/A гена *ABCG2* C421A.

Таким образом, были получены данные о возможном влиянии полиморфизма C421A гена *ABCG2* на эффективность терапии аллопуринолом. Полученные выводы требуют продолжения исследований в этом направлении на выборках большего объема, чтобы подтвердить выявленные закономерности и тенденции. Данные о роли изученного локуса в развитии рефрактерности к лечению аллопуринолом требуют дальнейшего изучения.

Также была установлена слабой силы положительная корреляционная взаимосвязь между генотипами *MTHFR* C677T и уровнем МК сыворотки крови –  $r=0,165$ ,  $p=0,026$  (таблица 29). При сравнении больных подагрой с генотипами *MTHFR* 677C/C, *MTHFR* 677C/T, *MTHFR* 677T/T с нарастанием копий T аллеля отмечалось достоверное увеличение уровня МК – 491,5 мкмоль/л, 498,4 мкмоль/л, 548,6 мкмоль/л соответственно ( $p=0,02$ ).

Ранговые корреляции Спирмена (*MTHFR* C677T)

| Показатели                                 | Число наблюдений | R Спирмена      | t               | p                |
|--|------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| <b><i>MTHFR</i><br/>C677T×МК<br/>крови</b> | <b>80</b>        | <b>0,165221</b> | <b>1,136199</b> | <b>0,0261758</b> |
| <i>MTHFR</i><br>C677T×МК мочи              | 80               | -0,012019       | -0,080632       | 0,936092         |
| <i>MTHFR</i><br>C677T×глюкоза<br>крови     | 80               | 0,100043        | 0,651622        | 0,518195         |
| <i>MTHFR</i><br>C677T×ХС                   | 80               | -0,097662       | -0,643485       | 0,523326         |
| <i>MTHFR</i><br>C677T×креатинин            | 80               | 0,011651        | 0,076404        | 0,939452         |

Примечания: p – уровень статистической значимости различий; R – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; t – t-критерий Стьюдента; МК – мочева кислота; ТГ – триглицериды; ХС – холестерин; ХСЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХСЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

### 3.4. Клинические примеры

#### *Клинический пример 1*

Больной К., 64 лет. В 45-летнем возрасте диагностирован артрит с поражением коленных, локтевых, голеностопных суставов. Находился под наблюдением участкового терапевта с диагнозом деформирующий остеоартроз. Обострения заболевания сопровождались интенсивными болями, гиперемией, отечностью и нарушением функции суставов. Приступы артрита купировались внутримышечным введением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), затем per os и местно на область пораженных суставов. В дальнейшем заболевание прогрессировало, наблюдалось присоединение поражения межфаланговых суставов кистей и плюсне-фаланговых суставов стоп. С 52-летнего возраста обострения суставного синдрома стали беспокоить чаще (до 3-5 раз в год), лечился самостоятельно (Диклофенак до 100-200 мг/сут.), с

кратковременным эффектом. С этого времени болевой синдром в суставах имел практически перманентный характер, с эпизодами незначительного уменьшения на фоне приема НПВП. Спустя 11 лет от возникновения суставного синдрома появились «шишки» в области локтевых суставов, затем дистальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов кистей (преимущественно левой), в области ушных раковин. Тофусы постепенно нарастали в объеме, вызывая нарушение функции суставов. К ревматологу первично пациент обратился только в 2009 г. (в возрасте 57 лет), в амбулаторных условиях пациенту впервые был выставлен диагноз подагры. С этого времени постоянно принимает таб. Аллопуринол 200 мг/сут., диету не соблюдает, прием алкоголя свыше 100 мл в сутки отрицает. Обострения подагры до 2-3 раз в год, целевой уровень МК сыворотки крови не достигнут. Последнее обострение с распространенным суставным синдромом, выраженными болями и увеличением количества тофусов наблюдалось в октябре 2016 г., в связи с чем был госпитализирован в отделение терапии ГБУЗ «Забайкальский краевой госпиталь для ветеранов войн».

*Дополнительно к анамнезу.* Наследственность по ревматологической патологии не отягощена. С 2005 г. – артериальная гипертензия до 170/100 мм рт.ст. По данному поводу принимал ингибиторы АПФ (таб. Эналаприл 10 мг), достигнута 1 степень АГ.

*Объективно:* состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Тургор кожи снижен. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно (рост – 172 см, вес – 109 кг, ИМТ – 37 кг/м<sup>2</sup>). При осмотре опорно-двигательного аппарата отмечается деформация, ограничение подвижности, болезненность в межфаланговых и пястно-фаланговых суставах левой кисти, голеностопных, локтевых суставах. Массивные подкожные тофусы в области левой ушной раковины, левого локтевого сустава, дистальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов кистей (рисунок 15, 16). Грудная клетка гиперстеническая, симметричная. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 17 в мин. Левая граница сердца находится в V межреберье, смещена влево на 1 см кнаружи от средне-ключичной линии. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 82 в минуту,

пульс 82 в минуту, АД 140/90 мм рт.ст. D=S. Живот мягкий, безболезненный при пальпации и во всех отделах, увеличен за счет подкожной жировой клетчатки. Печень у края правой реберной дуги, край печени безболезненный при пальпации. Селезенка не пальпируется, при перкуссии размеры селезенки 4×6 см. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Диурез соответствует водной нагрузке. Стул оформленный.

*Общий анализ крови:* гемоглобин 132 г/л, эритроциты  $4,99 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $8,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $218 \times 10^9$ /л, СОЭ 33 мм/ч.

*Общий анализ мочи:* соломенно-желтая, удельный вес – 1025, лейкоциты – 1-3-5 в п., эритроциты – нет, белок (-) отрицательно, оксалаты +++.

*Биохимический анализ крови:* креатинин крови 123,2 мкмоль/л, мочевины – 8,6 ммоль/л, СРБ – 6,0 мг/л. глюкоза натощак венозной крови 4,3 ммоль/л, МК сыворотки крови 488 мкмоль/л, ревматоидный фактор (-) отрицательно. *Липидный спектр:* холестерин 5,5 ммоль/л, ХСЛПВП 0,8 ммоль/л, ХСЛПНП 2,64 ммоль/л, ТГ 2,23 ммоль/л, индекс атерогенности 3,2.

*ЭКГ:* ритм синусовый, ЧСС 81 в мин., признаки гипертрофии левого желудочка.

*Рентгенография кистей в прямой проекции:* выраженный диффузный остеопороз костной ткани, деформация в пястно-фаланговых и межфаланговых суставах, значительно сужены суставные щели II и III пястно-фаланговых суставов правой кисти, склероз замыкательных пластин, умеренно выраженный субхондральный склероз в фалангах.

Проведена диагностическая пункция содержимого подкожных тофусов в области левого локтевого сустава. *Поляризационная микроскопия пунктата:* обнаружены в большом количестве кристаллы МК игольчатой формы, собирающиеся в розетки (ураты) (рисунок 17).

*Основной диагноз:* Подагра, хроническое течение, тофусная форма (тофусы ушных раковин, локтевых суставов и кистей). Подагрический артрит с поражением локтевых, коленных, голеностопных, межфаланговых и пястно-фаланговых суставов. Функциональные нарушения суставов II степени.

*Сопутствующий диагноз:* Гипертоническая болезнь 2 стадия, 1 степень, риск 3 (наследственность, ожирение, гипертрофия левого желудочка, атеросклероз). Риск по Score 7,2%. Атеросклероз аорты. Алиментарно-конституциональное ожирение 2 степени (ИМТ = 37 кг/м<sup>2</sup>).

Далее пациенту было проведено генотипирование с исследованием полиморфных локусов изученных нами генов.

### *Результаты генотипирования*

| Ген          | Кодируемый белок  | Область активности   | Поли-морфизм  | Результат                                      |
|--------------|---|--|---------------|--|
| <i>MTHFR</i> | Метилентетрагидро-фолатредуктаза                        | Фолатный цикл  | <i>C677T</i>  | <i>C/T</i> – мутация обнаружена (гетерозигота) |
| <i>MTHFR</i> | Метилентетрагидро-фолатредуктаза                        | Фолатный цикл  | <i>A1298C</i> | <i>A/C</i> – мутация обнаружена (гетерозигота) |
| <i>MTR</i>   | В12-зависимая метионин-синтаза                          | Фолатный цикл  | <i>A2756G</i> | <i>A/G</i> – мутация обнаружена (гетерозигота) |
| <i>MTRR</i>  | Метионин-синтаза-редуктаза                              | Фолатный цикл  | <i>A66G</i>   | <i>A/G</i> – мутация обнаружена (гетерозигота) |
| <i>HPRT</i>  | Ген гипоксантингуанин-фосфорибозил-трансферазы          | Пуриновый обмен  | <i>T396G</i>  | <i>T/T</i> – мутация не обнаружена             |
| <i>HPRT</i>  | Ген гипоксантингуанин-фосфорибозил-трансферазы          | Пуриновый обмен  | <i>A239T</i>  | <i>A/A</i> – мутация не обнаружена             |
| <i>APEX1</i> | Апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза 1                | Ген репарации ДНК  | <i>T444G</i>  | <i>T/G</i> – мутация обнаружена (гетерозигота) |
| <i>ABCG2</i> | Мембранный белок, АТФ-связывающий кассетный транспортер | Кодирует белок ответственный за резистентность к раку молочной железы (BCRP), также является транспортером уратов, ксенобиотиков, аллопуринола | <i>C421A</i>  | <i>C/A</i> – мутация обнаружена (гетерозигота) |

Согласно результатам генетического исследования данный пациент является носителем минорных аллелей генов *MTHFR* C677T, *MTR* A2756G, *APEX1* T444G и гена *ABCG2* C421A, ассоциированных с риском развития подагры и повышающим его в 1,83; 2,38; 1,68 и 3,5 раза соответственно.

При анализе межгенных взаимодействий установлено носительство гаплотипа *ABCG2* C421A (rs2231142)\*CA – *APEX1* T444G\*TG. В предыдущей главе нами было показано, что данная комбинация генотипов предположительно является предиктором повышенного риска развития подагры, увеличивая вероятность ее развития в 6,4 раза.

При анализе эффективности аллопуринола у пациента К., целевые значения уровня МК сыворотки крови достигнуты не были, клинически наблюдалось прогрессирование суставного синдрома с вовлечением большого количества суставов, образованием новых тофусов, нарушением функции суставов. Максимальная доза аллопуринола составляла 300 мг.

Обострение подагры было купировано назначением НПВП. Ввиду отсутствия эффекта на фоне многолетнего лечения аллопуринолом, пациенту рекомендована отмена аллопуринола, замена на Фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель, затем контроль мочевой кислоты, коррекция дозы препарата (целевой уровень мочевой кислоты менее 360 мкмоль/л). В течение 8 месяцев терапии фебуксостатом удалось достигнуть снижения гиперурикемии до 398 мкмоль/л.

Клиническое наблюдение подтверждает вероятную немаловажную роль генетических маркеров в патогенезе подагрического артрита у пациента К. Отсутствие своевременной диагностики, базисного лечения и наличие генетической предрасположенности способствовали развитию хронической тофусной подагры с вовлечением в процесс большого количества суставов и формированию множественных тофусов.



Рисунок 16. Больной К. Множественные тофусы в области левого локтевого сустава, дистальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов левой кисти, сливающиеся в единый конгломерат.



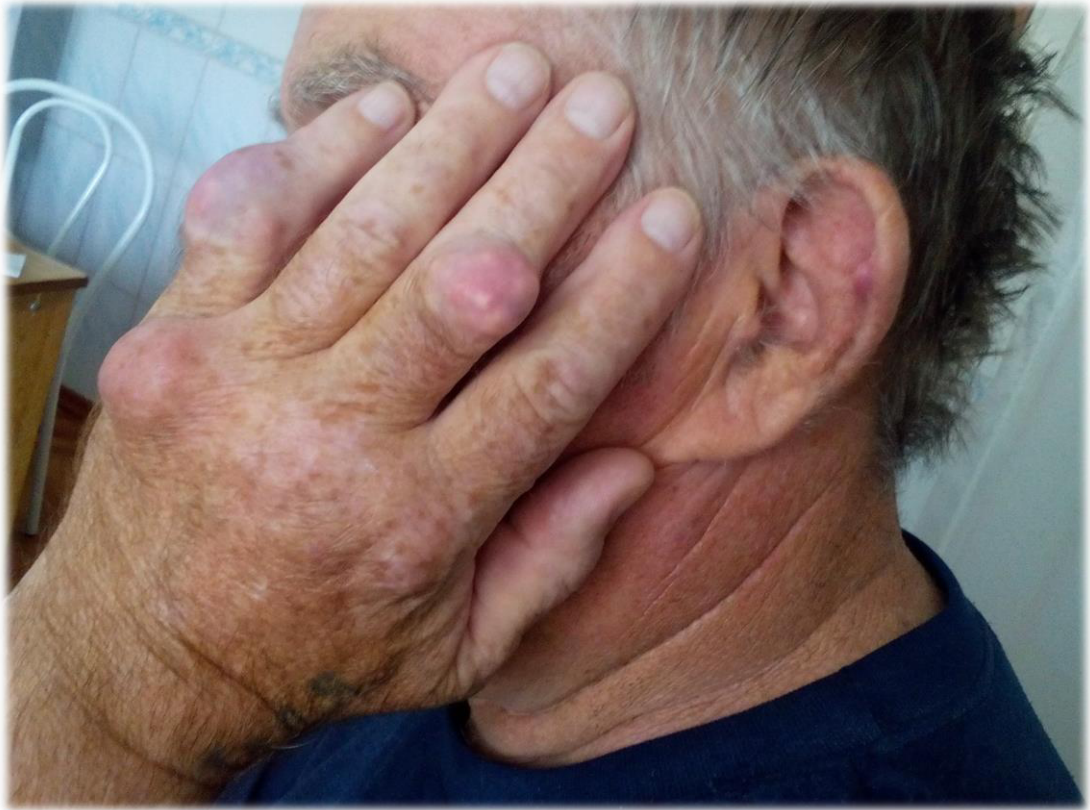


Рисунок 17. Больной К. Множественные тофусы в области дистальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов левой кисти, сливающиеся в единый конгломерат, тофус левой ушной раковины.

