



УДК 612.171.6:612.176.2:612.176.4

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-2-77-86

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ABCG2 У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

Н.Н. Кушнаренко ✉, М.Ю. Мишко, Т.А. Медведева, Ю.А. Витковский

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Читинская государственная медицинская академия, ул. Горького, 39а, Чита, Россия, 672090*

Основные положения

- Данное исследование выявило ассоциацию полиморфизма ABCG2 C421A (rs2231142, Q141K) с риском развития подагры. Установлено, что у носителей мутантного аллеля А гена ABCG2 C421A подагра имеет более тяжелое течение.

Цель	Изучить распределение частот аллелей и генотипов локуса C421A (rs2231142, Q141K) гена ABCG2 у больных подагрой и оценить их ассоциацию с риском развития заболевания.
Материалы и методы	Обследовано 80 пациентов (69 мужчин и 11 женщин) с подагрой (средний возраст $54,8 \pm 12,4$ лет). Диагноз подагры выставлен согласно классификационным критериям ACR/EULAR, 2015. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной периферической крови. Все пациенты были генотипированы для выявления полиморфизма локуса C421A (rs2231142, Q141K) гена ABCG2. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10,0.
Результаты	Полученные результаты исследования полиморфизма C421A (rs2231142, Q141K) гена ABCG2 продемонстрировали высокую частоту встречаемости мутантного аллеля А ($\chi^2 = 5,58$, $p = 0,018$, OR = 3,5, CI95% = 1,16–10,52) и генотипа C/A ($\chi^2 = 5,03$, $p = 0,024$, OR = 3,5, CI95% = 1,11–10,98) среди больных подагрой по сравнению с группой контроля. Данный факт указывает на значимость локуса rs2231142 гена ABCG2 в развитии подагры и позволяет рассматривать носительство минорного (А) аллеля и генотипа C/A как молекулярно-генетический фактор развития заболевания. Носительство же аллеля дикого типа (С) и генотипа C/C оказывает протективный характер, снижая риск развития заболевания в 3,5 раза.
Заключение	ABCG2 C421A (rs2231142, Q141K) ассоциирован с высоким риском развития подагры в популяции жителей Забайкальского края. Полиморфизм гена ABCG2 может рассматриваться как генетический предиктор более высокого риска развития подагры.
Ключевые слова	Подагра • Мочевая кислота • Генетический полиморфизм • ABCG2

Поступила в редакцию: 24.01.19; поступила после доработки: 13.04.19; принята к печати: 21.05.19

ABCG2 GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH GOUT IN ZABAIKALSKY KRAI

N.N. Kushnarenko ✉, M.Yu. Mishko, T.A. Medvedeva, Yu.A. Vitkovsky

Chita State Medical Academy, 39a, Gorkogo St., Chita, Russian Federation, 672090

Highlights

- The association of ABCG2 gene polymorphism with the risk of the gout development has been determined. The carriers of the minor (A) allele demonstrated a complicated course of gout.

Aim	To study the frequency distribution of alleles and genotypes of the C421A locus (rs2231142, Q141K) of the ABCG2 gene in patients with gout and to evaluate their association with the risk of the disease development.
-----	--

Для корреспонденции: Мишко Марина Юрьевна, e-mail: pochta@chitgma.ru, тел.: +7(3022)35-43-24; адрес: 672090, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а

Corresponding author: Misko Marina Yu., e-mail: pochta@chitgma.ru, pochta: +7(3022)35-43-24; address: Russian Federation, 672090, Chita, Gorky Street, 39a

Methods

80 patients (69 men and 11 women) with gout (mean age 54.8 ± 12.4 years) were examined. Gout was diagnosed according to the ACR/EULAR classification criteria, 2015. The material for the study was DNA isolated from leukocytes of the whole peripheral blood. All patients were genotyped to detect polymorphism of the C421A locus (rs2231142, Q141K) of the *ABCG2* gene. Statistical data processing was performed using Statistica 10.0 statistical software package.

