

*Мишко*

*На правах рукописи*

**Мишко Марина Юрьевна**

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

3.1.18. Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Чита – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
доцент

**Кушнаренко Наталья Николаевна**

**Официальные оппоненты:**

**Лифшиц Галина Израилевна** – доктор медицинских наук, доцент.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующая лабораторией персонализированной медицины, г. Новосибирск

**Шулькина Софья Григорьевна** – доктор медицинских наук, доцент.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры поликлинической терапии

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «22» марта 2022 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, [http: //chitgma.ru](http://chitgma.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.077.01

доктор медицинских наук, доцент

Мироманова Наталья Анатольевна



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Распространенность подагры в России и мире в последние десятилетия продолжает расти (Елисеев М.С., 2013; Цурко В.В., 2019; Abhishek A., 2017; Tu H.P., 2017). Заболевают подагрой преимущественно мужчины среднего возраста, пик заболеваемости приходится на возраст 40-50 лет, у женщин – 60 лет и старше (Сухих Ж.Л., 2014; Mikuls T.R., 2005; Zhu Y., 2011). Рост заболеваемости среди лиц молодого и среднего возраста обусловлен большой распространенностью внешнесредовых факторов, ассоциированных с подагрой. В настоящее время подагра рассматривается с позиций полиморбидной патологии, характеризующейся не только поражением опорно-двигательного аппарата и почек. Не менее важный аспект причинно-следственных взаимосвязей этиопатогенеза подагры – генетический, изучен меньше всего. В связи с этим всё больше внимания уделяется изучению молекулярно-генетических факторов развития подагры, поиску генов предрасположенности и анализу ассоциации их полиморфизмов с риском развития заболевания (Köttgen A., 2013; Merriman T.R., 2015; Wen C.C., 2015; Cleophas M.C., 2017).

**Степень разработанности темы исследования.** В последние десятилетия ведется активный поиск генов-кандидатов, ассоциированных с развитием гиперурикемии (ГУ) и подагры, изучается влияние генетических факторов на регуляцию синтеза и экскреции мочевой кислоты (МК) (Merriman T.R., 2015; Dalbeth N., 2017).

Доказана связь полиморфизма С677Т гена *MTHFR* с развитием ГУ в группе пожилых пациентов мужского пола у представителей азиатских популяций (Zuo M., 2000; Hong Y.S., 2004; Ito S., 2009). Данные о взаимосвязи мутаций других генов, регулирующих метаболизм фолатов (*MTR* и *MTRR*), с уровнем МК в литературе отсутствуют. Одна их наибольших ассоциаций с развитием подагры принадлежит гену *ABCG2* АТФ-связывающего кассетного транспортера, кодирующему белок, ответственный за резистентность к раку молочной железы и одновременно являющийся транспортером пуринов, уратов, ряда ксенобиотиков, в том числе аллопуринола (Köttgen A., 2013; Higashino T., 2017; Chen C.J., 2018).

Данные по анализу межгенных и ген-средовых взаимодействий генов-кандидатов, ассоциированных с развитием подагры, в доступной литературе не встречались.

Немаловажную роль генетические факторы играют в фармакодинамике аллопуринола при подагре (Wen C.C., 2015; Cleophas M.C., 2017). Локус С421А гена *ABCG2* детерминирован как маркер эффективности аллопуринола посредством влияния на фармакокинетику препарата. С.С. Wen и соавт. установили, что ни один из известных транспортеров МК не связан с ответом на аллопуринол, предполагая ключевую роль данного гена в транспорте препарата (Wen C.C., 2015; Cleophas M.C., 2017).

Рядом исследователей доказано влияние однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) некоторых генов на обмен МК и развитие подагры среди японцев (Urano W., 2013), в американской (Torres R.J., 2014) и чешской

популяциях (Stiburkova B., 2014), популяции корейцев (Sull J.W., 2014). Однако в России воздействие генетических факторов 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 при подагре 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, *APEX1* 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, *APEX1* 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 *APEX1* 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.

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.

Впервые получены модели межгенных взаимодействий, позволяющие прогнозировать риск развития подагры. Проанализирован сочетанный вклад генетических и внешнесредовых факторов в формирование 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.

### **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 мужчин и женщин с подагрой в возрасте от 18 до 65 лет. В работе использовались клинические, лабораторно-инструментальные, генетические и статистические методы исследования.