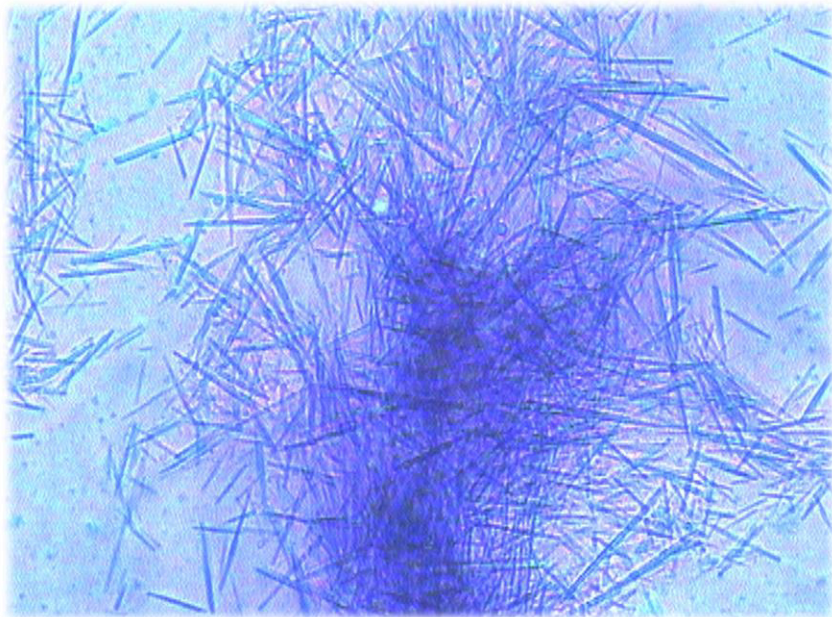


Рисунок 18. Больной К. Кристаллы моноурата натрия игольчатой формы, собирающиеся в характерные розетки.



*Клинический пример 2*

Больной Р., 63 лет. С 1980х гг. (с 30-летнего возраста) диагностирована подагра (дебют с артрита в I-плюснефаланговых суставах стоп справа, через 2-3 года - слева), в последующем присоединился артрит голеностопных суставов, межфаланговых суставов кистей, коленных и локтевых суставов. Спустя 5 лет от начала заболевания отмечается формирование тофусов в области плюснефаланговых и межфаланговых суставов стоп, над областью левого локтевого сустава, ушной раковине слева. Наблюдалось постепенное увеличение количества и размеров тофусов, что приводило к нарушению функции суставов. У ревматолога не наблюдался. Аллопуринол регулярно не принимал. Обострение суставного синдрома – до 4-5 раз в год с признаками воспаления, постоянно принимает НПВП per os либо в/м (р-р Диклофенак в/м). Три года назад – оперативное лечение (удаление тофусов левого локтевого сустава, межфаланговых суставов кистей). По данным амбулаторной карты в периоды обострений - гиперурикемия до 784 мкмоль/л. Настоящее обострение около 3х недель, самостоятельно в течение 2х недель принимал НПВП, без эффекта. В связи с чем был направлен в терапевтическое отделение ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита».

*Дополнительно к анамнезу.* Наследственность по ревматологической патологии не отягощена. С 1989 г. – МКБ, однократно эпизод почечной колики (самостоятельное отхождение камней). В последующем рецидива камнеобразования не было. С 2012 года – артериальная гипертензия, с максимальным повышением АД до 170 mmHg, постоянно терапии не получает, адаптирован к АД 115-120/80 mmHg. В 2015 г. – резекция атеросклеротической бляшки в левой внутренней сонной артерии.

*Объективно:* состояние удовлетворительное, сознания ясное. Кожа обычной влажности, без высыпаний, периферические лимфатические узлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно. ИМТ = 31,7 кг/м<sup>2</sup>. Ограничен объем движений в коленных суставах (>S); тофусы в области I плюсне-фалангового сустава справа, III

мефжалангового сустава слева, IV – справа, на левой ушной раковине (рисунок 18-20). Кожа над суставами гиперемирована, пальпация - болезненна. Грудная клетка гиперстеническая. Перкуторно – легочный звук. Аускультативно – дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 17 в минуту. Границы относительной тупости сердца: правая – по правому краю грудины, верхняя – в 3 м/реберье, левая – в V м/реберье на 0,5 см кнутри от срединно-ключичной линии. Тоны сердца: ритмичные. АД 145/90 мм рт. ст. ЧСС 68 в мин. Пульс - 68 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, увеличен за счет ПЖК. Печень не увеличена, размер по Курлову 10x9x8 см. Селезенка не увеличена, пальпация безболезненная. При осмотре области почек без патологии, почки не пальпируются. Симптом «поколачивания» по косто-verteбральным углам отрицательный. Мочеиспускание безболезненное, не учащенное. Диурез соответствует водной нагрузке. Стул оформленный.

*Общий анализ крови:* гемоглобин 161 г/л, эритроциты  $4,26 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $6,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $184 \times 10^9$ /л, СОЭ 38 мм/ч.

*Общий анализ мочи:* соломенно-желтая, удельный вес – 1017, лейкоциты – 0-1-2 в п., эритроциты – нет, белок (-) отрицательно, оксалаты +.

*Биохимический анализ крови:* креатинин крови 107 мкмоль/л, мочевины – 5,6 ммоль/л, СРБ – 28,0 мг/л. глюкоза натощак венозной крови 4,7 ммоль/л, МК сыворотки крови 739 мкмоль/л, ревматоидный фактор (-) отрицательно. *Липидный спектр:* холестерин 5,26 ммоль/л, ХСЛПВП 1,34 ммоль/л, ХСЛПНП 3,34 ммоль/л, триглицериды 1,24 ммоль/л, индекс атерогенности 3,2.

*ЭКГ:* ритм синусовый, ЧСС 60 в мин.

*Рентгенография стоп в прямой проекции:* сужение суставных щелей, суставные щели I и II плюсне-фаланговых суставов стоп с «изъеденным» контуром, склероз замыкательных пластин, субхондральные кистовидные просветления в фалангах, уплотнение околосуставных мягких тканей.

Также пациенту проведено ультразвуковое исследование тофусов над областью I пястно-фаланговых суставов стоп (рисунок 21).

*Основной диагноз:* Подагра, хроническое течение, тофусная форма. Рецидивирующий подагрический артрит первых плюсне-фаланговых суставов стоп, коленных, голеностопных, локтевых суставов, межфаланговых суставов кистей. Rg 2 стадия. Функциональные нарушения суставов II степени.

*Сопутствующий диагноз:* Гипертоническая болезнь II стад., достигнутый целевой уровень АД, риск 3 (наследственность, ожирение, атеросклероз аорты). Риск по Score 6,7%. Атеросклероз аорты, мозговых артерий, брахиоцефальных сосудов. Резекция левой ВСА от 2015 г. Алиментарно-конституциональное ожирение 1 степени по ВОЗ (ИМТ = 31,7 кг/м<sup>2</sup>).

Обострение подагры купировано назначением таб. Колхицин по схеме (3 мг в первые сутки, 2 мг – во второй и третий дни, далее рекомендован прием препарата в дозе 1 мг вечером до 1 месяца), даны рекомендации по лечению: Таб. Аллопуринол 300 мг/сут, Таб. Лозартан 25 мг 1 таб. 2 раза в сутки, Таб. Клопидогрел 75 мг 1 таб. вечером, Таб. Розувастатин 10 мг 1 таб. вечером постоянно, соблюдение гипопуриновой и гиполипидемической диеты.

Далее пациенту было проведено генотипирование с исследованием полиморфных локусов изученных нами генов.

#### *Результаты генотипирования*

| Ген          | Кодируемый белок                               | Область активности | Поли-морфизм  | Результат                                      |
|--------------|--|--------------------|---------------|--|
| <i>MTHFR</i> | Метилентетрагидро-фолатредуктаза               | Фолатный цикл      | <i>C677T</i>  | <i>C/T – мутация обнаружена (гетерозигота)</i> |
| <i>MTHFR</i> | Метилентетрагидро-фолатредуктаза               | Фолатный цикл      | <i>A1298C</i> | <i>A/A – мутация не обнаружена</i>             |
| <i>MTR</i>   | В12-зависимая метионин-синтаза                 | Фолатный цикл      | <i>A2756G</i> | <i>A/G – мутация обнаружена (гетерозигота)</i> |
| <i>MTRR</i>  | Метионин-синтаза-редуктаза                     | Фолатный цикл      | <i>A66G</i>   | <i>G/G – мутация обнаружена (гомозигота)</i>   |
| <i>HPRT</i>  | Ген гипоксантингуанин-фосфорибозил-трансферазы | Пуриновый обмен    | <i>T396G</i>  | <i>T/T – мутация не обнаружена</i>             |

|              |   |  |              |  |
|--------------|---|--|--------------|--|
| <i>HPRT</i>  | Ген гипоксантингуанин-фосфорибозил-трансферазы          | Пуриновый обмен  | <i>A239T</i> | <i>A/A</i> – мутация не обнаружена           |
| <i>APEX1</i> | Апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза 1                | Ген репарации ДНК  | <i>T444G</i> | <i>G/G</i> – мутация обнаружена (гомозигота) |
| <i>ABCG2</i> | Мембранный белок, АТФ-связывающий кассетный транспортер | Кодирует белок ответственный за резистентность к раку молочной железы (BCRP), который также является транспортером уратов, ксенобиотиков, аллопуринола | <i>C421A</i> | <i>C/C</i> – мутация не обнаружена           |

Согласно результатам генетического исследования данный пациент является носителем минорных аллелей генов *MTHFR* C677T, *MTR* A2756G и *APEX1* T444G, ассоциированных с риском развития подагры и повышающим его в 1,83; 2,38 и 1,68 раза соответственно. Мутация гена *APEX1* T444G является гомозиготной, что повышает риск заболевания в 3,9 раз.

При анализе межгенных взаимодействий установлено носительство гаплотипа *MTHFR* A1298C\*AA–*ABCG2* C421A (rs2231142)\*CC–*APEX1* T444G\*GG. В предыдущей главе нами было показано, что данная комбинация генотипов предположительно является предиктором повышенного риска развития подагры, увеличивая вероятность ее развития в 4,27 раза.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует тяжелое течение подагры с вовлечением в процесс большого количества суставов и формированием многочисленных тофусов на фоне отсутствия регулярного базисного лечения у пациента, являющегося носителем генов-кандидатов, предрасполагающих к развитию подагры.



Рисунок 19. Больной Р.



Рисунок 20. Больной Р. Тофусы в области межфаланговых и пястно-фаланговых суставов кистей.



Рисунок 21. Больной Р. Послеоперационный рубец после резекции тофуса в области левого локтевого сустава.



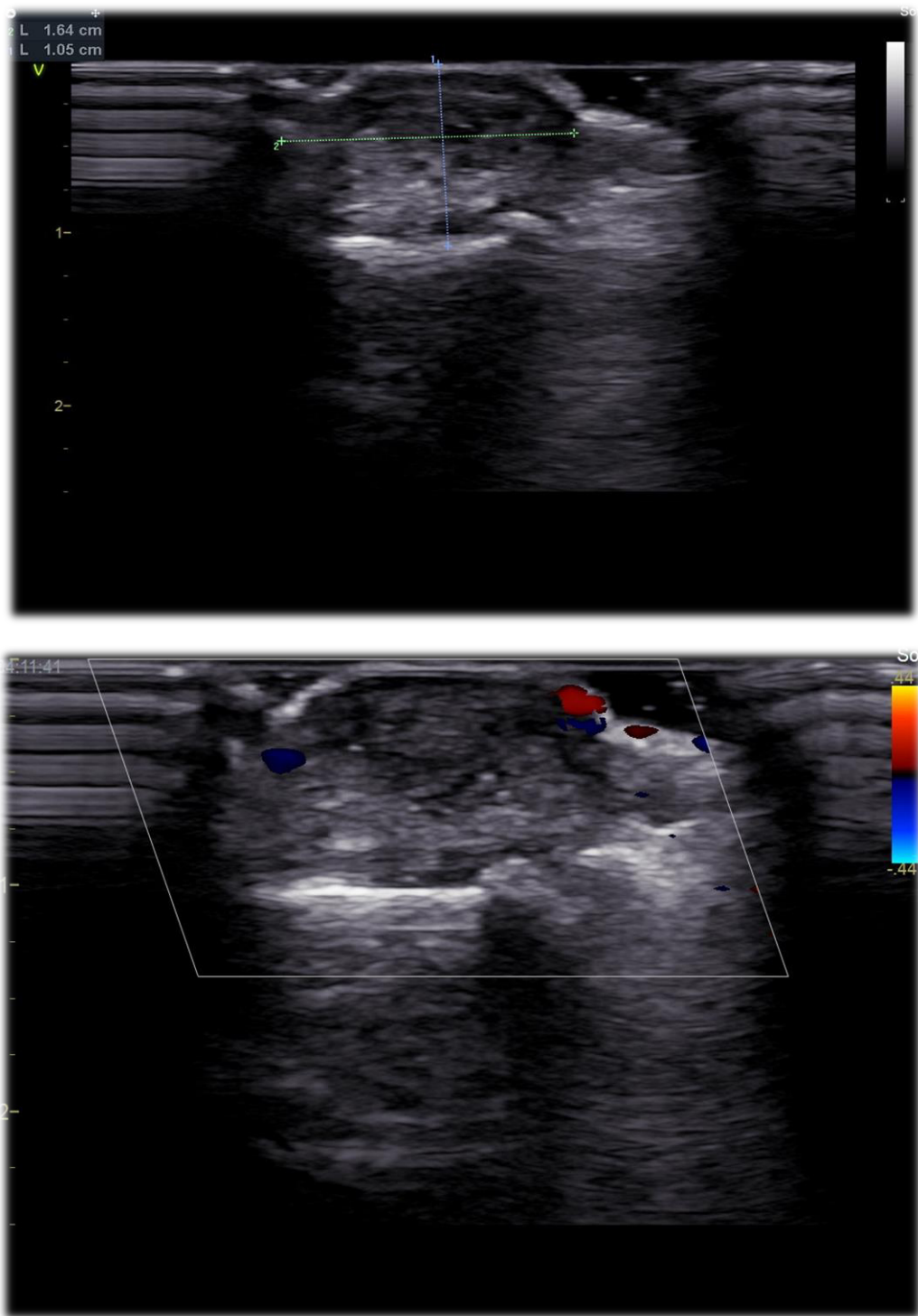


Рисунок 22. Больной Р. УЗИ тофусов над областью суставов стоп.

*Клинический пример 3*

Больной М., 45 лет. Из анамнеза установлено, что с молодости наблюдалась избыточная масса тела (150 кг), в 2012 г. проведена гастропликация желудка, в течение года после операции потеря массы тела на 75 кг, далее вновь увеличение веса до 100-130 кг, в течение последних 3-х лет масса тела на одном уровне (ИМТ = 39-40 кг/м<sup>2</sup>).