Results

The results of the study of the C421A polymorphism (rs2231142, Q141K) of the *ABCG2* gene demonstrated a high frequency of mutant A ($\chi^2 = 5.58$, $p = 0.018$, OR = 3.5, CI95% = 1.16–10.52) genotypes C/A ($\chi^2 = 5.03$, $p = 0.024$, OR = 3.5, CI95% = 1.11–10.98) among patients with gout compared with the control group. This fact indicates the significance of the *ABCG2* gene rs2231142 locus in the development of gout and allows us to consider the carriage of the minor (A) allele and the C/A genotype as a molecular genetic factor in the development of the disease. The carriage of the wild-type allele (C) and the C/C genotype has a protective character, reducing the risk of developing the disease by 3.5 times.

Conclusion

ABCG2 C421A (rs2231142, Q141K) is associated with a high risk of developing gout among population of Zabaikalsky Krai. *ABCG2* gene polymorphism can be considered as a genetic predictor of a higher risk of developing gout.

Keywords

Gout • Uric acid • Genetic polymorphism • *ABCG2*

Received: 24.01.19; received in revised form: 13.04.19; accepted: 21.05.19

Список сокращений

ВАШ – визуально-аналоговая шкала	CI – 95%-ный доверительный интервал
ГУ – гиперурикемия	OR – (confidence interval)
МК – мочевая кислота	отношение шансов, χ^2 – χ^2 -тест

Введение

Первое упоминание о подагре принадлежит Гиппократу, который характеризовал данный недуг как «нога в капкане» (от греческих слов *rous* – 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» [1].

В процессе филогенеза приматов произошла спонтанная мутация гена уриказы и конечным катаболизмом пуринов стала мочевая кислота (МК). При этом нефроны почек продолжали реабсорбировать МК в проксимальных канальцах, возвращая ураты через базолатеральную мембрану в тубуло-интерстициальное пространство и далее в межклеточную среду и плазму крови, формируя ретенционную гиперурикемию (ГУ) [2].

Распространенность и заболеваемость подагрой в мире продолжает расти, причем не только в странах с высоким социально-экономическим уровнем жизни, но и в регионах, в которых подагра считалась достаточно редким заболеванием [3, 4]. В странах Европы подагра встречается у 0,9%–2,5% населения, в США – у 4%, а ГУ выявляется у 20% населения. Низкая частота заболеваемости пода-

грой в Российской Федерации (0,3%), вероятно, связана с низкой диагностикой заболевания [5, 6]. 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 [7–9]. 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 [10, 11]. 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 [10, 12]. 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 [13, 14].

Секвенирование гена выявило более 80 различных локусов, наиболее изученными из которых являются 3 – rs2231142 (Q141K), rs72552713 (Q126X) и rs2231137 (V12M) [12–14]. 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 [12–14]. Наиболее изучен SNP rs2231142 (Q141K) C421A, локализованный в 5-м экзоне [12, 13]. Вариант *ABCG2* C421A (rs2231142, Q141K) встречается с различной частотой в разных популяциях – у лиц афро-американского (2–5%), европейского (11–14%), испанского (10%), ближневосточного (13%) происхождения, более высокая частота – у японцев (35%) китайцев (35%) [15, 16]. 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 [13].

Таким образом, определение полиморфизма C421A (rs2231142, Q141K) гена *ABCG2* может помочь в диагностике риска развития подагры и оптимизации схем урикозурической терапии у пациентов с рефрактерной подагрой.

Изучая данную проблему, мы не встретили работ, характеризующих ассоциацию полиморфизма гена *ABCG2* с развитием ГУ и подагры в русских популяциях.

Целью нашего исследования явилось изучение распределения аллелей и генотипов локуса C421A (rs2231142, Q141K) гена *ABCG2* и оценка их ассоциации с риском развития подагры в популяции русских Забайкальского края.