### **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.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедр внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, лечебно-диагностическую практику терапевтического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита».

### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность полученных результатов определяется достаточной выборкой участников исследования, оптимальным количеством современных методов исследования, подтверждена статистическим анализом.

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

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в т.ч. 1 статья в журнале, входящем в международную базу цитирования SCOPUS.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 159 источников (40 отечественных и 119 иностранных); иллюстрирована 29 таблицами и 23 рисунками.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

## Материал и методы исследования

Исследования выполнены с информированного согласия испытуемых. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 – поправки), Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005).

Работа основана на анализе результатов клинико-лабораторного обследования пациентов с подагрой, проведенного на базе ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» (г. Чита), ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», отделения терапии ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» и ГБУЗ «Забайкальский краевой госпиталь для ветеранов войн» с 2015 по 2019 гг. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при Читинской государственной медицинской академии (№74 от 06.11.2015 г.).

Критерий включения пациентов в исследование – диагноз подагры, установленный на основании классификационных критериев ACR/EULAR, 2015 г. Обследуемые явились 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). Контрольную группу составили 46 практически здоровых респондентов, сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии исключения из исследования: первичный остеоартроз, ревматоидный артрит, другие кристаллические артропатии, дебют артериальной гипертензии до возникновения подагрического артрита, сердечная недостаточность (острая и хроническая НПБ-НПШ стадии), гипертиреоз, гипотиреоз и гиперпаратиреоз, использование некоторых лекарственных средств (цитостатики, тиазидные диуретики и другие), хронический алкоголизм, злокачественные образования, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, заболевания почек (поликистозная болезнь, хронический гломерулонефрит), тяжелая печеночная и почечная недостаточность (5-я 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.

Всем испытуемым проведены клинико-лабораторные и молекулярно-генетические методы обследования.

*Мочевую кислоту сыворотки крови и мочи* определяли стандартной тестовой системой фирмы «HUMAN», Германия (каталожный номер № 10690) с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой.

*Выраженность болевого синдрома* в области суставов определялась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), на которую нанесены значения от «0» до

«10», где «0-3» – слабый болевой синдром, «4-6» – умеренная боль, «7-10» – максимально выраженный болевой синдром в области пораженного сустава.

*Молекулярно-генетические исследования* выполнены в лаборатории НИИ Молекулярной генетики ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной периферической крови. Все пациенты генотипированы для выявления полиморфизмов генов фолатного цикла – *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; *HPRT* A396T) и гена, кодирующего уратные транспортеры и ассоциированного с транспортом аллопуринола (*ABCG2* C421A) с помощью набора научно-производственной фирмы «Литех» методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени.

**Статистический анализ** полученных данных осуществлялся с использованием стандартного пакета статистических программ Statistica 10,0, on-line программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях "случай–контроль"». Статистически значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ . Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ . 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 (OR) с оценкой 95% доверительного интервала (CI). Значение OR=1 показывало отсутствие ассоциации; OR>1 свидетельствовало о положительной ассоциации заболевания с признаком; OR<1 рассматривалось как фактор пониженного риска.

Анализ межгенных взаимодействий проведен с использованием программы редукции мультифакторных пространств – Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и ее модифицированной версии GMDR. Количественные данные представлены в виде медианы (Me), 25-й и 75-й квартилей либо среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ( $M \pm m$ ). В случае нормального распределения выборки достоверность различия определяли с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормального распределения для независимых наблюдений использовался U-критерий Манна-Уитни. При анализе взаимосвязи между признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 1. Особенности клинического течения подагры

В исследовании приняли участие 80 мужчин и женщин с подагрой в возрасте 54,0 [45,0; 64,0] лет. Мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту. Соотношение мужчин и женщин в основной группе составило 6,3:1.

У половины пациентов подагра дебютировала в возрасте от 40 до 49 лет, у 31,3% – старше 50 лет, каждый третий испытал первый приступ в возрасте моложе 40 лет. 52,6% пациентов страдали подагрой от 1 до 5 лет, 25,4% от 6 до 10 лет, 22% имели более чем 10-летний стаж заболевания. 57,5% пациентов имели



рецидивирующее, 42,5% – хроническое течение подагры. Больные с хроническим течением подагры отличались ранним дебютом заболевания, вовлечением в процесс большего количества суставов, высокой интенсивностью болевого синдрома по ВАШ во время обострения подагры, большей частотой формирования тофусов (79,4%) и более высоким уровнем МК сыворотки крови (табл. 1).