В конце 2014 г. впервые появился суставной синдром (плюсне-фаланговые суставы стоп, голеностопные суставы). На основании характерной клинической картины, данных анамнеза и гиперурикемии (более 800 мкмоль/л) выставлен диагноз вторичной подагры. Обострения подагрического артрита 4-5 раз в год, в периоды обострений принимал НПВП (per os и в/м – кеторолак, диклофенак). С 2016 года в о/а мочи наблюдается транзиторная протеинурия до 1,0 г/л (в периоды приема НПВП); креатинин 99-108 мкмоль/л. С 2015 г. – в о/а крови гипохромная анемия легкой степени (110-115 г/л), курсами получает препараты железа (железо сыворотки крови – 4,1 мкмоль/л, ОЖСС – 69,0 мкмоль/л), по заключению ЭФГДС – хронический гастрит, единичные эрозии желудка, Н. pylori (+).

*Дополнительно к анамнезу.* С 38-летнего возраста страдает гипертонической болезнью (повышение АД до 200/110 mmHg, на фоне 3-х компонентной антигипертензивной терапии АД до 140-150/90 mmHg). В анамнезе – ЖКБ, неалкогольная жировая болезнь печени. Отягощена наследственностью: у бабушки – подагрический артрит; у матери – ИБС (ИМ), избыточная масса тела, сахарный диабет 2 типа.

*Объективно:* состояние удовлетворительное, сознания ясное. Кожа обычной влажности, без высыпаний. Щитовидная железа: не увеличена. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно. Вес 131 кг, рост 182 см, ИМТ – 39,5 кг/м<sup>2</sup> (рисунок 22). Периферические лимфоузлы не пальпируются. Мышечная система – без особенностей. Наблюдается небольшая отечность в области I плюсне-фалангового сустава правой стопы, гиперемии и болезненности на момент осмотра нет (последний приступ подагрического артрита пациент отмечает 10 дней назад), выявлено некоторое ограничение движений в



голеностопных суставах. Грудная клетка гиперстеническая, симметричная. Голосовое дрожание не изменено. Перкуторно звук легочный. Аускультативно в легких дыхание везикулярное. SpO<sub>2</sub> – 93%. При осмотре пекардиальная область не изменена. Границы относительной тупости сердца в пределах нормы. Тоны сердца: ясные, ритмичные. АД 150/90 mmHg D=S. ЧСС 76 в мин. Пульс 76 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, значительно увеличен за счет подкожной жировой клетчатки, послеоперационной вентральной грыжи (после гастропластики). Размеры печени по Курлову 13x12x11 см. Нижний край печени по краю правой реберной дуги. Селезенка не увеличена, пальпация безболезненная. При осмотре области почек без патологии, почки не пальпируются. Симптом «поколачивания» по косто-verteбральным углам отрицательный. Мочеиспускание безболезненное, не учащенное. Диурез соответствует водной нагрузке. Стул оформленный.

*Общий анализ крови:* гемоглобин 109 г/л, эритроциты  $5,94 \times 10^{12}$ /л, гипохромия +, лейкоциты  $6,68 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $228 \times 10^9$ /л, СОЭ 15 мм/ч.

*Общий анализ мочи:* соломенно-желтая, удельный вес – 1010, лейкоциты – 0-1-2 в п., эритроциты св. – 2-3 в п.зр., белок – 0,3 г/л, эпит. пл. – умеренное кол-во в поле зрения.

*Биохимический анализ крови:* креатинин крови 108 мкмоль/л, мочевины – 6,4 ммоль/л, АсТ – 23,2 Ед/л, АлТ – 11,5 Ед/л, СРБ – 121,1 мг/л, глюкоза натощак венозной крови 5,3 ммоль/л, МК сыворотки крови 649,7 мкмоль/л, ревматоидный фактор (-) отрицательно. *Липидный спектр:* холестерин 3,8 ммоль/л, ХС ЛПВП 0,57 ммоль/л, ХС ЛПНП 2,1 ммоль/л, триглицериды 0,62 ммоль/л, индекс атерогенности 4,2.

*ЭКГ:* ритм синусовый, ЧСС 78 в мин. Признаки гипертрофии левого желудочка.

*УЗИ органов брюшной полости:* Печень: по краю правой реберной дуги, размер печени по правой СКЛ 20 см, эхогенность повышена, сосуды печени не деформированы, сосудистый рисунок сглажен; воротная вена – 1,0 см, нижняя

полая вена – 3,3 см; желчный пузырь – 17,9 см<sup>2</sup>, форма овальная, толщина стенки 0,2 см, в полости на фоне гомогенной желчи определяется множество (8-10) гиперэхогенных сигналов размерами до 0,5 см, смещаются при перемене положения тела, дают акустическую тень, холедох – 0,5 см; поджелудочная железа – головка 2,2 см, тело 1,3 см, хвост 2,7 см, контуры четкие, ровные, структуры однородная, эхогенность повышена, вирсунгов проток не расширен; селезенка – 41 см<sup>2</sup>, контуры ровные, четкие, эхогенность обычная. = Ультразвуковые признаки калькулезного холецистита. Диффузные изменения и увеличение размеров печени. Диффузные изменения поджелудочной железы.

*Основной диагноз:* Вторичная подагра, метаболический вариант, интермиттирующее течение. Подагрический артрит межфаланговых суставов стоп. НФС 0. Хроническая уратная нефропатия. ХБП II (СКФ – 72 мл/мин. СКД-ЕРІ).

*Фоновый диагноз:* Алиментарно-конституциональное ожирение 2 ст. (ИМТ = 39,5 кг/м<sup>2</sup>). Метаболически нездоровый фенотип. Высокий риск кардиометаболических осложнений по шкале CMDS. Неалкогольная жировая болезнь печени без биохимической активности, стадия неуточненных фиброзных изменений. Пликация желудка 2012 г.

*Сопутствующий диагноз:* Гипертоническая болезнь II ст., достигнутая 1 степень, риск 3. Риск по Score 1,16%. Хронический H.pylori-ассоциированный гастрит, активный. Хроническая железодефицитная (алиментарная и гастрогенная) анемия легкой степени тяжести, обострение, вторичный дефицит витамина В12. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит, ремиссия.

Обострение подагры купировано назначением таб. Колхицина по схеме, даны рекомендации по лечению: Таб. Аллопуринол 300 мг/сут (целевой уровень мочевой кислоты менее 360 мкмоль/л), Таб. Телмисартан 80 мг 1 раз в сутки, Таб. Амлодипин 10 мг 1 таб. в сутки вечером, Таб. Беталок Зок 50 мг 1 раз в сутки утром, Таб. Розувастатин 10 мг в сутки вечером, соблюдение гипопуриновой и гиполипидемической диеты.

После проведения генотипирования установлено, что пациент является носителем только одного полиморфизма – гетерозиготной мутации гена *APEX1* T444G, ассоциированной с повышением риска развития подагры в 1,68 раза.

*Результаты генотипирования*

| Ген          | Кодируемый белок  | Область активности   | Поли-морфизм  | Результат                                      |
|--------------|---|--|---------------|--|
| <i>MTHFR</i> | Метилентетрагидро-фолатредуктаза                        | Фолатный цикл  | <i>C677T</i>  | <i>C/C</i> – мутация не обнаружена             |
| <i>MTHFR</i> | Метилентетрагидро-фолатредуктаза                        | Фолатный цикл  | <i>A1298C</i> | <i>A/A</i> – мутация не обнаружена             |
| <i>MTR</i>   | В12-зависимая метионин-синтаза                          | Фолатный цикл  | <i>A2756G</i> | <i>A/A</i> – мутация не обнаружена             |
| <i>MTRR</i>  | Метионин-синтаза-редуктаза                              | Фолатный цикл  | <i>A66G</i>   | <i>G/G</i> – мутация обнаружена (гомозигота)   |
| <i>HPRT</i>  | Ген гипоксантингуанин-фосфорибозил-трансферазы          | Пуриновый обмен  | <i>T396G</i>  | <i>T/T</i> – мутация не обнаружена             |
| <i>HPRT</i>  | Ген гипоксантингуанин-фосфорибозил-трансферазы          | Пуриновый обмен  | <i>A239T</i>  | <i>A/A</i> – мутация не обнаружена             |
| <i>APEX1</i> | Апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза 1                | Ген репарации ДНК  | <i>T444G</i>  | <i>T/G</i> – мутация обнаружена (гетерозигота) |
| <i>ABCG2</i> | Мембранный белок, АТФ-связывающий кассетный транспортер | Кодирует белок ответственный за резистентность к раку молочной железы (BCRP), который также является транспортером уратов, ксенобиотиков, аллопуринола | <i>C421A</i>  | <i>C/C</i> – мутация не обнаружена             |



Рисунок 23. Больной М.

#### *Клинический пример 4*

Больной К., 35 лет. С детства страдал ожирением. В возрасте 17 лет ИМТ составлял  $39 \text{ кг/м}^2$ . В 28 лет ИМТ увеличился до  $46 \text{ кг/м}^2$ , диагностирована АГ с максимальным уровнем артериального давления до 180/110 мм рт.ст. Традиционные немедикаментозные (низкокалорийная диета, физические нагрузки) и медикаментозные методы лечения (Сибутрамин 10 мг) были неэффективны. В 2012 году (в возрасте 30 лет) пациенту было проведено лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка. Потеря массы тела в течение 8 месяцев составила 30 кг, снижение ИМТ до  $32,5 \text{ кг/м}^2$ . У больного сохранялась АГ, продолжал прием ингибиторов АПФ (Лизиноприл 10 мг), в дальнейшем на амбулаторном этапе коррекции метаболических нарушений не проводилось.

Спустя 2 года после операции (в 32 года) появились интенсивные ноющие боли «сверлящего» характера, отек и гиперемия в области первых плюсне-фаланговых суставов обеих стоп, усиливающиеся в ночное время. Уровень МК в сыворотке крови достигал 825 мкмоль/л, в синовиальной жидкости при проведении поляризационной микроскопии обнаружены кристаллы моноурата натрия, выставлен диагноз подагры. На фоне приема Аллопуринола в дозе 200 мг в сутки в течение 3х месячного периода целевые значения уровня МК не были достигнуты, появилась непереносимость препарата в виде диспепсического синдрома (тошнота, рвота, стеаторея), прием Аллопуринола прекратил. Диету старался соблюдать, прием алкоголя отрицает. Суставной синдром непрерывно рецидивировал, обострения наблюдались 1-2 раза в месяц с вовлечением в процесс голеностопных, коленных, локтевых, плечевых суставов, суставов кистей. Эпизоды острого артрита купировал приемом Нимесулида. Спустя год от дебюта суставного синдрома отмечалось быстрое формирование множественных тофусов. Локализация тофусов была различной: над областью локтевых суставов, голеностопных суставов, ушных раковин. Наблюдалось быстрое увеличение количества и размеров тофусов, что привело к нарушению функции суставов. В сентябре 2015 года проведено оперативное удаление тофусов над областью локтевых суставов.

*Дополнительно к анамнезу.* Образ жизни пациента малоподвижный, физические нагрузки ограничены. Отягощена наследственность: мать пациента страдает ожирением, АГ, СД 2 типа. В анамнезе – неалкогольная жировая болезнь печени.

*Объективно:* состояние удовлетворительное, сознания ясное. Кожа обычной влажности, без высыпаний. Щитовидная железа: не увеличена. Вес на момент осмотра 96 кг, рост 188 см, ИМТ = 27 кг/м<sup>2</sup>. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно с отложением жировой ткани на животе и груди. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Нижние конечности симметричные. Отек и гиперемия I плюсне-фаланговых суставов стоп, отек голеностопных суставов, на коже над областью левого локтевого сустава –

послеоперационные рубцы до 1,0 см, на коже левой ушной раковины – тофус диаметром до 8 мм, тофусы до 1,0 см в области правого локтевого сустава. Грудная клетка гиперстеническая, симметричная. Перкуторно легочный звук над всеми легочными полями. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 17 в мин. При осмотре прекардиальная область не изменена. Границы относительной тупости сердца в пределах нормы. ЧСС 78 в минуту. Пульс 78 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 130/80 мм рт. ст. Язык влажный. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах, увеличен за счет подкожной жировой клетчатки. Размеры печени по Курлову 10×9×8 см. Нижний край печени по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется, перкуторно размеры селезенки 6×5 см. При осмотре область почек без патологии, почки не пальпируются. Симптом «поколачивания» по costo-вертебральным углам отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, не учащенное. Диурез соответствует водной нагрузке. Стул оформленный.

*Общий анализ крови:* гемоглобин 121 г/л, эритроциты  $4,25 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $8,3 \times 10^9/л$ , тромбоциты  $184 \times 10^9/л$ , СОЭ 48 мм/ч.

*Общий анализ мочи:* соломенно-желтая, удельный вес – 1015, лейкоциты – 0-1-2 в п., эритроциты – нет, выявлена протеинурия – 0,033 г/л, цилиндрурия (гиалиновые 1-1-2 в п.зр.).

*Биохимический анализ крови:* креатинин крови 88,3 мкмоль/л, мочевины – 7,5 ммоль/л, АсТ – 52 Ед/л, АлТ – 44 Ед/л, СРБ – 121,1 мг/л, глюкоза натощак венозной крови 5,2 ммоль/л, МК сыворотки крови 712,2 мкмоль/л, ревматоидный фактор (-) отрицательно. *Липидный спектр:* холестерин 6,3 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,52 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,2 ммоль/л, триглицериды 2,4 ммоль/л, индекс атерогенности 3,4.

*УЗИ органов брюшной полости:* Диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

*ЭКГ:* ритм синусовый, ЧСС 86 в мин.

*Основной диагноз:* Вторичная подагра, метаболический вариант, тофусная форма, хроническое интермиттирующее течение, с преимущественным поражением I плюсне-фаланговых суставов стоп, голеностопных, коленных, локтевых суставов, средней степени тяжести, обострение. Оперативное удаление тофусов левого локтевого сустава в 2015 г. Функциональные нарушения суставов I степени. Хроническая уратная нефропатия. ХБП I (СКФ–98 мл/мин. СКD-EPI).