Материалы и методы

Проведено тщательное обследование 125 муж-

чин и женщин, находившихся на лечении в НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Чита-2» ОАО «РЖД». Из них всем требованиям отбора для настоящего исследования соответствовали 80 человек, которые явились объектом более углубленного изучения. Средний возраст пациентов составил 54,8±12,4 лет (средний возраст мужчин – 53,8±12,2, женщин – 54,2±12,4. Когорты мужчин и женщин были сопоставимы по возрасту (p = 0,09). 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). Работа одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА.

В исследование включены пациенты с диагнозом подагры. Диагноз выставлен согласно классификационным критериям ACR/EULAR, 2015. По национальной принадлежности все обследуемые относятся к популяции русских, родившихся и проживающих на территории Забайкальского края. Контрольную группу составили 46 здоровых лиц соответствующей возрастной группы (52,6±13,8 лет).

Критериями исключения из исследования явились возраст старше 65 лет, ожирение при индексе массы тела более 40 кг/м², дебют артериальной гипертензии до возникновения подагры, наличие ишемической болезни сердца, ревматических, эндокринных заболеваний, болезней крови, других кристаллических артропатий, острых воспалительных и хронических заболеваний в стадии обострения, сосудистых заболеваний головного мозга.

Клиническая характеристика исследуемых резидентов представлена в Табл. 1. Основную группу составили пациенты среднего возраста, у половины пациентов подагра дебютировала в возрасте от 40 до 49 лет, у 35% – в возрасте старше 50 лет (35,2%), каждый пятый резидент испытал первый приступ заболевания в возрасте моложе 40 лет. Более половины (52,6%) наших пациентов страдали подагрой от 1 до 5 лет, каждый четвертый (25,4%) – от 6 до 10 лет и 22% имели более анамнез заболевания более 10 лет. Характеристика больных подагрой в зависимости

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп
Table 1. Clinical and demographic data of the study groups

Группы исследования / Studied groups	Основная группа / Study group	Контрольная группа / Control group	p
Количество (n) / Number (n)	80	46	–
Соотношение мужчин и женщин (%) / Ratio of men to women (%)	76,25% (69:11)	56,5% (25:21)	0,001
Возраст пациентов / Patients' age	54,0 [45,0; 65,0]	52 [40,0; 62,75]	0,09
Уровень МК сыворотки крови, мкмоль/л / Serum UA level, μmol / L	609,4 [417,5; 587,0]	247,5 [200,5; 323,25]	0,004
Уровень МК мочи, мкмоль/л / Urine uric acid level, μmol / L	3758,5 [2957,0; 4704,0]	1274 [1097,75; 1547]	0,008

Примечание: МК – мочевая кислота; p – уровень статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой.
Note: UA – uric acid; p – the level of statistically significant differences compared with the control group.

от характера течения заболевания представлена в Табл. 2. 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.

Всем пациентам выполнены общеклинические и молекулярно-генетические исследования. Мочевую кислоту сыворотки крови и мочи определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия). 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.

Молекулярно-генетические исследования выполнены в лаборатории НИИ Молекулярной генетики ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия». Взятие крови из локтевой вены у обследуемых больных производилось натошак 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 полиморфизма гена *ABCG2* (C421A, rs2231142, Q141K) 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 («ДНК-Технология», Россия).

Статистическая обработка данных проводи-

лась с помощью пакета статистических программ Statistica 10,0, on-line программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях “случай-контроль”» (http://gen-exp.ru/calculator_or.php). Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$. Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Различия по частоте аллелей и генотипов между группами оценены критерием χ^2 Пирсона. Для оценки ассоциации генотипов и аллелей с подагрой рассчитаны показатели отношения шансов (odds ratio, OR), относительный риск (RR) с оценкой 95%-ного доверительного интервала (confidence interval, CI). Значение OR, RR = 1 показывало отсутствие ассоциации; OR, RR > 1 свидетельствовало о положительной ассоциации заболевания с признаком (фактор повышенного риска); OR, RR < 1 рассматривалось как отрицательная ассоциация (фактор пониженного риска).

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.