Таблица 1

### Характеристика больных подагрой

Характер течения подагры	Хроническое n=34	Рецидивирующее n=46	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	42,5 [36,5; 51,5]	55,2 [48,6; 62,5]	0,043
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
Длительность течения артрита, дни	7,0 [4,0; 15,0]	3,0 [1,5; 5,0]	0,003
Интенсивность боли по ВАШ, мм	68,0 [52,5; 74,0]	54,5 [47,0; 65,0]	0,048

У большинства пациентов имелся классический вариант дебюта подагры, в 22,5% – атипичное начало болезни. 87,5% пациентов имели различную сопутствующую патологию. У 90% больных наблюдались избыточная масса тела или ожирение. Окружность талии у пациентов с ИМТ $\geq$ 25 кг/м<sup>2</sup> составила 118,4 $\pm$ 16,4 см. Резиденты с сопутствующей патологией в стадии обострения исключены из исследования.

Причиной повторных атак подагрического артрита являлись нарушение низкопуриновой диеты и прием алкоголя, реже – переохлаждение, физические нагрузки и травмы, простудные заболевания, прием лекарственных препаратов.

Среди пациентов, включенных в исследование, регулярно принимали аллопуринол 33,7%, несистемный прием препарата отмечали 15% пациентов, 40% базисную терапию аллопуринолом не принимали, 11,3% использовали препарат для купирования обострения подагрического артрита. Доза принимаемого аллопуринола варьировала от 50 до 300 мг. Эффективность терапии отмечали 22% исследуемых.

Согласно полученным данным, у мужчин подагра дебютирует раньше, отличается более длительным течением, чаще имеется классический вариант начала заболевания, прослеживается семейный анамнез. У женщин дебют подагры наблюдается в позднем возрасте, отмечается более высокий уровень МК крови (618 [553,0; 602,5] против 522,0 [443,0; 511,0] мкмоль/л у мужчин, p=0,02), преобладают атипичные формы начала заболевания, почти не прослеживается наследственность, приступы артрита и обострения протекают более длительно.

Показатели липидного обмена имели отклонения от общепринятых норм, но значимых различий в группах мужчин и женщин не наблюдалось: уровни общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) были выше нормы (в группе мужчин

медиана уровня общего ХС и ТГ составила 5,8 [4,3; 6,5] и 2,7 [1,9; 3,2], у женщин – 6,1 [5,4; 6,4] и 2,3 [1,7; 3,1] ммоль/л соответственно), а холестерин липопротеидов высокой плотности и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) – в пределах оптимальных значений.

## 2. Анализ генетической предрасположенности к развитию подагры в популяции Забайкальского края

### 2.1. Анализ ассоциаций генов-кандидатов, регулирующих фолатный цикл, с риском развития подагры

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

У больных подагрой выявлена более высокая частота генотипа *MTHFR* 677 T/T с увеличением риска развития заболевания в 5,94 раза и минорного аллеля T с повышением риска подагры в 1,83 раза. Частота аллеля C преобладала в группе здоровых респондентов, что свидетельствует о его протективной роли. Наличие генотипа A/A и аллеля A гена *MTR* 2756 ассоциировано с уменьшением риска развития заболевания. Носительство аллеля G и генотипа A/G данного SNP повышало вероятность развития подагры в 2,38 и 2,66 раза (табл. 2).