*Фоновый диагноз:* Состояние после бандажирования желудка от 2012 г. Алиментарно-конституциональное ожирение (ИМТ 48 кг/м<sup>2</sup>, на фоне терапии достигнута избыточная масса с ИМТ 27 кг/м<sup>2</sup>). Метаболически нездоровый фенотип. Высокий риск кардиометаболических осложнений по шкале CMDS. Неалкогольная жировая болезнь печени, минимальной степени активности, стадия неуточненных фиброзных изменений. Дислипидемия.

*Сопутствующий диагноз:* Гипертоническая болезнь II стад., 2 степ., риск 3. Риск по Framingham 1%.

Пациенту было проведено генотипирование с исследованием полиморфных локусов изучаемых нами генов.

### *Результаты генотипирования*

| Ген          | Кодируемый белок                               | Область активности | Поли-морфизм  | Результат                                      |
|--------------|--|--------------------|---------------|--|
| <i>MTHFR</i> | Метилентетрагидро-фолатредуктаза               | Фолатный цикл      | <i>C677T</i>  | <i>T/T – мутация обнаружена (гомозигота)</i>   |
| <i>MTHFR</i> | Метилентетрагидро-фолатредуктаза               | Фолатный цикл      | <i>A1298C</i> | <i>A/A – мутация не обнаружена</i>             |
| <i>MTR</i>   | B12-зависимая метионин-синтаза                 | Фолатный цикл      | <i>A2756G</i> | <i>A/G – мутация обнаружена (гетерозигота)</i> |
| <i>MTRR</i>  | Метионин-синтаза-редуктаза                     | Фолатный цикл      | <i>A66G</i>   | <i>A/G – мутация обнаружена (гетерозигота)</i> |
| <i>HPRT</i>  | Ген гипоксантингуанин-фосфорибозил-трансферазы | Пуриновый обмен    | <i>T396G</i>  | <i>T/T – мутация не обнаружена</i>             |
| <i>HPRT</i>  | Ген гипоксантингуанин-фосфорибозил-трансферазы | Пуриновый обмен    | <i>A239T</i>  | <i>A/A – мутация не обнаружена</i>             |

|              |   |  |              |  |
|--------------|---|--|--------------|--|
| <i>APEX1</i> | Апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза 1                | Ген репарации ДНК  | <i>T444G</i> | <i>T/G – мутация обнаружена (гетерозигота)</i> |
| <i>ABCG2</i> | Мембранный белок, АТФ-связывающий кассетный транспортер | Кодирует белок ответственный за резистентность к раку молочной железы (BCRP -), который также является транспортером уратов, ксенобиотиков, аллопуринола | <i>C421A</i> | <i>C/C – мутация не обнаружена</i>             |

Согласно результатам генетических исследований, пациент К., 35 лет является носителем гомозиготной по минорному аллелю мутации гена *MTHFR* C677T (риск подагры повышается в 5,94 раза), гетерозиготной мутации гена *MTR* A2756G (риск подагры увеличивается в 2,66 раза) и гетерозиготной мутации гена *APEX1* T444G.

Летом 2017 г. (спустя 5 лет после проведенной операции) отмечает появление болей в животе, рвоты съеденной пищей и выпитой жидкостью после каждого приема пищи, геморрагических высыпаний на коже. В экстренном порядке госпитализирован в отделение хирургического профиля. В ходе обследования была диагностирована прикрытая перфорация желудка с формированием перигастрального абсцесса и перитонита вследствие развития пролежня в зоне бандажа. Бандаж удален, перфоративное отверстие ушито, проведены санация и дренирование брюшной полости. Послеоперационный период протекал тяжело, с развитием левосторонней полисегментарной пневмонии, тяжелой анемии, эпизода острой почечной недостаточности с повышением уровня креатинина сыворотки крови до 285 мкмоль/л, выраженными метаболическими нарушениями. В раннем послеоперационном периоде у пациента рецидивировал острый приступ подагрического артрита с вовлечением в процесс I плюснефаланговых суставов стоп, голеностопных, лучезапястных и локтевых суставов с выраженными клиническими проявлениями, в анализах крови наблюдалось повышение СОЭ до 48 мм/ч, гиперурикемия до 851 мкмоль/л, повышение С-реактивного белка до 148 мг/л. Назначение НПВС и колхицина в ранний послеоперационный период было противопоказано, в связи с этим для



уменьшения интенсивности суставного синдрома пациенту рекомендованы НПВС местно на область пораженных суставов, электрофорез с новокаином. После выписки пациент в амбулаторных условиях отмечалось рецидивирующее течение подагры с вовлечением в процесс крупных и мелких суставов стоп и кистей, плохо купирующиеся приемом НПВС. Спустя 6 мес после ЛРБЖ наблюдалось увеличение веса до 115 кг, вновь начали формироваться тофусы над областью локтевых суставов, на коже левой ушной раковины, сохранялись высокие уровни МК сыворотки крови (876, 783 и 659 мкмоль/л через 1, 3 и 6 мес наблюдения соответственно). На фоне строгой диеты и базисной терапии Фебуксостатом 80 мг 1 раз в сутки удалось достигнуть снижения ГУ до 520 мкмоль/л. Пациенту рекомендовано строгое соблюдение гипопуриновой диеты, в периоды обострений артрита прием Колхицина 0,0005 мг в сутки. Рекомендован прием Таб. Телмисартан 80 мг 1 раз в сутки, таб. Розувастатин 10 мг в сутки.

Анализируя причины дебюта и усугубления течения подагрического артрита у пациента К., можно предположить, что нарастанию уже имеющихся метаболических нарушений, обострению и прогрессированию суставного синдрома могло способствовать развитие острой хирургической ситуации, гиповолемии и дегидратации, активизация катаболических процессов на фоне развития перфорации желудка в зоне бандажа. Особенности диеты в раннем послеоперационном периоде также могли способствовать повышению синтеза МК и обострению суставного синдрома. Также не исключено, что определенное значение в данной ситуации принадлежит генетическим факторам.

Таким образом, описанные два последних клинические наблюдения могут свидетельствовать о вероятном сочетанном влиянии внешнесредовых и генетических факторов в развитии подагры даже у пациентов с морбидным ожирением, что еще раз подтверждает мультифакториальную природу данного заболевания

Обращает на себя внимание тот факт, что оба пациента длительно страдали ожирением, а в настоящее время придается большое значение метаболической и гормональной активности жировой ткани. Установлено, что жировая ткань

является сложным гормонально активным органом, секретирующим ряд биологически активных веществ, обладающих локальными и системными метаболическими эффектами, регулирующих гомеостаз всего организма. Каскад метаболических реакций, активируемых данными веществами, приводит к развитию хронической гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Инсулин, действуя в проксимальных канальцах, стимулирует реабсорбцию моноуратов натрия, что является одной из причин ГУ и подагры [6]. Тяжелые метаболические расстройства, развившиеся после бариатрических вмешательств у обоих пациентов (ввиду отсутствия должной коррекции метаболизма на амбулаторном этапе), также возможно способствовали к развитию ГУ и выраженного суставного синдрома. Определенную роль также сыграло отсутствие регулярного соблюдения рекомендованной гипопуриновой диеты, прием белковой пищи [36].

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование ассоциаций генов, участвующих в регуляции фолатного и пуринового обменов, почечного транспорта уратов, с развитием подагры было проведено нами на выборке 80 больных подагрой с соотношением мужчин и женщин 6,3:1, что согласуется с данными популяционных исследований [28]. При этом ряд зарубежных исследователей приводит несколько иные цифры. По данным Ankli В., 2016, соотношение мужчин и женщин с подагрой в популяции немцев составляет 4:1, в то время как Singh J.A. и соавт., 2013, характеризуют данное соотношение среди больных подагрой в североамериканской популяции как 3,3–10:1 [51, 142].

В ходе проведенного нами исследования полиморфизма генов фолатного цикла установлено, что у больных подагрой с более высокой частотой встречались минорный аллель Т гена *MTHFR* С677Т (41,9%) и генотип *MTHFR* 677Т/Т (21,2%), что было ассоциировано с увеличением риска заболевания в 1,83 ( $\chi^2=4,65$ ,  $p=0,03$ ,  $OR=1,83$ ,  $CI_{95\%}=1,05-3,17$ ) и 5,94 раза ( $CI_{95\%}=1,30-27,00$ ) соответственно. Также была установлена положительная корреляционная взаимосвязь между генотипами *MTHFR* и уровнем МК сыворотки крови ( $r=0,165$ ,  $p=0,026$ ). Частота мажорного аллеля гена *MTHFR* С677Т преобладала в группе здоровых респондентов (71,7% против 58,1% соответственно,  $\chi^2=4,65$ ,  $p=0,03$ ,  $OR=0,55$ ,  $CI_{95\%}=0,31-0,94$ ), что свидетельствует о протективной роли данного аллеля. Носительство минорного аллеля G гена *MTR* A2756G ( $\chi^2=6,46$ ,  $p=0,01$ ,  $OR=2,38$ ,  $CI_{95\%}=1,2-4,69$ ) и гетерозиготного генотипа A/G ( $\chi^2=5,78$ ,  $p=0,01$ ,  $OR=2,66$ ,  $CI_{95\%}=1,18-5,98$ ) также предположительно ассоциировано с повышенным риском развития подагры. Наличие же в генотипе доминантного аллеля А ( $\chi^2=6,46$ ,  $p=0,01$ ,  $OR=0,42$ ,  $CI_{95\%}=0,21-0,83$ ) и генотипа А/А ( $\chi^2=7,58$ ,  $p=0,006$ ,  $OR=0,33$ ,  $CI_{95\%}=0,15-0,74$ ) обуславливает протективное действие, снижая вероятность развития подагры в 2,38 и 3 раза соответственно [16].

Сравнительная характеристика распределения частот аллелей и генотипов в зависимости от половой принадлежности не проводилась вследствие несоответствия распределению мутаций равновесию Харди-Вайнберга среди женщин в основной и контрольной группах.

Исследование полиморфизма гена *MTHFR* C677T с риском развития ГУ и подагры показано на выборке японской и корейской популяций. Так, Zuo M. и соавт. (2000), Ito S. и соавт. (2009), а также независимо от них Hong Y.S. и соавт. (2004), доказали, что мутация гена *MTHFR* C677T является фактором риска гиперурикемии, особенно у пациентов мужского пола более старшей возрастной категории – 45-70 лет [141, 145, 146]. Во всех изученных нами работах (Zuo M. и соавт., 2000, Hong Y.S. и соавт., 2004, Ito S. и соавт., 2009) было показано, что генотип T/T статистически достоверно был повышен у резидентов с высокими уровнями мочевой кислоты, а также было установлено, что при нарастании копий минорного аллеля наблюдается статистически достоверное увеличение уровня МК сыворотки крови [145, 146]. Подобных исследований, доказывающих ассоциацию данного полиморфизма с риском развития ГУ и подагры на выборке европеоидов не проводилось.

Таким образом, рядом исследований доказано, что мутация гена *MTHFR* является фактором риска гиперурикемии, особенно у пациентов мужского пола старшей возрастной категории (45-70 лет). Однако точные молекулярно-генетические механизмы данных взаимосвязей на настоящий момент остаются до конца не изученными.

Данных о взаимосвязи мутации гена метионин-синтазы *MTR* A2756G, метионин-синтазы-редуктазы *MTRR* A66G, локуса A1298C, метилентетрагидрофолат-редуктазы с уровнем мочевой кислоты и риском развития ГУ и подагры в литературе нами также найдено не было.

При изучении полиморфизма локуса rs1130409 T444G апуриновой/апиримидиновой эндонуклеазы 1 человека, нами были установлены различия в распределении частот аллелей и генотипов у больных подагрой и здоровых респондентов. Носительство генотипа G/G и минорного аллеля G было

ассоциировано с повышенным риском развития подагры в 3,98 и 1,68 раза соответственно. Носительство аллеля дикого типа (Т) оказывало протективное влияние. При изучении половых различий полиморфизма данного гена не было обнаружено статистически достоверных изменений в группе женщин, в отличие от пациентов мужского пола.

В настоящее время установлены корреляции между генами репарации ДНК (в т.ч. мутациями гена *APEX1*) и развитием онкозаболеваний, болезней преждевременного старения [54, 55]. Немногочисленные работы указывают на ассоциацию данного гена с развитием артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа [90, 129]. Однако работ о взаимосвязи мутации генов репарации ДНК с риском развития ГУ и подагры в литературе нет. Ранее нами было показано участие свободнорадикальных процессов как в патогенезе самой болезни, так и в развитии осложнений, в том числе и сердечно-сосудистых [17]. Наиболее чувствительной мишенью оксидативного стресса является ДНК – основной источник эндогенных пуринов образующихся как следствие распада нуклеотидов под действием СРО. В связи с этим, современным и обоснованным становится поиск генов-кандидатов, ответственных за образование продуктов СРО.

Нами были полученные данные, указывающие на возможную роль полиморфизма гена *APEX1* T444G rs1130409 в патогенезе развития подагры. Однако данный вопрос требует дальнейшего и более тщательного изучения на более крупных выборках и на совокупности других популяций.

В результате проведенного исследования полиморфного локуса С421А гена *ABCG2* у больных подагрой обнаружены значительные различия в распределении частот аллелей и генотипов в основной и контрольной группах в популяции русских, родившихся и проживающих на территории Забайкальского края. Наличие мутантного аллеля А и гетерозиготного генотипа С/А повышает риск развития подагры в 3,5 раза ( $\chi^2=5,58$ ,  $p=0,018$ ,  $OR=3,5$ ,  $CI95\%=1,16-10,52$  и  $\chi^2=5,03$ ,  $p=0,024$ ,  $OR=3,5$ ,  $CI95\%=1,11-10,98$  соответственно), носительство же аллеля дикого типа (С) и генотипа С/С оказывает протективный характер [31].

При изучении половых различий полиморфизма С421А гена *ABCG2* у больных подагрой нами не было обнаружено статистически значимых изменений в группе женщин, в отличие от резидентов мужского пола, что согласуется с данными литературы, выявившими ассоциацию с более высокой степенью гиперурикемии у мужчин, чем у женщин в японской и европейской популяциях [59, 81, 111]. Также была установлена средней силы положительная корреляционная взаимосвязь между генотипами *ABCG2* С421А и уровнем МК крови ( $r=0,36$ ,  $p=0,01$ ). При сравнении больных с генотипами С/С, С/А, А/А с нарастанием копий минорного аллеля отмечалось достоверное увеличение уровня мочевой кислоты – 504,2 мкмоль/л, 634,4 мкмоль/л и 669,9 мкмоль/л соответственно ( $p<0,05$ ). У носителей гетерозиготного генотипа С/А нами были выявлены достоверно более высокие уровни общего ХС и ХСЛНП по сравнению с носителями генотипа С/С (5,69 и 1,39 ммоль/л соответственно), что подтверждает обнаружение слабой силы корреляционной взаимосвязи между генотипами *ABCG2* С421А и уровнем ХС сыворотки крови (коэффициент ранговой корреляции Спирмена – 0,221495,  $p=0,048321$ ) [31].