Результаты

На первом этапе нашего исследования было изучено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма C421A гена *ABCG2*. В основной и контрольной группах наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма C421A гена *ABCG2* соответствовали ожидаемому закону

Таблица 2. Характеристика больных подагрой
Table 2. Characteristics of gout patients

Характер течения подагры / Gout course	Хроническое / Chronic n = 34 (42,5%)	Рецидивирующее / Recurrent n = 46 (57,5%)	p
Уровень МК сыворотки крови, мкмоль/л / Serum UA level, $\mu\text{mol/L}$	628 [553,0; 682,5]	502,0 [443,0; 581,0]	0,001
Уровень МК мочи, мкмоль/л / Urine uric acid level, $\mu\text{mol/L}$	3721,0 [3118,0; 4468,0]	3452,0 [2860,0; 4258,5]	0,089
Возраст дебюта подагры (Me) / Mean age of the onset (Me)	42,5 [36,5; 51,5]	55,2 [48,6; 62,5]	0,043
Количество пораженных суставов / Number of joints involved	6 [4,0; 8,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,004
Количество атак в год / Flare frequency, times per year	7 [5,0; 8,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,002
Медиана длительности течения артрита, дни / Duration of arthritis, days	7,0 [4,0; 15,0]	3,0 [1,5; 5,0]	0,003
Интенсивность боли по ВАШ, мм / Pain intensity, VAS, mm	68,0 [52,5; 74,0]	54,5 [47,0; 65,0]	0,048

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

Notes: UA – uric acid; VAS – Visual Analogue Scale; p – the level of statistically significant differences compared with the recurrent gout.

равновесия Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) (Табл. 3, 4).

При исследовании полиморфизма C421A гена *ABCG2* выявлено, что частота «дикого» аллеля С у пациентов с подагрой была ниже, чем в контрольной группе (86,2 против 95,7% соответственно; $\chi^2 = 5,58$, $p = 0,018$, $OR = 0,29$, $CI95\% = 0,09-0,86$). 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; $\chi^2 = 5,58$, $p = 0,018$, $OR = 3,5$, $CI95\% = 1,16-10,52$). Таким образом, носительство минорного аллеля А ассоциировано с развитием подагры, а наличие в генотипе «дикого» аллеля С обуславливает протективное действие (Табл. 5).

Гомозиготный генотип С/С чаще встречался в группе здоровых респондентов по сравнению с основной группой (91,3 против 73,7% соответственно; $\chi^2 = 5,65$, $p = 0,017$, $OR = 0,27$, $CI95\% = 0,08-0,84$), что, вероятно, свидетельствует о протек-

тивном влиянии данного генотипа на развитие подагры. Носительство же гетерозиготного генотипа С/А, напротив, ассоциировано с повышенным риском развития заболевания (25 против 8,7% соответственно; $\chi^2 = 5,03$, $p = 0,024$, $OR = 3,5$, $CI95\% = 1,11-10,98$). Судить о соотношении гомозигот по минорному (А) аллелю было невозможно ввиду малого количества резидентов с данным генотипом в группах сравнения (Табл. 5).

Также следует отметить, что при изучении половых различий полиморфизма C421A гена *ABCG2* у больных подагрой нами не было обнаружено статистически достоверных изменений в группе женщин, в отличие от пациентов мужского пола (Табл. 6).

Полученные нами результаты исследования полиморфизма C421A гена *ABCG2* продемонстрировали высокую частоту встречаемости мутантного (А) аллеля в группе больных подагрой по сравнению с контрольной группой, а также статистически

Таблица 3. Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма C421A гена *ABCG2* по равновесию Харди-Вайнберга в группе больных подагрой
Table 3. The expected and observed frequency distribution of the genotypes of the C421A polymorphism of the *ABCG2* gene according to the Hardy-Weinberg equilibrium in the group of patients with gout

Генотипы / Genotypes	Частота генотипов / Frequency distribution of the genotypes		χ^2	p
	Наблюдаемая / Observed	Ожидаемая / Expected		
Генотип C/C / Genotype C/C	0,738	0,744	0,23	0,63
Генотип C/A / Genotype C/A	0,250	0,237		
Генотип A/A / Genotype A/A	0,013	0,019		

Примечание: p – уровень статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой; χ^2 – χ^2 -тест.
Note: p – the level of statistically significant differences compared with the control group; χ^2 – χ^2 -test.