Таблица 2

#### Частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизмов генов фолатного цикла

Ген, генотипы, n	Пациенты с подагрой (n=80)	Группа контроля (n=46)	$\chi^2$ , p	OR [CI]
<b><i>MTHFR</i> C677T</b>				
Генотипы				
C/C	30 (37,5%)	22 (47,8%)	$\chi^2=1,28$ p=0,26	0,65 [0,31-1,36]
C/T	33 (41,3%)	22 (47,8%)	$\chi^2=0,51$ p=0,47	0,77 [0,37-1,59]
T/T	17 (21,2%)	2 (4,4%)	$\chi^2=6,5$ p=0,01	<b>5,94</b> [1,3-27,00]
Аллели				
C	93 (58,1%)	66 (71,7%)	$\chi^2=4,65$ p=0,03	<b>0,55</b> [0,31-0,94]
T	67 (41,9%)	26 (28,3%)	$\chi^2=4,65$ p=0,03	<b>1,83</b> [1,05-3,17]
<b><i>MTR</i> A2756G</b>				
Генотипы				
A/A	39 (48,8%)	34 (73,9%)	$\chi^2=7,58$ p=0,006	<b>0,33</b> [0,15-0,74]
A/G	37 (46,2%)	11 (23,9%)	$\chi^2=5,78$ p=0,01	<b>2,66</b> [1,18-5,98]
G/G	4 (5%)	1 (2,2%)	$\chi^2=0,61$ p=0,43	2,36 [0,26-21,8]
Аллели				
A	115 (71,9%)	79 (85,9%)	$\chi^2=6,46$ p=0,01	<b>0,42</b> [0,21-0,83]

G	45 (28,1%)	13 (14,1%)	$\chi^2=6,46$ $p=0,01$	<b>2,38</b> [1,2-4,69]
---	------------	------------	---------------------------	---------------------------

Характеристика частоты распределения генотипов и аллелей генов *MTHFR* C677T и *MTR* A2756G в зависимости от пола не проведена ввиду несоответствия распределения мутаций равновесию Харди-Вайнберга среди женщин в группах.

Частоты генотипов и аллелей генов *MTHFR* A1298C, *MTRR* A66G в основной и контрольной группах не имели статистически значимых различий.

## 2.2. Анализ ассоциаций генов пуринового обмена с развитием подагры

При анализе распределения генотипов *HPRT* T396G и *HPRT* A239T определено, что выборка основной и контрольной групп представлена носителями доминантных гомозигот. В дальнейшем, при анализе межгенных взаимодействий, данные локусы не рассматривались.

Распределение гомозиготных и гетерозиготных мутаций гена *APEX1* T444G в основной группе соответствовало закону Харди-Вайнберга ( $p>0,05$ ), в контрольной группе выявлено отклонение ( $p=0,03$ ), связанное с недостатком минорных гомозигот.

При исследовании полиморфизма T444G гена *APEX1* у больных подагрой обнаружено повышение частоты мутантного аллеля G по сравнению с контролем и статистически значимое увеличение частоты генотипа G/G. Носительство аллеля T ассоциировано с уменьшением риска развития подагры в 1,69 раза (табл. 3).

Таблица 3

### Частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма *APEX1* T444G

Ген, генотипы, n	Пациенты с подагрой (n=80)	Группа контроля (n=46)	$\chi^2$ , p	OR [CI]
<b>Генотипы</b>				
T/T	17 (21,3%)	13 (28%)	$\chi^2=0,79$ $p=0,37$	0,69 [0,29-1,58]
T/G	41 (51,2%)	29 (63%)	$\chi^2=1,65$ $p=0,19$	0,62 [0,29-1,29]
G/G	22 (27,5%)	4 (9%)	$\chi^2=6,3$ $p=0,01$	<b>3,98</b> [1,28-12,4]
<b>Аллели</b>				
T	75 (46,9%)	55 (59,8%)	$\chi^2=3,89$ $p=0,04$	<b>0,59</b> [0,35-0,99]
G	85 (53,1%)	37 (40,2%)	$\chi^2=3,89$ $p=0,04$	<b>1,68</b> [1,00-2,83]

При изучении распределения частот аллелей и генотипов SNP гена *APEX1* T444G в группе мужчин получены аналогичные общей выборке закономерности. Среди женщин достоверных изменений не выявлено.

## 2.3. Роль полиморфизма гена, кодирующего уратные транспортеры *ABCG2* C421A, в развитии подагры

Наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма C421A гена *ABCG2* в группах соответствовали закону равновесия Харди-Вайнберга ( $p>0,05$ ). При исследовании SNP гена *ABCG2* C421A установлено, что носительство мутантного аллеля A и гетерозиготного генотипа C/A повышает риск развития

подагры в 3,5 раза. Носительство аллеля С и генотипа С/С оказывают протективный эффект (табл. 4).