В последние годы интерес исследователей прикован к изучению прямой роли генетических маркеров в развитии АГ, СД, ишемической болезни сердца [108, 122, 129, 156]. Большое количество исследований посвящено взаимосвязи МК с риском сердечно-сосудистых нарушений, изучена взаимосвязь между уровнем уратов сыворотки крови и факторами риска кардиоваскулярных осложнений. В связи с этим, нами была предпринята попытка изучить ассоциацию гена *ABCG2* С421А с уровнем липидов сыворотки крови, глюкозы, креатинина. В исследуемой выборке выявлена корреляционная взаимосвязь между полиморфизмом С421А гена *ABCG2* и уровнем ХС сыворотки крови. Однако в ходе анализа литературы мы не встретили работ, указывающих на непосредственную ассоциацию гена *ABCG2* С421А с уровнем липидов крови, АГ, СД, что делает изучение данного направления достаточно перспективным.

В ходе исследования нами были получены данные о возможном влиянии полиморфизма С421А гена *ABCG2* на эффективность терапии аллопуринолом.

Анализируя эффективность препарата, было выявлено, что средняя доза аллопуринола в группе пациентов с генотипом С/А была в 1,5 раза выше. Кроме этого, все носители генотипа С/А в 100% случаев отмечали недостаточный эффект или полное отсутствие эффективности препарата, при этом более половины из них принимали препарат в дозе 300 мг [31].

В полногеномном ассоциативном исследовании выявлено около 10 генов, кодирующих уратные транспортеры, мутации которых способны приводить к развитию ГУ и подагры. Одна из наибольших ассоциаций с развитием подагры принадлежит гену *ABCG2* [41].

Так, Zhou D. И соавт., 2014, в своем исследовании показали, что дисфункция *ABCG2* является одной из главных причин развития подагры, приходясь на 80% китайской популяции [78].

Согласно данным Higashino T. и соавт., 2017, полиморфный вариант С421А (rs2231142, Q141K) одинаково широко распространен как в азиатских (японской), так и в европейских и афроамериканских популяциях [76, 120]. В нашем исследовании рассматривался полиморфный локус Q141K гена *ABCG2* и были получены данные, подтвердившие его ассоциацию с развитием подагры. Но значимых различий в группе женщин, в отличие от резидентов мужского пола нами получено не было. По данным Kolz M. И соавт., 2009, установлено, что минорный аллель С421А *ABCG2* ассоциирован с более высокой степенью гиперурикемии у мужчин, чем у женщин [111].

В настоящее время установленным является факт влияния на фармакодинамику аллопуринола генетических факторов [42, 69, 59, 82]. Предполагается прямое влияние С421А, Q141К полиморфизма гена *ABCG2* на транспорт аллопуринола, в результате чего достигается меньшее снижение уровня МК на фоне лечения аллопуринолом. Wen С.С. и соавт., 2015, доказали, что Q141К вариант гена *ABCG2* может регулировать BCRP-опосредованный транспорт аллопуринола и оксипуринола. Ни у одного из других изученных на настоящий момент транспортеров МК и других локусов гена *ABCG2* не доказана

связь с ответом на аллопуринол, что указывает на вероятную ключевую роль C421A, Q141K полиморфизма гена *ABCG2* в фармакодинамике препарата [42, 82].

Однако точный молекулярный механизм, посредством которого *ABCG2* C421A, Q141K вызывает пониженную реакцию на аллопуринол, до конца пока не установлен [82]. Woodward O.M. и соавт. (2013) в своих работах показали, что данный полиморфизм гена *ABCG2* снижает АТФ-ную активность, таким образом, уменьшая транспортную функцию BCRP на 53% и повышая уровень сывороточных уратов приблизительно на 0,3 мг/дл на каждую копию минорного аллеля у представителей европейской популяции [88].

Никто из исследователей в эксперименте не измерял плазменную концентрацию аллопуринола, поэтому точный механизм пониженной реакции на аллопуринол у носителей полиморфизма C421A гена *ABCG2* в настоящее время не может быть определен. Wen C.C. и соавт., 2015, предполагают наличие у аллопуринола урикозурического эффекта, на что косвенно указывает тот факт, что мыши с экспериментальной гиперурикемией, обработанные аллопуринолом, имеют повышенную фракционную экскрецию МК [82]. Anzai N. и соавт., 2008, в своих работах показали, что активный метаболит аллопуринола – оксипуринол, помимо основного действия, может блокировать уратный транспортер GLUT9, кодируемый геном *SLC2A9* [128]. Таким образом, все описанные механизмы могут приводить к уменьшению реабсорбции МК и, следовательно, увеличению ее почечной экскреции и повышению уровня уратов в сыворотке крови.

Один из этапов нашего исследования доказал, что пациенты, являющиеся носителями минорного аллеля А и гетерозиготного генотипа С/А отличались более тяжелым течением подагры с частыми рецидивами, полиартритами и высокой частотой формирования тофусов. При этом возраст пациентов, возраст дебюта подагры и медиана длительности течения заболевания у носителей гомозиготного по мажорному аллелю генотипа (С/С) и у гетерозигот (С/А) были сопоставимы [31].

Факт влияния генетических маркеров на тяжесть клинического течения подагры в литературе освещен недостаточно. Однако в последние годы начали



появляться данные о влиянии ряда уратных транспортеров на тяжесть течения заболевания. Так, Wendy He и соавт., 2017, изучив частоту формирования тофусов у носителей полиморфизмов *ABCG2* rs2231142 (C421A, Q141K), *ABCG2* rs10011796 и *SLC2A9* rs11942223, в популяциях Маори и Полинезийцев доказали достоверную взаимосвязь между носительством SNP rs2231142 (C421A, Q141K) и rs1001179 гена *ABCG2* с формированием тофусной подагры, причем формирование тофусов у больных подагрой не зависело от длительности гиперурикемии и стажа заболевания [130].

Проведенный нами анализ межгенных взаимодействий позволил выявить ключевые ген-генные взаимодействия, предрасполагающие к развитию подагры у представителей русской популяции Забайкальского края.

Наиболее оптимальными межгенными моделями оказались двухлокусная модель *ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G (коэффициент перекрестной проверки 10/10, опытная взвешенная точность – 0,6725, контрольная взвешенная точность – 0,6730, точность предсказания 67%, p=0,0107), две трехлокусные модели *MTHFR* C677T×*MTRR* A66G×*ABCG2* C421A (rs2231142) (коэффициент перекрестной проверки 10/10, опытная взвешенная точность – 0,7152, контрольная взвешенная точность – 0,6455, точность предсказания 64%, p=0,0107) и *MTHFR* A1298C×*ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G (коэффициент перекрестной проверки 10/10, опытная взвешенная точность – 0,7216, контрольная взвешенная точность – 0,6716, точность предсказания 67%, p=0,0107), четырехлокусная модель *MTHFR* C677×*MTRR* A66G×*ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G (воспроизводимость модели 10/10, опытная взвешенная точность – 0,8012, контрольная взвешенная точность – 0,6657, точность предсказания 66%, p=0,001), пятилокусная модель *MTHFR* C677T×*MTRR* A2756G×*MTRR* A66G×*ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G (воспроизводимость модели 10/10, опытная взвешенная точность – 0,8351, контрольная взвешенная точность – 0,6723, точность предсказания 67%, p=0,0107) [21].

Причем, в нашем исследовании не было выявлено ассоциации полиморфизма двух генов, регулирующих фолатный цикл – *MTHFR* A1298C и *MTRR* A66G с риском развития подагры, однако при анализе ген-генных взаимодействий оба указанных гена в сочетании с другими полиморфными локусами показали свое участие в детерминации риска развития подагры. Мы предполагаем, что это связано с наличием эпистатических взаимодействий указанных генов.

Также для каждой модели были определены наиболее значимые сочетания генотипов, ассоциированные с повышенным и пониженным риском развития подагры. Сочетанием генотипов повышенного риска развития подагры оказались *ABCG2* C421A (rs2231142)\*CA – *APEXI* T444G\*TG ( $\chi^2=3,91$ ,  $p=0,04$ , OR=6,43, CI95%=0,79-51,9) и *MTHFR* A1298C\*AA – *ABCG2* C421A (rs2231142)\*CC – *APEXI* T444G\*GG ( $\chi^2=3,94$ ,  $p=0,04$ , OR=4,27, CI95%=0,92-19,84). Гаплотипами пониженного риска – *ABCG2* C421A (rs2231142)\*CA – *APEXI* T444G\*TT ( $\chi^2=5,74$ ,  $p=0,01$ , OR=0,4, CI95%=0,19-0,86), *MTHFR* A1298C\*AA – *ABCG2* C421A (rs2231142)\*CC – *APEXI* T444G\*TT ( $\chi^2=4,05$ ,  $p=0,04$ , OR=0,33, CI95%=0,11-1,00), *MTHFR* C677T\*CT – *MTRR* A66G\*AG – *ABCG2* C421A (rs2231142)\*CA ( $\chi^2=5,24$ ,  $p=0,02$ , OR=0,27, CI95%=0,08-0,88), *MTHFR* C677T\*CT – *MTRR* A66G\*AG – *ABCG2* C421A (rs2231142)\*CA – *APEXI* T444G\*TT ( $\chi^2=10,67$ ,  $p=0,001$ , OR=0,11, CI95%=0,02-0,51) и *MTHFR* C677T\*CT – *MTR* A2756G\*AA – *MTRR* A66G\*AG – *ABCG2* C421A (rs2231142)\*CA – *APEXI* T444G\*TT ( $\chi^2=7,74$ ,  $p=0,005$ , OR=0,08, CI95%=0,009-0,73) [21].

При анализе сочетанного влияния генетических и средовых факторов в качестве последнего нами было взято наличие ожирения с ИМТ 30-39,9 кг/м<sup>2</sup>.

Наиболее значимыми моделями у пациентов с подагрой и ожирением оказались две двухлокусные модели – *MTHFR* A1298C×*ABCG2* C421A (rs2231142) (воспроизводимость модели 10/10, опытная взвешенная точность – 0,6128, контрольная взвешенная точность – 0,6059, точность предсказания 60%,  $p=0,0107$ ) и *ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEXI* T444G (воспроизводимость модели 10/10, опытная взвешенная точность – 0,6552, контрольная взвешенная

точность – 0,6118, точность предсказания 61%,  $p=0,0107$ ) и трехлокусная модель *MTHFR* A1298C×*APEX1* T444G×*ABCG2* C421A (rs2231142) (воспроизводимость модели 10/10, опытная взвешенная точность – 0,6943, контрольная взвешенная точность – 0,6385, точность предсказания 63%,  $p=0,001$ ) [21].

Две из этих моделей аналогичны моделям, полученным в общей группе больных. Это может быть свидетельством, подтверждающим мультифакториальную природу заболевания и тот факт, что и развитие метаболического варианта подагры может быть ассоциировано со сложными ген-средовыми взаимодействиями.

Выявление молекулярно-генетических предикторов развития подагры, а также оценка вклада сочетанного действия данных генов в будущем откроет новые возможности в понимании механизмов патогенеза заболевания, улучшит качество жизни больных, позволит снизить риск развития подагры и позволит решить спорный до настоящего времени вопрос о назначении уратснижающей терапии пациентам с бессимптомной гиперурикемией.

Сравнить полученные данные с результатами исследований на других популяционных выборках не представлялось возможным, ввиду того, что ни в отечественной, ни в зарубежной литературе нами не были найдены работы, посвященные анализу межгенных взаимодействий при подагре.

Полученные нами выводы требуют продолжения исследований в этом направлении на выборках других популяций и большего объема, чтобы подтвердить выявленные закономерности и тенденции.

## ВЫВОДЫ

1. Полиморфизмы генов *MTHFR* C677T, *MTR* A2756G, *APEX1* T444G и *ABCG2* C421A rs2231142 ассоциированы с развитием подагры у индивидов русской этнической принадлежности в популяции Забайкальского края. С повышенным риском развития подагры ассоциированы: мутантный аллель T (OR=1,83) и генотип T/T (OR=5,94) гена *MTHFR* C677T, мутантный аллель G (OR=2,38) и гетерозиготный генотип A/G (OR=2,66) гена *MTR* A2756G, минорный аллель A (OR=3,5) и гетерозиготный генотип C/A (OR=3,5) гена *ABCG2* C421A, мутантный аллель G (OR=1,68) и генотип G/G (OR=3,98) гена *APEX1*. Протективным действием в отношении подагры обладают: аллель C (OR=0,55) гена *MTHFR* C677T, аллель A (OR=0,42) и генотип A/A (OR=0,33) гена *MTR* 2756, аллель C (OR=0,29) и генотип C/C (OR=0,27) гена *ABCG2* C421A, аллель T (OR=0,59) гена *APEX1* T444G.

2. Установлено влияние SNP гена *ABCG2* C421A rs2231142 на клиническое течение подагры. У носителей минорного аллеля (A) подагра отличается более тяжелым течением с вовлечением в процесс большего количества крупных и мелких суставов, высокой частотой формирования множественных тофусов, более высокими уровнями мочевой кислоты сыворотки крови, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. У носителей полиморфизмов *MTHFR* C677T с нарастанием копий T аллеля отмечается статистически значимое увеличение уровня мочевой кислоты сыворотки крови.

3. Полиморфный локус C421A rs2231142 гена *ABCG2* ассоциирован с рефрактерностью к терапии аллопуринолом. У носителей минорного аллеля (A) локуса C421A гена *ABCG2*, принимавших препарат, отмечался недостаточный клинический эффект или полное отсутствие эффективности аллопуринола, а средняя доза препарата превышала в 1,5 раза таковую у больных подагрой, не являющихся носителями минорного аллеля SNP гена *ABCG2* C421A.