Таблица 4. Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма C421A гена *ABCG2* по равновесию Харди-Вайнберга в группе контроля
Table 4. The expected and observed frequency distribution of the genotypes of the C421A polymorphism of the *ABCG2* gene according to the Hardy-Weinberg equilibrium in the control group

Генотипы / Genotypes	Частота генотипов / Frequency distribution of the genotypes		χ^2	p
	Наблюдаемая / Observed	Ожидаемая / Expected		
Генотип C/C / Genotype C/C	0,913	0,915	0,10	0,76
Генотип C/A / Genotype C/A	0,087	0,083		
Генотип A/A / Genotype A/A	0,000	0,002		

Примечание: p – уровень статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой; χ^2 – χ^2 -тест.
Note: p – the level of statistically significant differences compared with the control group; χ^2 – χ^2 -test.

Таблица 5. Частота распределения генотипов и аллелей полиморфизма *ABCG2* C421A (rs2231142, Q141K) у больных подагрой
Table 5. The frequency distribution of genotypes and alleles of the polymorphism *ABCG2* C421A (rs2231142, Q141K) in patients with gout

Ген, генотипы, n (частота) / Gene, genotypes, n (frequency)	Пациенты с подагрой / Gout patients (n = 80)	Группа контроля / Control group (n = 46)	χ^2 , p	OR [CI]
Генотипы / Genotypes				
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	–	–
Всего / Total	80	46		
Аллели / Alleles				
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]
Всего / Total	160	92		

Примечание: p – уровень статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой; χ^2 – χ^2 -тест; OR – отношение шансов; CI – 95%-ный доверительный интервал.
Note: p – the level of statistically significant differences compared with the control group; χ^2 – χ^2 -test; OR – odds ratio; CI – 95% confidence interval.

значимое увеличение гетерозигот C/A в группе пациентов (Рисунок).

В таблице 7 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 много-суставное поражение и в 45% тофусы против 28,8 и 32% соответственно у носителей генотипа C/C).

Также была установлена средней силы положительная корреляционная взаимосвязь между генотипами *ABCG2* C421A и уровнем МК крови ($r = 0,36$, $p = 0,01$). 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.

При анализе эффективности аллопуринола выявлено, что средняя доза аллопуринола 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 максимальной дозе (300 мг).

Обсуждение

В недавно проведенном полногеномном ассоциативном исследовании (GWASs) выявлено около 10 генов, кодирующих уратные транспортеры, ассоци-

ированные с уровнем МК сыворотки крови, мутации которых способны приводить к развитию ГУ и подагры. Одна из наибольших ассоциаций с развитием подагры принадлежит гену *ABCG2*, указывая на важность полиморфизма *ABCG2* в патогенезе развития ГУ и подагры [12].

Так, Zhou D. и соавт., 2014, в своем исследовании показали, что дисфункция *ABCG2* является одной из главных причин развития подагры, приходясь на 80% популяции [17].

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 афро-американских популяциях [18, 19]. В нашем исследовании рассматривался полиморфный locus Q141K гена *ABCG2*, и нами получены данные,

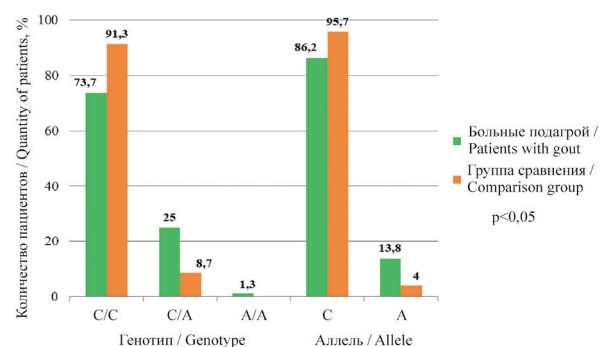


Рисунок. Распределение аллелей и генотипов C421A (rs2231142, Q141K) гена *ABCG2* в группе больных подагрой и группе сравнения