Таблица 4

### Частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма *ABCG2* C421A

Ген, генотипы, n	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%)	$\chi^2=5,65$ $p=0,017$	0,27 [0,08-0,84]
C/A	20 (25%)	4 (8,7%)	$\chi^2=5,03$ $p=0,024$	3,5 [1,11-10,98]
A/A	1 (1,3%)	0		
<b>Аллели</b>				
C	138 (86,2%)	88 (95,7%)	$\chi^2=5,58$ $p=0,018$	0,29 [0,09-0,86]
A	22 (13,8%)	4 (4,3%)	$\chi^2=5,58$ $p=0,018$	3,5 [1,16-10,52]

Судить о соотношении гомозигот по минорному аллелю невозможно ввиду малого количества респондентов с данным генотипом в группах сравнения.

При изучении половых различий полиморфизма C421A гена *ABCG2* не обнаружено статистически значимых изменений в группе женщин. В группе мужчин получены данные, идентичные общей выборке больных.

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

У всех обследованных пациентов проведена оценка межгенных взаимодействий изученных полиморфных локусов.

При анализе дендрограммы кластерной структуры взаимодействия генов установлено, что действие генов *MTHFR* C677T и *MTRR* A66G является синергическим, меньшая степень синергизма характерна для генов *MTHFR* A1298C и *APEXI* T444G. Наличие антагонистического эффекта предполагается у локусов *MTR* A2756G и *ABCG2* C421A.

Исходя из максимальных значений коэффициента перекрестной проверки и точности предсказания выявлены оптимальные межгенные модели (табл. 5).

Таблица 5

### Модели межгенных взаимодействий у больных подагрой

Модели	Опытная взвешенная точность	Контрольная взвешенная точность	Воспроизводимость модели	Тест на значимость (p)
<i>ABCG2</i> C421A× <i>APEXI</i> T444G	0,6725	0,6730	10/10	9 (0,0107)
<i>MTHFR</i> C677T× <i>MTRR</i> A66G× <i>ABCG2</i> C421A	0,7152	0,6455	10/10	9 (0,0107)
<i>MTHFR</i> A1298C× <i>ABCG2</i> C421A× <i>APEXI</i> T444G	0,7216	0,6716	10/10	9 (0,0107)
<i>MTHFR</i> C677T× <i>MTRR</i> A66G× <i>ABCG2</i> C421A× <i>APEXI</i> T444G	0,8012	0,6657	10/10	10 (0,0010)

<i>MTHFR</i> C677T× <i>MTR</i> A2756G× <i>MTRR</i> A66G× <i>ABCG2</i> C421A× <i>APEXI</i> T444G	0,8351	0,6723	10/10	9 (0,0107)
---	--------	--------	-------	------------

При попарном сравнении частот встречаемости генотипов для каждой модели определены сочетания генотипов риска развития подагры (табл.6).