4. В развитии подагры наиболее значимыми оказались комбинации двух – *ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G, трех – *MTHFR* C677T×*MTRR* A66G×*ABCG2* C421A (rs2231142) и *MTHFR* A1298C×*ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G, четырех *MTHFR* C677T×*MTRR* A66G×*ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G и пяти локусов *MTHFR* C677T×*MTR* A2756G× *MTRR* A66G×*ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G. У больных подагрой, коморбидных ожирением, риск развития заболевания детерминирован гаплотипами *MTHFR* A1298C×*ABCG2* C421A (rs2231142), *ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G и *MTHFR* A1298C×*APEX1* T444G×*ABCG2* C421A (rs2231142).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью оценки риска развития подагры у предрасположенных пациентов (лица с бессимптомной гиперурикемией, отягощенной наследственностью и наличием провоцирующих внешнесредовых факторов – высокобелковая диета, прием алкоголя, диуретиков, салицилатов) рекомендовано определение носительства аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *MTHFR* C677T, *MTR* A2756G, *APEX1* T444G, *ABCG2* C421A rs2231142 и выявленных комбинаций генов-кандидатов, ассоциированных с развитием подагры.

2. Носительство пациентом с бессимптомной гиперурикемией установленных рисков аллелей, генотипов и гаплотипов, ассоциированных с развитием подагры, может являться основанием для более раннего назначения уратснижающей терапии.

3. В комплексное обследование пациентов с подагрой, имеющих клиническую резистентность к аллопуринолу (недостижение целевых значений мочевой кислоты, тяжелое течение и прогрессирование подагры с развитием ассоциированных заболеваний и осложнений), необходимо включить исследование генетического маркера резистентности к препарату – полиморфизма локуса C421A rs2231142 гена *ABCG2*. Определение носительства пациентом минорного аллеля указанного локуса является показанием для коррекции уратснижающей терапии (замены аллопуринола на фебуксостат) у данной категории больных.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшего развития результатов исследования состоят в необходимости разработки персонифицированных подходов к диагностике и лечению подагры, создании клинико-генетических критериев для прогнозирования риска развития и тяжести течения подагры, разработке возможных методов профилактики заболевания, а также обоснование ранней медикаментозной коррекции бессимптомной гиперурикемии.

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АМФ – аденозинмонофосфат

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ГГФТ – гуанинфосфорибозилтрансфераза

ГМФ - гуанозинмонофосфат

ГУ – гиперурикемия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИМФ – инозинмонофосфат

ИР – инсулинорезистентность

МК – мочевая кислота

МС – метаболический синдром

МУН – моноурат натрия

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОАТ – транспортеры органических анионов

РНК – рибонуклеиновая кислота

СД – сахарный диабет

СРО – свободнорадикальное окисление

ТГ – триглицериды

ХС – холестерин

ХСЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХСЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

SNP – однонуклеотидный полиморфизм



СПИСОК СОКРАЩЕННЫХ НАЗВАНИЙ ГЕНОВ СОГЛАСНО  
МЕЖДУНАРОДНОЙ НОМЕНКЛАТУРЕ (HUGO Gene Nomenclature Committee)

ABCG2 – ген АТФ-связывающего кассетного транспортера G2

APEX1 (APE1, APEN, APXH, APX, REF1) – апуриновая/апиримидиновая (AP)  
эндонуклеаза 1 человека

HPRT – гуанинфосфорибозилтрансфераза

MTHFR – 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктаза

MTR – метионин-синтаза

MTRR – метионин-синтаза-редуктаза

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисов В.В. Нарушения пуринового обмена: диагностика и терапия (клиническая лекция) / В.В. Борисов, Е.В. Ставровская. – DOI 10.26442/20751753.2019.12.190675 // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 12. – С. 134–138.
2. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания: современные аспекты терапии / В.В. Цурко, М.А. Громова, Ю.Б. Червякова, А.А. Копелев. – DOI 10.24411/2071-5315-2019-12085 // Лечебное дело. – 2019. – № 1. – С. 14–19.
3. Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности. Кардиоренальные эффекты аллопуринола / Е.А. Синютина, Л.Г. Александрия, Т.Г. Траянова, В.С. Моисеев // Клиническая нефрология. – 2012. – № 4. – С. 46–50.
4. Гнездилова И.В. Исследование роли гена метилентетрагидрофолатредуктазы (mthfr) в формировании предрасположенности к тромбофилии / И.В. Гнездилова, Л.З. Ахмадишина // Молодой ученый. – 2010. – Т. 1, № 1-2 (13). – С. 123–126. – URL: <https://moluch.ru/archive/13/1210/> (дата обращения: 09.05.2021).
5. Денисов И.С. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть I. Эпидемиология подагры, факторы риска и течение заболевания с развитием хронической тофусной формы / И.С. Денисов, М.С. Елисеев, В.Г. Барскова. – DOI 10.14412/1995-4484-2013-1550 // Проблемы практической ревматологии. – 2013. – Т. 51, № 5. – С. 569–573.
6. Денисов И.С. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре / И.С. Денисов, М.С. Елисеев, В.Г. Барскова. – DOI 10.14412/1995-4484-2013-703-10 // Проблемы практической ревматологии. – 2013. – Т. 51, № 6. – С. 703–710.
7. Дырхеева Н.С. АР эндонуклеаза 1 – ключевой фермент репарации апуриновых/апиримидиновых сайтов. Обзор / Н.С. Дырхеева, Н.А. Лебедева, О.И. Лаврик // Биохимия. – 2016. – Т. 81, № 9. – С. 1198–1216.

8. Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 7. – С. 410–414.
9. Елисеев М.С. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR) / М.С. Елисеев. – DOI 10.14412/1995-4484-2015-581-585 // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 6. – С. 581–585.
10. Елисеев М.С. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии / М.С. Елисеев, А.М. Новикова. – DOI 10.26442/00403660.2019.05.000232 // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 5. – С. 120–128.
11. Елисеев М.С. Мочевая кислота, подагра и сердечно-сосудистые заболевания: перспективы применения уратснижающих препаратов / М.С. Елисеев, А.М. Новикова. – DOI 10.21518/2079-701X-2019-12-93-104 // Медицинский совет. – 2019. – № 12. – С. 93–104.
12. Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям / М.С. Елисеев. – DOI 10.14412/1995-4484-2017-600-609 // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, № 6. – С. 600–609.
13. Елисеев М.С. Современные принципы диагностики и лечения подагры / М.С. Елисеев, В.Г. Барскова // Русский медицинский журнал. – 2008 – Т. 15, № 26. – С. 1984–1986.
14. Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль» // Ген Эксперт : [сайт]. – URL: [http://gen\\_exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen_exp.ru/calculator_or.php) (дата обращения: 25.06.2018).
15. Кушнаренко Н.Н. Клиническое значение содержания свободных жирных кислот и адениловых нуклеотидов в крови больных первичной подагрой / Н.Н. Кушнаренко, А.В. Говорин, О.А. Щербакова // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск. – 2011. – Т. 100, № 1. – С. 36–38.
16. Кушнаренко Н.Н. Полиморфизм генов фолатного цикла у больных подагрой в популяции русских Забайкальского края / Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко, Т.А.

Медведева. – DOI 10.29001/2073-8552-2020-35-1-142–150 // Сибирский медицинский журнал. – Томск. – 2020. – Т. 35, № 1. – С. 142–150.

17. Кушнарченко Н.Н. Сердечно-сосудистые нарушения у мужчин с подагрой: клинические особенности, механизмы развития, прогнозирование : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Кушнарченко Наталья Николаевна. – Чита, 2012. – 43 с.

18. Ледяхова М.В. Гиперурикемия как предиктор хронической сердечной недостаточности / М.В. Ледяхова, С.Н. Насонова, С.Н. Терещенко. – DOI 10.20996/1819-6446-2015-11-4-355-358 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11 (4). – С. 355–358.

19. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, В.Ю. Каплунова [и др.]. – DOI 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – № 14 (5). – С. 757–764.

20. Михалевич И.М. Использование непараметрических критериев в медико-биологических исследованиях (с применением ППП STATISTICA) : методические рекомендации / И.М. Михалевич. – Иркутск : Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, 2013. – 24 с.

21. Мишко М.Ю. Анализ межгенных взаимодействий, предрасполагающих к развитию подагры в популяции русских Забайкальского края / М.Ю. Мишко, Н.Н. Кушнарченко, Т.А. Медведева // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 4. – С. 96–109. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2020-god/944/14.html> (дата обращения: 29.12.2020).

22. Насонов Е.Л. Механизмы развития подагрического воспаления / Е.Л. Насонов, В.А. Насонова, В.Г. Барскова // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78, № 6. – С. 77–84.

23. Насонов Е.Л. Ревматология: национальное руководство / под редакцией Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с. – ISBN 978-5-9704-1650-1.
24. Насонова В.А. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой / В.А. Насонова, М.С. Елисеев, В.Г. Барскова. – DOI 10.14412/1996-7012-2007-436 // Современная ревматология. – 2007. – № 1 (1). – С. 31–36.
25. Особенности клинико-лабораторной диагностики синдрома Леша-Найхана и современные возможности терапии / М.И. Яблонская, П.В. Новиков, Е.Г. Агапов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 4. – С. 57–62.
26. Патент № 2380417 Российская Федерация, МПК C12N 9/99 (2006.01), C07D 403/04 (2006.01). Средство для ингибирования фермента 8-оксогуанин-днк-гликозилазы человека : № 2008115714/13 : заявл. 21.04.2008 : опубл. 27.01.2010 / Кузнецов Н. А., Коваль В.В., Воробьев Ю.Н. [и др.] ; заявитель и патентообладатель Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. – Бюл. № 3. – 7 с. : ил.
27. Подагра: от этиологии и патогенеза к диагностике и рациональной фармакотерапии / Л.Э. Атаханова, В.В. Цурко, И.М. Булеева [и др.]. – DOI 10.14412/1996-7012-2007-433 // Современная ревматология. – 2007. – Т.1, № 1. – С. 13–18.
28. Подагра: современные аспекты диагностики и лечения / Ж.Л. Сухих, М.В. Штонда, С.А. Петров, Е.П. Воробьева // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2014. – № 5 (11). – С. 79–89.
29. Подагра: цель, показания и приверженность к уратснижающей терапии / В.В. Цурко, Т.Е. Морозова, М.А. Громова, К.М. Крыхивская. – DOI 10.21518/2079-701X-2019-1-72-75 // Медицинский совет. – 2019. – № 1. – С. 72–75.
30. Подагрический артрит – современный взгляд на проблему / В.И. Мазуров, М.С. Петрова, О.В. Инамова, М.М. Мусейчук. – DOI 10.21518/2079-701X-2017-17-106-112 // Медицинский Совет. – 2017. – № 17. – С. 106–112.

31. Полиморфизм гена ABCG2 у больных подагрой в Забайкальском крае / Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко, Т.А. Медведева, Ю.А. Витковский. – DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-77-86 // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 77–86.
32. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / А.С. Добролюбов, М.А. Липин, А.В. Поляков, И.Н. Фетисова // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. 13, № 4. – С. 71–73.
33. Роль изменений жирнокислотного состава мембран эритроцитов в формировании нарушений кардиогемодинамики у больных подагрой с синдромом инсулинорезистентности / Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева, А.В. Говорин, М.Ю. Мишко. – DOI 10.15829/1560-4071-2018-5-49-55 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (5). – С. 49–55.
34. Роль полиморфизма SLC2A9 и ABCG2 генов в возникновении гиперурикемии и подагры (обзор) / А.А. Фадеева, Л.Н. Приступа, О.С. Погорелова [и др.] // Georgian medical news. – 2012. – № 3 (252). – С. 79–83.
35. Самородская И.В. Спорные методы лечения ишемической болезни сердца / И.В. Самородская. – DOI 10.17802/2306-1278-2017-6-4-112-120 // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – № 6 (4). – С. 112–120.
36. Случай развития хронической тофусной подагры у пациента с морбидным ожирением после лапароскопического регулируемого бандажирования желудка / Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко, Т.А. Медведева, К.Е. Кушнаренко. – DOI 10.14341/omet9736 // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17 (1). – С. 93–99.
37. Трухачёва Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачёва. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с. – ISBN 978-5-9704-2567-1.
38. Физико-химическая активность мочевой кислоты. Гиперурикемия – нарушение биологических функций эндоекологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и гидродинамического артериального давления / В.Н. Титов, В.А. Дмитриев, О.В. Гущина [и др.] // Успехи современной биологии. – 2011. – Т. 131, № 5. – С. 483–502.

39. Фомин В.В. Гиперурикемия, подагра и высокий кардиоваскулярный риск – как ими управлять в клинической практике / В.В. Фомин, Т.Е. Морозова, В.В. Цурко. – DOI 10.26442/00403660.2019.12.000173 // Терапевтический архив. – 2019. – № 91 (12). – С. 75–83.
40. Цурко В.В. Междисциплинарный подход к ведению пациентов с хронической подагрой / В.В. Цурко, М.А. Громова, Н.В. Малышева. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-8-144-152 // Медицинский совет. – 2020. – № 8. – С. 144–152.
41. ABCG2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study / C.J. Chen, C.C. Tseng, J.H. Yen [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-018-21425-7 // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 3137.
42. ABCG2 polymorphisms in gout: insights into disease susceptibility and treatment approaches / M.C. Cleophas, L.A. Joosten, L.K. Stamp [et al.]. – DOI 10.2147/PGPM.S105854 // Pharmgenomics Pers Med. – 2017. – Vol. 10. – P. 129–142.
43. Abeles A.M. Gout and cardiovascular disease: crystallized confusion / A.M. Abeles, M.H. Pillinger. – DOI 10.1097/BOR.0000000000000585 // Curr Opin Rheumatol. – 2019. – Vol. 31 (2). – P. 118–124.
44. Abhishek A. Gout – a guide for the general and acute physicians / A. Abhishek, E. Roddy, M. Doherty. – DOI 10.7861/clinmedicine.17-1-54 // Clin Med (Lond). – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 54–59.
45. Abhishek A. Managing Gout Flares in the Elderly: Practical Considerations. – DOI 10.1007/s40266-017-0512-4 // Drugs Aging. – 2017. – Vol. 34 (12). – P. 873–880.
46. Alcohol-related diseases and alcohol dependence syndrome is associated with increased gout risk: a nationwide population-based cohort study / H.P. Tu, Y.C. Tung, W.C. Tsai. – DOI 10.1016/j.jbspin.2016.02.024 // Joint Bone Spine. – 2017. – Vol. 84 (2). – P. 189–196.
47. Allopurinol use and the risk of acute cardiovascular events in patients with gout and diabetes / J.A. Singh, R. Ramachandaran, S. Yu, J.R. Curtis. – DOI 10.1186/s12872-017-0513-6 // BMC Cardiovascular Disorders. – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 76.