Figure. The frequency of distribution of genotypes and alleles of the polymorphism *ABCG2* C421A (rs2231142, Q141K) in patients with gout and in the control group

Таблица 7. Клиническая характеристика пациентов с различными генотипами *ABCG2* C421A

Table 7. Clinical characteristic of patients with different *ABCG2* C421A genotypes

Генотипы, n (частота) / Genotypes n (frequency) n = 79	C/C (1) n = 59	C/A (2) n = 20	p
Возраст пациентов / Patients' age	54,0 [45,0; 65,0]	62,0 [45,25; 68,75]	0,062
Уровень МК сыворотки крови, мкмоль/л / Serum UA level, μmol/L	504,0 [424,5; 594,5]	693 [411,1; 694,5]	0,001
Уровень МК мочи, мкмоль/л / Urine uric acid level, μmol/L	3852,0 [2923,0; 4747,5]	3631,0 [3319,0; 4286,25]	0,07
Возраст дебюта подагры / Age of the onset	45,0 [40,0; 53,0]	42,0 [34,77; 47,25]	0,82
Медиана длительности течения подагры / Duration of gout (Me)	7,0 [4,5; 13,5]	6,5 [4; 18,5]	0,024
Количество вовлеченных суставов / Number of joints involved	2 [1; 3]	6 [4; 8]	0,008
Количество атак в год / Flare frequency, times per year	2 [1; 3]	7 [5; 8]	0,007
Рецидивирующее течение / Recurrent gout	33 (56%)	6 (30%)	0,013
Хроническая подагра / Chronic gout	26 (44%)	14 (70%)	0,021
Тофусная подагра / Tophaceous gout	18 (31%)	9 (45%)	0,043
Интенсивность боли по ВАШ, мм / Pain intensity, VAS, mm	56,0 [48,5; 67,0]	69,0 [56,5; 76,0]	0,032
Средняя доза аллопуринола, мг/сут / The average dose of allopurinol, mg/day	119,9±57,4	178,5±69,9	0,03

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

Note: UA – uric acid; VAS – Visual Analogue Scale; p – the level of statistically significant differences between 1 and 2 group.

подтвердившие его ассоциацию с развитием подагры. Но достоверных изменений в группе женщин, в отличие от резидентов мужского пола, нами получено не было. По данным Kolz M. И соавт., 2009, установлено, что минорный аллель *C421A ABCG2* ассоциирован с более высокой степенью гиперурикемии у мужчин, чем у женщин [20].

Согласно рекомендациям, утвержденным Советом директоров Американской коллегии ревматологов и Исполнительным комитетом Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, 2015), основной задачей лечения больных подагрой является достижение целевых значений уровня мочевой кислоты [21]. 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 [21]. 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 изучена недостаточно [22].

В настоящее время установлено, что немаловажную роль в фармакодинамике аллопуринола играют генетические факторы [10, 13, 14, 22]. 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 [13]. Согласно исследованиям данных авторов, нельзя исключить вероятность, что аллопуринол и оксипуринол, кроме ингибирования ксантиноксидазы, имеют урикозурический эффект, увеличивая почечную экскрецию МК. По результатам исследования нами также были получены данные о недостаточной эффективности препарата в группе пациентов с гетерозиготным гентипом полиморфного варианта Q141K гена *ABCG2*. Среднесуточная доза аллопуринола в группе пациентов с генотипом C/A была в 1,5 раза выше, и следует отметить, что у более чем половины больных доза препарата была максимальной.

В последние годы объектом пристального изучения являются кардио- и нефропротективные эффекты аллопуринола у больных сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца [23, 24]. В рекомендациях ESC (2013) аллопуринол указан как препарат, обладающий антиангинальными свойствами и повы-

шающий толерантность к физической нагрузке [25]. Синютин 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 [26]. 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 [25]. В связи с этим изучение генетических маркеров эффективности аллопуринола является достаточно перспективным направлением.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования полиморфного локуса *C421A* 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 C/A 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 (C) и генотипа C/C оказывает протективный характер. Также 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.