Таблица 6

### Генотипы повышенного и пониженного риска развития подагры

Комбинация генотипов, n (%)	Больные подагрой (n=80)	Контрольная группа (n=46)	$\chi^2$ , p	OR [CI]
<b><i>ABCG2</i> C421A×<i>APEXI</i> T444G</b>				
Повышенного риска				
<i>ABCG2</i> C421A*CA– <i>APEXI</i> T444G*TG	10 (12,5%)	1 (2,2%)	$\chi^2=3,91$ p=0,04	6,43 [0,79-51,9]
Пониженного риска				
<i>ABCG2</i> C421A*CA– <i>APEXI</i> T444G*TT	31 (38,75%)	28 (60,87%)	$\chi^2=5,74$ p=0,01	0,4 [0,19-0,86]
<b><i>MTHFR</i> C677T×<i>MTRR</i> A66G×<i>ABCG2</i> C421A</b>				
Пониженного риска				
<i>MTHFR</i> C677T*CT– <i>MTRR</i> A66G*AG– <i>ABCG2</i> C421A*CA	5 (6,25%)	9 (19,57%)	$\chi^2=5,24$ p=0,02	0,27 [0,08-0,88]
<b><i>MTHFR</i> A1298C×<i>ABCG2</i> C421A×<i>APEXI</i> T444G</b>				
Повышенного риска				
<i>MTHFR</i> A1298C*AA– <i>ABCG2</i> C421A*CC– <i>APEXI</i> T444G*GG	13 (16,25%)	2 (4,3%)	$\chi^2=3,94$ p=0,04	4,27 [0,92-19,84]
Пониженного риска				
<i>MTHFR</i> A1298C*AA– <i>ABCG2</i> C421A*CC– <i>APEXI</i> T444G*TT	6 (7,5%)	9 (19,57%)	$\chi^2=4,05$ p=0,04	0,33 [0,11-1,00]
<b><i>MTHFR</i> C677T×<i>MTRR</i> A66G×<i>ABCG2</i> C421A×<i>APEXI</i> T444G</b>				
Пониженного риска				
<i>MTHFR</i> C677T*CT– <i>MTRR</i> A66G*AG– <i>ABCG2</i> C421A*CA– <i>APEXI</i> T444G*TT	2 (2,4%)	9 (19,6%)	$\chi^2=10,67$ p=0,001	0,11 [0,02-0,51]
<b><i>MTHFR</i> C677T×<i>MTR</i> A2756G×<i>MTRR</i> A66G×<i>ABCG2</i> C421A×<i>APEXI</i> T444G</b>				
Пониженного риска				
<i>MTHFR</i> C677T*CT– <i>MTR</i> A2756G*AA– <i>MTRR</i> A66G*AG– <i>ABCG2</i> C421A*CA– <i>APEXI</i> T444G*TT	1 (1,25%)	6 (13%)	$\chi^2=7,74$ p=0,005	0,08 [0,009-0,73]

В группе больных подагрой с ожирением наиболее значимыми оказались п-локусные модели: *MTHFR* A1298C×*ABCG2* C421A (воспроизводимость 10/10, точность предсказания 60%, p=0,0107), *ABCG2* C421A×*APEXI* T444G (воспроизводимость 10/10, точность предсказания 61%, p=0,0107) и *MTHFR* A1298C×*APEXI* T444G×*ABCG2* C421A (воспроизводимость 10/10, точность предсказания 63%, p=0,001). Это подтверждает факт, что развитие метаболического варианта подагры ассоциировано со сложными ген-средовыми взаимодействиями.

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

При анализе клинического течения подагры в зависимости от носительства SNP изученных генов, выявлен ряд особенностей у носителей генотипов *ABCG2* C421A (табл. 7). У пациентов с генотипом C/A подагра имеет более тяжелое течение с частыми рецидивами артрита, с вовлечением в процесс большего количества суставов (у 58% пациентов многосуставное поражение против 28,8% у носителей генотипа C/C) и высокой частотой формирования тофусов.

Таблица 7

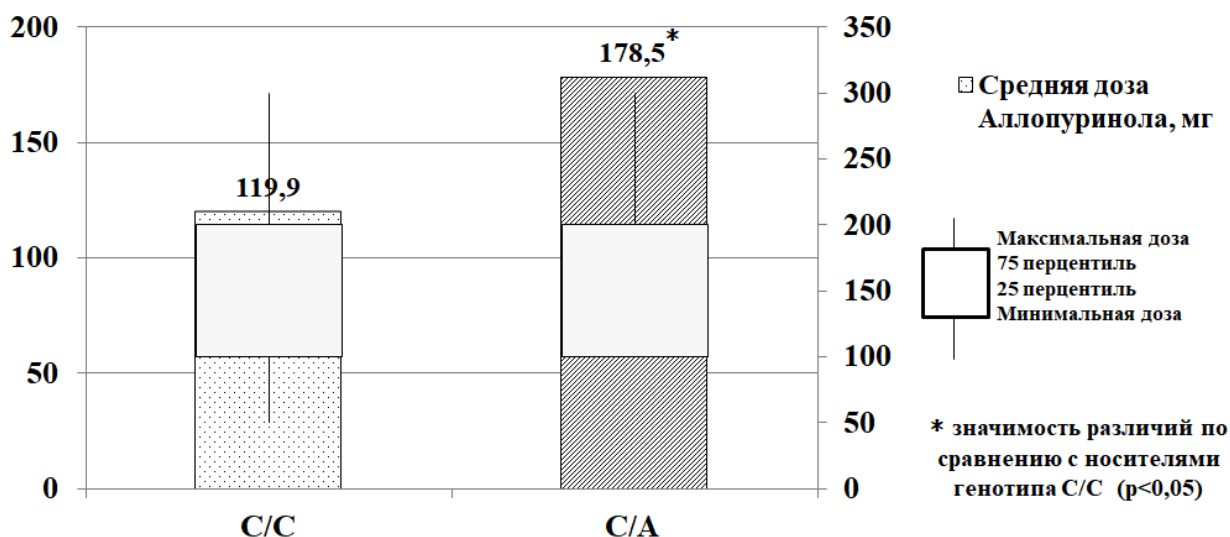
### Клиническая характеристика пациентов-носителей SNP *ABCG2* C421A