48. American College of Rheumatology guidelines for management of gout 2012. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia / D. Khanna, J.D. Fitzgerald, P.P. Khanna [et al.]. – DOI 10.1002/acr.21772 // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2012. – Vol. 64 (10). – P. 1431–1446.
49. American College of Rheumatology guidelines for management of gout 2012. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis / D. Khanna, P.P. Khanna, J.D. Fitzgerald [et al.]. – DOI 10.1002/acr.21773 // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2012. – Vol. 64 (10). – P. 1447–1461.
50. Andrade Sierra J. Renal Handling of Uric Acid / J. Andrade Sierra, M.M. Flores Fonseca. – DOI 10.1159/000484271 // *Contrib Nephrol*. – 2018. – Vol. 192. – P. 1–7.
51. Ankli B. Current epidemiology of gout / B. Ankli. – DOI 10.1024/0040-5930/a000767 // *Ther Umsch*. – 2016. – Vol. 73 (3). – P. 125–129.
52. AP endonuclease 1 prevents the extension of a T/G mismatch by DNA polymerase  $\beta$  to prevent mutations in CpGs during base excision repair / Y. Lai, Z. Jiang, J. Zhou [et al.]. – DOI 10.1016/j.dnarep.2016.03.006 // *DNA Repair (Amst)*. – 2016. – Vol. 43. – P. 89–97.
53. AP-Endonuclease 1 Accelerates Turnover of Human 8-Oxoguanine DNA Glycosylase by Preventing Retrograde Binding to the Abasic-Site Product / A. Esadze, G. Rodriguez, S.L. Cravens, J.T. Stivers. – DOI 10.1021/acs.biochem.7b00017 // *Biochemistry*. – 2017. – Vol. 56 (14). – P. 1974–1986.
54. Association between OGG1 Ser326Cys and APEX1 Asp148Glu polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis / Q. Peng, Y. Lu, X. Lao [et al.]. – DOI 10.1186/1746-1596-9-108 // *Diagnostic Pathology*. – 2014. – Vol. 9. – P. 108.
55. Association between OGG1 Ser326Cys polymorphism and risk of upper aerodigestive tract and gastrointestinal cancers: a metaanalysis / S. Das, S. Nath, A. Bhowmik [et al.]. – DOI 10.1186/s40064-016-1858-5 // *SpringerPlus*. – 2016. – Vol. 5. – P. 227.
56. Association between SLC2A9 transporter gene variants and uric acid phenotypes in African American and white families / A.D. Rule, M. de Andrade, M. Matsumoto [et



al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/keq425 // *Rheumatology*. – 2011. – Vol. 50 (5). – P. 871–878.

57. Association of a common nonsynonymous variant in GLUT9 with serum uric acid levels in old order Amish / P.F. McArdle, A. Parsa, Y.P. Chang. [et al.]. – DOI 10.1002/art.23752 // *Arthritis Rheum*. – 2008. – Vol. 58 (9). – P. 2874–2881.

58. Association of incident gout and mortality in dialysis patients / S.D. Cohen, P.L. Kimmel, R. Neff [et al.]. – DOI 10.1681/ASN.2007111256 // *J Am Soc Nephrol*. – 2008. – Vol. 19. – P. 2204–2210.

59. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study / A. Dehghan, A. Köttgen, Q. Yang [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(08)61343-4 // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372 (9654). – P. 1953–1961.

60. Associations between Specific Redox Biomarkers and Age in a Large European Cohort: The MARK-AGE Project / D. Weber, W. Stuetz, O. Toussaint [et al.]. – DOI 10.1155/2017/1401452 // *Oxid Med Cell Longev*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1401452.

61. Bokhari B. Stress Marks on the Genome: Use or Lose? / B. Bokhari, S. Sharma. – DOI 10.3390/ijms20020364 // *Int J Mol Sci*. – 2019. – Vol. 20 (2). – P. 364.

62. Cells have distinct mechanisms to maintain protection against different reactive oxygen species: oxidative-stressresponse-genes / G.W. Thorpe, C.S. Fong, N. Alic [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.0305888101 // *PNAS*. – 2004. – Vol. 101 (17). – P. 6564–6569.

63. Characteristics, Comorbidities, and Potential Consequences of Uncontrolled Gout: An Insurance-Claims Database Study / M. Francis-Sedlak, B. LaMoreaux, L. Padnick-Silver [et al.]. – DOI 10.1007/s40744-020-00260-1 // *Rheumatol Ther*. – 2021. – Vol. 8 (1). – P. 183–197.

64. Chatterjee N. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis / N. Chatterjee, G.C. Walker. – DOI 10.1002/em.22087 // *Environ Mol Mutagen*. – 2017. – Vol. 58 (5). – P. 235–263.

65. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: A function-based genetic analysis in a Japanese population / H. Matsuo, T. Takada, K.

Ichida [et al.]. – DOI 10.1126/scitranslmed.3000237 // *Sci Transl Med.* – 2009. – Vol. 1 (5). – P. 5ra11.

66. Contribution of caffeine to the homocysteine-raising effect of coffee: a randomized controlled trial in humans / P. Verhoef, W.J. Pasman, T. Van Vliet [et al.]. – DOI 10.1093/ajcn/76.6.1244 // *Am J Clin Nutr.* – 2002. – Vol. 76 (6). – P. 1244–1248.

67. Correlation of GLUT9 Polymorphisms With Gout Risk / Q. Meng, J. Yue, M. Shang [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000001742 // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94 (44). – P. e1742.

68. Crystal structure of the crenarchaeal ExoIII AP endonuclease SisExoIII reveals a conserved disulfide bond endowing the protein with thermostability / Z. Yan, Z. Yuan, J. Ni [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbrc.2017.06.116 // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2017. – Vol. 490 (3). – P. 774–779.

69. Dalbeth N. The genetics of gout: towards personalised medicine? / N. Dalbeth, L.K. Stamp, T.R. Merriman. – DOI 10.1186/s12916-017-0878-5 // *BMC Med.* – 2017. – Vol. 15 (1). – P. 108.

70. Drug-induced hyperuricaemia and gout / C.B. Salem, R. Slim, N. Fathallah, H. Hmouda. – DOI 10.1093/rheumatology/kew293 // *Rheumatology (Oxford).* – 2017. – Vol. 56 (5). – P. 679–688.

71. Effect of genetic polymorphisms on development of gout / W. Urano, A. Taniguchi, E. Inoue [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.121244 // *J Rheumatol.* – 2013. – Vol. 40 (8). – P. 1374–1378.

72. Elliot A.J. Seasonality and trends in the incidence and prevalence of gout in England and Wales 1994–2007 / A.J. Elliot, K.W. Cross, D.M. Fleming. – DOI 10.1136/ard.2008.096693 // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68 (11). – P. 1728–1733.

73. Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort / V. Bhole, M. de Vera, M.M. Rahman [et al.]. – DOI 10.1002/art.27338 // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62 (4). – P. 1069–1076.

74. Epydemiology of Gout: is the Incidence Rising? / E. Arromdee, C.J. Michet, C.S. Crowson [et al.] // *J Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29 (11). – P. 2403–2406.

75. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology 2013 / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach. – DOI 10.1093/eurheartj/ehs296 // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34 (38). – P. 2949–3003.
76. Ethnic differences in ATPbinding cassette transporter, sub-family G, member 2 (ABCG2/BCRP): genotype combinations and estimated functions / M. Sakiyama, H. Matsuo, Y. Takada [et al.]. – DOI 10.2133/dmpk.DMPK-14-SC-041 // Drug Metab Pharmacokinetics. – 2014. – Vol. 29. – P. 490–492.
77. Folate Deficiency and Gene Polymorphisms of MTHFR, MTR and MTRR Elevate the Hyperhomocysteinemia Risk / W.X. Li, F. Cheng, A.J. Zhang [et al.]. – DOI 10.7754/Clin.Lab.2016.160917 // Clin Lab. – 2017. – Vol. 63 (3). – P. 523–533.
78. Functional polymorphisms of the ABCG2 Gene Are Associated with Gout Disease in the Chinese Han Male Population / D. Zhou, Y. Liu, X. Zhang [et al.]. – DOI 10.3390/ijms15059149 // International Journal of Molecular Sciences. – 2014. – Vol. 15 (5). – P. 9149–9159.
79. Gene-environment interactions between the smoking habit and polymorphisms in the DNA repair genes, APE1 Asp148Glu and XRCC1 Arg399Gln, in Japanese lung cancer risk / H. Ito, K. Matsuo, N. Hamajima [et al.]. – DOI 10.1093/carcin/bgh153 // Carcinogenesis. – 2004. – Vol. 25 (8). – P. 1395–1401.
80. Generalized Multifactor Dimensionality Reduction (gmdr\_beta\_0.6.2) // Sourceforge : [site]. – URL: <https://sourceforge.net/projects/gmdr/> (дата обращения: 19.03.2017).
81. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations / A. Köttgen, E. Albrecht, A. [et al.]. – DOI 10.1038/ng.2500 // Nat Genet. – 2013. – Vol. 45 (2). – P. 145–154.
82. Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response / C.C. Wen, S.W. Yee, X. Liang [et al.]. – DOI 10.1002/cpt.89 // Clin Pharmacol Therapy. – 2015. – Vol. 97 (5). – P. 518–525.
83. Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes / H. Matsuo, K. Yamamoto, H. Nakaoka

- [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2014-206191 // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74 (2). – P. 1–8.
84. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure / A. Parsa, E. Brown, R.W. Matthew [et al.]. – DOI 10.1038/ki.2011.414 // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 81 (5). – P. 502–507.
85. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile / H.K. Choi, M.A. de Vera, E. Krishnan. – DOI 10.1093/rheumatology/ken305 // *Rheumatology (Oxford)*. – 2008. – Vol. 47 (10). – P. 1567–1570.
86. Gout classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative 2015 / T. Neogi, T. Jansen, N. Dalbeth [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2015-208237 // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74 (10). – P. 1789–1798.
87. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999 / T.R. Mikuls, J.T. Farrar, W.B. Bilker [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2004.024091 // *Ann Rheum Dis.* – 2005. – Vol. 64 (2). – P. 267–272.
88. Gout-causing Q141K mutation in ABCG2 leads to instability of the nucleotide-binding domain and can be corrected with small molecules / O.M. Woodward, D.N. Tukaye, J. Cui [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.1214530110 // *Proc Nat Acad Sci USA.* – 2013. – Vol. 110 (13). – P. 5223–5228.
89. Gupta M.K. Cardiovascular Disease in Gout and the Protective Effect of Treatments Including Urate-Lowering Therapy. Review / M.K. Gupta, J.A. Singh. – DOI 10.1007/s40265-019-01081-5 // *Drugs.* – 2019. – Vol. 79 (5). – P. 531–541.
90. Haplotype-Based Case–Control Study on Human Apurinic/Apyrimidinic Endonuclease 1/Redox Effector Factor-1 Gene and Essential Hypertension / T. Naganuma, T. Nakayama, N. Sato [et al.]. – DOI 10.1038/ajh.2009.221 // *American Journal of Hypertension.* – 2010. – Vol. 23 (2). – P. 186–191.
91. High Uric Acid Activates the ROS-AMPK Pathway, Impairs CD68 Expression and Inhibits OxLDL-Induced Foam-Cell Formation in a Human Monocytic Cell Line, THP-1 / C. Luo, X. Lian, L. Hong [et al.]. – DOI 10.1159/000452567 // *Cell Physiol Biochem.* – 2016. – Vol. 40 (3-4). – P. 538–548.

92. Hiraoka M. Genetic polymorphisms and folate status / M. Hiraoka, Y. Kagawa. – DOI 10.1111/cga.12232 // *Congenit Anom (Kyoto)*. – 2017. – Vol. 57 (5). – P. 142–149.
93. Homocysteine and Stroke Risk: Modifying Effect of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Folic Acid Intervention / M. Zhao, X. Wang, M. He [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.116.015324 // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48 (5). – P. 1183–1190.
94. Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis / B. Sreckovic, V.D. Sreckovic, I. Soldatovic. [et al.]. – DOI 10.1016/j.dsx.2016.08.026 // *Diabetes Metab Syndr*. – 2017. – Vol. 11 (3). – P. 179–182.
95. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter / Y. Hagos, D. Stein, B. Ugele [et al.]. – DOI 10.1681/ASN.2006040415 // *J Am Soc Nephrol*. – 2007. – Vol. 18. – P. 430–439.
96. Hypertension and the risk of incident gout in a populationbased study: the atherosclerosis risk in communities cohort / M.A. McAdams-DeMarco, J.W. Maynard, A.N. Baer, J. Coresh. – DOI 10.1111/j.1751-7176.2012.00674.x // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2012. – Vol. 14 (10). – P. 675–679.
97. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease / C. Borghi, E. Agabiti-Rosei, R.J. Johnson [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejim.2020.07.006 // *Eur J Intern Med*. – 2020. – Vol. 80. – P. 1–11.
98. Hyperuricemia and Cardiovascular Disease / S. Zhang, Y. Wang, J. Cheng [et al.]. – DOI 10.2174/1381612825666190408122557 // *Curr Pharm Des*. – 2019. – Vol. 25 (6). – P. 700–709.
99. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation / R.J. Johnson, G.L. Bakris, C. Borghi [et al.]. – DOI 10.1053/j.ajkd.2017.12.009 // *Am J Kidney Dis*. – 2018. – Vol. 71 (6). – P. 851–865.
100. Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): alternative splicing alters trafficking / R. Augustin, M.O. Carayannopoulos,

L.O. Dowd [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.M312226200 // J Biol Chem. – 2004. – Vol. 279 (16). – P. 16229–16236.

101. Impact of the Ser326Cys polymorphism of the OGG1 gene on the level of oxidative DNA damage in patients with colorectal cancer / J. Kabzinski, A. Walczak, A. Dziki [et al.]. – DOI 10.5604/01.3001.0011.7486 // Pol Przegl Chir. – 2018. – Vol. 90 (2). – P. 13–15.

102. Izmirlı M. A literature review of MTHFR (C677T and A1298C polymorphisms) and cancer risk / M. Izmirlı. – DOI 10.1007/s11033-012-2101-2 // Mol Biol Rep. – 2013. – Vol. 40 (1). – P. 625–637.

103. Keenan R.T. The biology of urate / R.T. Keenan. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2020.04.007 // Semin Arthritis Rheum. – 2020. – Vol. 50 (3S). – P. S2–S10.

104. Kramer H.M. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988–1994 / H.M. Kramer, G. Curhan. – DOI 10.1053/ajkd.2002.33911 // Am J Kidney Dis. – 2002. – Vol. 40 (1). – P. 37–42.