Показатель	C/C n=59	C/A n=20	p
Возраст пациентов	54,0 [45,0; 65,0]	62,0 [45,25; 68,75]	0,062
Уровень МК сыворотки крови, мкмоль/л	504,0 [424,5; 594,5]	693 [411,1; 694,5]	0,001
Уровень МК мочи, мкмоль/л	3852,0 [2923,0; 4747,5]	3631,0 [3319,0; 4286,25]	0,07
Возраст дебюта подагры	45,0 [40,0; 53,0]	42,0 [34,77; 47,25]	0,82
Медиана длительности течения подагры	7,0 [4,5; 13,5]	6,5 [4; 18,5]	0,024
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 [48,5; 67,0]	69,0 [56,5; 76,0]	0,032
Средняя доза аллопуринола, мг/сут	119,9±57,4	178,5±69,9	0,03

При проведении корреляционного анализа установлена средней силы положительная взаимосвязь между генотипами *ABCG2* C421A и уровнем МК крови ( $r=0,49$ ,  $p=0,000$ ). При сравнении больных с генотипами C/C, C/A, A/A с нарастанием копий минорного аллеля отмечалось увеличение уровня МК – 504,2 мкмоль/л, 634,4 мкмоль/л и 669,9 мкмоль/л соответственно,  $p<0,05$ . Слабой силы положительная корреляционная связь выявлена между генотипами *MTHFR* C677T и уровнем МК сыворотки крови ( $r=0,165$ ,  $p=0,026$ ). При сравнении больных подагрой с генотипами *MTHFR* 677 C/C, C/T, T/T с нарастанием копий T аллеля отмечалось увеличение уровня МК – 491,5 мкмоль/л, 498,4 мкмоль/л, 548,6 мкмоль/л соответственно ( $p=0,02$ ).

Выявлена слабая корреляционная связь между геном *ABCG2* C421A и уровнем ХС сыворотки крови ( $r=0,22$ ,  $p=0,04$ ). В группе носителей минорного аллеля SNP гена *ABCG2* C421A уровень общего ХС и ХСЛНП был выше, чем у носителей доминантного аллеля (ОХС – 5,69 [5,2; 6,4] и 5,05 [4,24; 6,04] ммоль/л; ХСЛНП – 1,39 [0,96; 1,43] и 1,09 [0,93; 1,23] ммоль/л соответственно,  $p<0,05$ ).

При анализе клинической эффективности аллопуринола выявлено, что в группе пациентов с генотипом C/A средняя доза препарата была в 1,5 раза выше; в 100% случаев отмечен недостаточный эффект или отсутствие эффективности препарата, при этом 60% пациентов принимали препарат в дозе 300 мг (рис.1).



**Рисунок 1.** Средняя доза аллопуринола у носителей генотипов C/C и C/A гена *ABCG2* C421A

### 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.

### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

#### Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки РФ:

1. Полиморфизм гена *ABCG2* у больных подагрой в Забайкальском крае / Н.Н. Кушнарченко, 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.

2. Кушнарченко Н.Н. Полиморфизм генов фолатного цикла у больных подагрой в популяции русских Забайкальского края / Н.Н. Кушнарченко, 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.

3. Случай развития хронической тофусной подагры у пациента с морбидным ожирением после лапароскопического регулируемого бандажирования желудка / Н.Н. Кушнарченко, М.Ю. Мишко, Т.А. Медведева, К.Е.



Кушнарeнко. – DOI 10.14341/omet9736 // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17 (1). – С. 93–99.

4. Мишко М.Ю. Анализ межгенных взаимодействий, предрасполагающих к развитию подагры в популяции русских Забайкальского края / М.Ю. Мишко, Н.Н. Кушнарeнко, 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).