105. Lesch-Nyhan Syndrome: Models, Theories, and Therapies / S. Bell, I. Kolobova, L. Crapper, C. Ernst. – DOI 10.1159/000449296 // Mol Syndromol. – 2016. – Vol. 7 (6). – P. 302–311.

106. Lesch-Nyhan syndrome: The saga of metabolic abnormalities and self-injurious behavior / N. Tewari, V.P. Mathur, D. Sardana, K. Bansal. – DOI 10.5582/iridr.2016.01076 // Intractable Rare Dis Res. – 2017. – Vol. 6 (1). – P. 65–68.

107. Li R. Dietary factors and risk of gout and hyperuricemia: a meta-analysis and systematic review. Meta-Analysis / R. Li, K. Yu, C. Li. – DOI 10.6133/apjcn.201811\_27(6).0022 // Asia Pac J Clin Nutr. – 2018. – Vol. 27 (6). – P. 1344–1356.

108. Liew S.C. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases / S.C. Liew, E.D. Gupta. – DOI 10.1016/j.ejmg.2014.10.004 // Eur J Med Genet. – 2015. – Vol. 58 (1). – P. 1–10.

109. Martín N.E. Hypouricemia and tubular transport of uric acid / N.E. Martín, V.G. Nieto. – DOI 10.3265/Nefrologia.pre2010.Oct.10588 // *Nefrologia*. – 2011. – Vol. 31 (1). – P. 44-50.
110. Merriman T.R. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. – DOI 10.1186/s13075-015-0609-2 // *Arthritis Res Ther*. – 2015. – Vol. 17 (1). – P. 98.
111. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations / M. Kolz , T. Johnson, S. Sanna [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pgen.1000504 // *PLoS Genet*. – 2009. – Vol. 5 (6). – P. e1000504.
112. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout / J. Vazquez-Mellado, C.G. Garsia, S.G. Vazquez [et al.]. – DOI 10.1097/01.rhu.0000129082.42094.fc // *J Clin Rheumatol*. – 2004. – Vol. 10 (3). – P. 105–109.
113. Metabolic syndrome, alcohol consumption and genetic factors are associated with serum uric acid concentration / B. Stiburkova, M. Pavlikova, J. Sokolova, V. Kozich. – DOI 10.1371/journal.pone.0097646 // *PLoS*. – 2014. – Vol. 9 (5). – P. e97646.
114. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) c677t gene variant modulates the homocysteine folate correlation in a mild folate-deficient population / A.C. Pereira, I.T. Schettert, A.A. Morandini Filho [et al.]. – DOI 10.1016/j.cccn.2003.09.016 // *Clin Chim Acta*. – 2004. – Vol. 340 (1-2). – P. 99–105.
115. Mizuarai S. Single nucleotide polymorphisms result in impaired membrane localization and reduced atpase activity in multidrug transporter ABCG2 / S. Mizuarai, N. Aozasa, H. Kotani. – DOI 10.1002/ijc.11669 // *Int J Cancer*. – 2004. – Vol. 109 (2). – P. 238–246.
116. Molecular Physiology of Urate Transport / M.A. Hediger, R.J. Johnson, H.H. Miyazaki, H. Endou. – DOI 10.1152/physiol.00039.2004 // *Physiology*. – 2005. – Vol. 20. – P. 125–133.
117. MTHFR C677T and A1298C polymorphisms may contribute to the risk of Parkinson's disease: A meta-analysis of 19 studies / L. Liu, L. Zhang, L. Guo [et al.]. – DOI 10.1016/j.neulet.2017.10.060 // *Neurosci Lett*. – 2018. – Vol. 662. – P. 339–345.

118. Multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded end point trial of the efficacy of allopurinol therapy in improving cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: protocol of the ALL-HEART study / I.S. Mackenzie, I. Ford, A. Walker [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2016-013774 // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6 (9). – P. e013774.
119. Multifactor Dimensionality Reduction (mdr-2.0\_beta\_8.3) // Sourceforge : site. – URL: <https://sourceforge.net/projects/mdr/> (дата обращения: 19.03.2017).
120. Multiple common and rare variants of ABCG2 cause gout / T. Higashino, T. Takada, H. Nakaoka [et al.]. – DOI 10.1136/rmdopen-2017-000464 // *RMD Open*. – 2017. – Vol. 3 (2). – P. e000464.
121. Nakagawa T. The effects of fruit consumption in patients with hyperuricaemia or gout. Review / T. Nakagawa, M.A. Lanasa, R.J. Johnson. – DOI 10.1093/rheumatology/kez128 // *Rheumatology (Oxford)*. – 2019. – Vol. 58 (7). – P. 1133–1141.
122. Nazki F.H. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases / F.H. Nazki, A.S. Sameer, B.A. Ganaie. – DOI 10.1016/j.gene.2013.09.063 // *Gene*. – 2014. – Vol. 533 (1). – P. 11–20.
123. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease / G. Ndrepepa. – DOI 10.1016/j.cca.2018.05.046 // *Clin Chim Acta*. – 2018. – Vol. 484. – P. 150–163.
124. Nguyen K.V. Mutation in the Human HPRT1 Gene and the Lesch-Nyhan Syndrome / K.V. Nguyen, W.L. Nyhan. – DOI 10.1080/15257770.2015.1098660 // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. – 2016. – Vol. 35 (8). – P. 426–433.
125. Nguyen K.V. Novel mutation in the human HPRT1 gene and the Lesch-Nyhan disease / K.V. Nguyen, R.K. Naviaux, W.L. Nyhan. – DOI 10.1080/15257770.2017.1395037 // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. – 2017. – Vol. 36 (11). – P. 704–711.
126. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study / H.K. Choi, K. Atkinson, E.W. Karlson, G. Curhan. – DOI 10.1001/archinte.165.7.742 // *Arch Intern Med*. – 2005. – Vol. 165. – P. 742–748.



127. Park J.A. ATIC Gene Polymorphism and Histologic Response to Chemotherapy in Pediatric Osteosarcoma / J.A. Park, H.Y. Shin. – DOI 10.1097/MPH.0000000000000802 // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2017. – Vol. 39 (5). – P. e270–e274.
128. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans / N. Anzai, K. Ichida, P. Jutabha [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.C800156200 // *J Biol Chem.* – 2008. – Vol. 283 (40). – P. 26834–26838.
129. Polymorphisms in DNA repair genes increase the risk for type 2 diabetes mellitus and hypertension / S. Das, S. Purkayastha, H. Roy [et al.]. – DOI 10.1515/bmc-2018-0008 // *BioMol Concepts.* – 2018. – Vol. 9. – P. 80–93.
130. Population-specific association between ABCG2 variants and tophaceous disease in people with gout / W. He, A. Phipps-Green, L.K. Stamp [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-017-1254-8 // *Arthritis Research & Therapy.* – 2017. – Vol. 19 (1). – P. 43.
131. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men / H.K. Choi, K. Atkinson, E.W. Karlson [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa035700 // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350 (11). – P. 1093–1103.
132. Rai V. Evaluation of the MTHFR C677T Polymorphism as a Risk Factor for Colorectal Cancer in Asian Populations. – DOI 0.7314/apjcp.2015.16.18.8093 // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16 (18). – P. 8093–8100.
133. Rai V. Folate pathway gene MTHFR C677T polymorphism and risk of lung cancer in Asian populations / V. Rai. – DOI 10.7314/apjcp.2014.15.21.9259 // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15 (21). – P. 9259–9264.
134. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study / D.J. Hunter, M. York, C.E. Chaisson [et al.] // *J Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33 (7). – P. 1341–1345.
135. Regulation of uric acid metabolism and excretion / J. Maiuolo, F. Oppedisano, S. Gratteri [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2015.08.109 // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 213. – P. 8–14.

136. Relationship between plasma total homocysteine level and dietary caffeine and vitamin B6 intakes in pregnant women / M. Shiraishi, M. Haruna, M. Matsuzaki [et al.]. – DOI 10.1111/nhs.12080 // *Nurs Health Sci.* – 2014. – Vol. 16 (2). – P. 164–170.
137. Replication of the effect of SLC2A9 genetic variation on serum uric acid levels in American Indians / V.S. Voruganti, N. Franceschini, K. Haack [et al.]. – DOI 10.1038/ejhg.2013.264 // *Eur J Human Genetics.* – 2014. – Vol. 22 (7). – P. 938–943.
138. Role of the urate transporter SLC2A9 gene in susceptibility to gout in New Zealand Maori, Pacific Island, and Caucasian case-control sample sets / J.E. Hollis-Moffatt, X. Xu, N. Dalbeth [et al.]. – DOI 10.1002/art.24938 // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60 (11). – P. 3485–3492.
139. Sampath H. Roles of OGG1 in transcriptional regulation and maintenance of metabolic homeostasis / H. Sampath, R.S. Lloyd. – DOI 10.1016/j.dnarep.2019.102667 // *DNA Repair (Amst).* – 2019. – Vol. 81. – P. 102667.
140. Sex-specific association of the putative fructose transporter SLC2A9 variants with uric acid levels is modified by BMI / A. Brandstatter, S. Kiechl, B. Kollerits [et al.]. – DOI 10.2337/dc08-0349 // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31. – P. 1662–1667.
141. Significant association between methylenetetrahydrofolate reductase 677T allele and hyperuricemia among adult Japanese subjects / S. Itou, Y. Goto, K. Suzuki [et al.]. – DOI 10.1016/j.nutres.2009.10.006 // *Nutr Res.* – 2009. – Vol. 29 (10). – P. 710–715.
142. Singh J.A. Gout epidemiology and comorbidities / J.A. Singh, A. Gaffo. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2020.04.008 // *Semin Arthritis Rheum.* – 2020. – Vol. 50 (3S). – P. S11–S16.
143. Terkeltaub R. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics / R. Terkeltaub, D.A. Bushinsky, M.A. Becker. – DOI 10.1186/ar1909 // *Arthr. Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8 (1). – P. 4.
144. The ABCG2 Polymorphism rs2725220 Is Associated with Hyperuricemia in the Korean Population / J.W. Sull, S.J. Yang, S. Kim, S.H. Jee. – DOI 10.5808/GI.2014.12.4.231 // *Genomics Inform.* – 2014. – Vol. 12 (4). – P. 231–235.

145. The C677 Mutation in Methylene Tetrahydrofolate Reductase Gene: Correlation with Uric Acid and Cardiovascular Risk Factors in Elderly Korean men / Y.S. Hong, M.J. Lee, K.H. Kim [et al.]. – DOI 10.3346/jkms.2004.19.2.209 // J Korean Med Sci. – 2004. – Vol. 19 (2). – P. 209–213.
146. The C677T mutation in the methylene tetrahydrofolate reductase gene increases serum uric acid in elderly men / M. Zuo, H. Nishio, M.J. Lee [et al.]. – DOI 10.1007/s100380070037 // J Hum Genet. – 2000. – Vol. 45 (4). – P. 257–262.
147. The genetics of hyperuricaemia and gout / A.M. Reginato, D.B. Mount, I. Yang, H.K. Choi – DOI 10.1038/nrrheum.2012.144 // Nature Reviews Rheumatology. – 2012. – Vol. 8 (10). – P. 610–621.
148. The integration of genome-based information for common diseases into health policy and healthcare as a major challenge for Public Health Genomics: the example of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in non-cancer diseases / S. Boccia, A. Brand, H. Brand, G. Ricciardi. – DOI 10.1016/j.mrfmmm.2008.10.003 // Mutat Res. – 2009. – Vol. 667 (1-2). – P. 27–34.
149. The roles of base excision repair enzyme OGG1 in gene expression / R. Wang, W. Hao, L. Pan. [et al.]. – DOI 10.1007/s00018-018-2887-8 // Cell Mol Life Sci. – 2018. – Vol. 75 (20). – P. 3741–3750.
150. Thottam G.E. Gout and Metabolic Syndrome: a Tangled Web. Review / G.E. Thottam, S. Krasnokutsky, M.H. Pillinger. – DOI 10.1007/s11926-017-0688-y // Curr Rheumatol Rep. – 2017. – Vol. 19 (10). – P. 60.
151. Torres R.J. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome / R.J. Torres, J.G. Puig. – DOI 10.1186/1750-1172-2-48 // Orphanet J Rare Dis. – 2007. – Vol. 2. – P. 48.
152. Tubular urate transporter gene polymorphisms differentiate patients with gout who have normal and decreased urinary uric acid excretion / R.J. Torres, E. de Miguel, R. Bailén [et al.]. – DOI 10.3899/jrheum.140126 // J Rheumatol. – 2014. – Vol. 41 (9). – P. 1863–1870.

153. Unapparent hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency / R.J. Torres, S. Puente, A. Menendez, N. Fernandez-Garcia. – DOI 10.1016/j.cca.2017.08.002 // *Clin Chim Acta*. – 2017. – Vol. 472. – P. 136–138.
154. Understanding the structure-function relationship of HPRT1 missense mutations in association with Lesch-Nyhan disease and HPRT1-related gout by in silico mutational analysis / A.K. Agrahari, P.M. Krishna, K.M. Praveen. [et al.]. – DOI 10.1016/j.combiomed.2019.02.014 // *Comput Biol Med*. – 2019. – Vol. 107. – P. 161–171.
155. Updated 2016 EULAR evidence-based recommendations for the management of gout / P. Richette, M. Doherty, E. Pascual [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2016-209707 // *Ann Rheum Dis*. – 2017. – Vol. 76 (1). – P. 29–42.
156. Yahaya T.O. A Review of Type 2 Diabetes Mellitus Predisposing Genes. / T.O. Yahaya, T.F. Salisu. – DOI 10.2174/1573399815666181204145806 // *Curr Diabetes Rev*. – 2019. – Vol. 16 (1). – P. 52–61.
157. Yokose C. The role of diet in hyperuricemia and gout / C. Yokose, N. McCormick, H.K. Choi. – DOI 10.1097/BOR.0000000000000779 // *Curr Opin Rheumatol*. – 2021. – Vol. 33 (2). – P. 135–144.
158. Yuan Y. Associations between C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR and susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / Y. Yuan, W. Shao, Y. Li. – DOI 10.1007/s00296-017-3650-4 // *Rheumatol Int*. – 2017. – Vol. 37 (4). – P. 557–569.
159. Zhu Y. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 / Y. Zhu, B.J. Pandya, H.K. Choi. – DOI 10.1002/art.30520 // *Arthritis Rheum*. – 2011. – Vol. 63 (10). – P. 3136–3141.