#### Прочие публикации:

5. Кушнарeнко Н.Н. Сравнительная характеристика клинических особенностей течения подагры у мужчин и женщин / Н.Н. Кушнарeнко, М.Ю. Мишко, Т.А. Медведева // Человек и лекарство : XXIV Российский национальный конгресс : сборник материалов конгресса : тезисы докладов, 10-13 апреля 2017 г. / главный редактор А.Г. Чучалин. – Москва, 2017. – С. 152. – ISBN 978-5-9904876-0-4.

6. Мишко М.Ю. Полиморфизм генов репарации ДНК (APEX1 T444G rs1130409) у больных подагрой в Забайкальском крае / М.Ю. Мишко, Н.Н. Кушнарeнко, Т.А. Медведева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № S1. – С. 108 (VIII Международный форум кардиологов и терапевтов : сборник материалов форума, 27-29 марта 2019 г., г. Москва).

7. Мишко М.Ю. Ассоциация полиморфизма гена кодирующего уратные транспортеры (ABCG2) с клиническими особенностями течения подагры и резистентностью к проводимой урикозурической терапии / М.Ю. Мишко, Н.Н. Кушнарeнко, Т.А. Медведева // VII съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, 21-22 марта 2019 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2019. – С. 101–102. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-19-4.

8. Мишко М.Ю. Роль межгенных взаимодействий генов фолатного цикла (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) и гена, кодирующего уратные транспортеры (ABCG2 C421A) в развитии подагры / М.Ю. Мишко, Н.Н. Кушнарeнко, Т.А. Медведева // РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям. Российский национальный конгресс кардиологов 2019 : материалы конгресса, 24-26 сентября 2019 г., г. Екатеринбург. – Екатеринбург, 2019. – С. 220.

9. Мишко М.Ю. Межгенные взаимодействия в формировании риска развития подагры / М.Ю. Мишко, Н.Н. Кушнарeнко, Т.А. Медведева // XIV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием). Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина : сборник тезисов, г. Москва, 20-22 ноября 2019 г. – Москва, 2019. – С. 127–128.

10. Мишко М.Ю. Ген-средовые взаимодействия, предрасполагающие к развитию подагры у мужчин в популяции русских Забайкальского края / М.Ю. Мишко, Н.Н. Кушнарeнко, Т.А. Медведева // Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения. Российский национальный конгресс кардиологов 2020 : материалы конгресса, 29 сент.-1 окт. 2020 г., г. Казань. – Казань, 2020. – С. 506.

11. Мишко М.Ю. Анализ ген-генных и ген-средовых взаимодействий у больных подагрой в популяции русских Забайкальского края / М.Ю. Мишко, Н.Н. Кушнарченко, Т.А. Медведева // VIII съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, 24-25 сентября 2020 г., г. Чита / под редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита, 2020. – С. 85–87. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-27-9.

12. Влияние генетических факторов на особенности клинического течения подагры / М.Ю. Мишко, Н.Н. Кушнарченко, Т.А. Медведева, Е.А. Рущкина // Российский национальный конгресс кардиологов 2021 : материалы конгресса, 21-23 окт. 2021 г., г. Санкт-Петербург. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 399.

13. Мишко М.Ю. Особенности нарушений липидного обмена у больных подагрой, носителей полиморфного локуса rs2231142 гена ABCG2 / М.Ю. Мишко, Н.Н. Кушнарченко, Т.А. Медведева // 16 Национальный конгресс терапевтов (с международным участием). Посвящается 190-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева : сборник тезисов, г. Москва, 17-19 ноября 2021 г. – Москва, 2021. – С. 47. – URL: <https://congress.rnmot.ru/images/%D0%A2%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%81%D1%8B%202021.pdf> (дата обращения 19.11.2021).

## **ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ**

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ГУ – гиперурикемия

ИМТ – индекс массы тела

МК – мочевая кислота

ХС – холестерин

ХСЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ABCG2 – ген АТФ-связывающего кассетного транспортера

APEX1 – апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза 1 человека

CI – 95% доверительный интервал

HPRT – гуанинфосфорибозилтрансфераза

MTHFR – 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктаза

MTR – метионин-синтаза

MTRR – метионин-синтаза-редуктаза

OR – отношение шансов

SNP – однонуклеотидный полиморфизм