Представленные нами данные указывают на важную роль полиморфного локуса *C421A* гена *ABCG2* в патогенезе развития 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. Данные о роли изученного локуса в развитии рефрактерности к лечению аллопуринолом требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Н.Н. Кушнарченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Мишко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.А. Медведева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.А. Витковский заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Кушнаренко Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии, Чита, Российская Федерация;

Мишко Марина Юрьевна, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии, Чита, Российская Федерация;

Медведева Татьяна Александровна, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии, Чита, Российская Федерация;

Витковский Юрий Антонович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Читинской государственной медицинской академии, Чита, Российская Федерация.

Author Information Form

Kushnarenko Natalia N., PhD, Associate Professor, Chairperson of the Department of Internal Diseases at the Pediatric and Dental Faculties, Chita State Medical Academy, Russian Federation;

Mishko Marina Yu., PhD student at the Department of Internal Medicine of Pediatric and Dental Faculties, Chita State Medical Academy, Russian Federation;

Medvedeva Tatyana A., assistant at the Department of Internal Medicine of Pediatric and Dental Faculties, Chita State Medical Academy, Russian Federation;

Vitkovsky Yury A., PhD, Professor, Chairman of the Department of Normal Physiology, Chita State Medical Academy, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

КНН – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ММЮ – получение, анализ и интерпретация данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

МТА – получение, анализ и интерпретация данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ВЮА – интерпретация данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

KNN – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

MMYu – data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

MTA – data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

VYuA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атаханова Л.Э., Цурко В.В., Булеева И.М., Бойко И.Н., Железнов С.П., Иванова Т.Б. Подагра: от этиологии и патогенеза к диагностике и рациональной фармакотерапии. Современная ревматология. 2007; 1(1): 13-18. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2007-433>.
2. Титов В.Н., Дмитриев В.А., Гушина О.В., Ощепкова Е.В., Яшин А.Я. Физико-химическая активность мочевой кислоты. Гиперурикемия – нарушение биологических функций эндозологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и гидродинамического артериального давления. Успехи современной биологии. 2011; 131(5): 483-502.
3. Roddy E., Doherty M. Epidemiology of gout. Arthritis Res Ther. 2010; 12(6): 223. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/2Far3199>.
4. Kramer H.M., Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988–1994. Am J Kidney Dis. 2002; 40(1): 37-42. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/2Fajkd.2002.33911>.
5. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castañeda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017; 76 (1): 29-42. doi: [10.1136/annrheumdis-2016-209707](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707).
6. Денисов И.С., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть I. Эпидемиология подагры, факторы риска и течение заболевания с развитием хронической тофусной формы. Проблемы практической ревматологии. 2013; 51 (5): 569-573. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1550>.
7. Кушнаренко Н. Н., Медведева Т. А., Говорин А. В., Мишко М. Ю. Роль изменений жирнокислотного состава

мембран эритроцитов в формировании нарушений кардиогемодинамики у больных подагрой с синдромом инсулинорезистентности. Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (5): 49–55. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-49-55>.

8. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004; (1): 5-7.

9. Насонова В.А., Елисеев М.С., Барскова В. Г. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой. Современная ревматология. 2007; 1 (1). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2007-436>.

10. Dalbeth N., Stamp L.K., Merriman T.R. The genetics of gout: towards personalised medicine? BMC Med. 2017; 15(1): 108. doi: [10.1186/s12916-017-0878-5](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0878-5).

11. Merriman T.R. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. Arthritis Res Ther. 2015; 17: 98. doi: [10.1186/s13075-015-0609-2](https://doi.org/10.1186/s13075-015-0609-2).

12. Chen C.J., Tseng C.C., Yen J.H., Chang J.G., Chou W.C., Chu H.W., Chang S.J., Liao W.T. ABCG2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study. Sci Rep. 2018; 8(1): 3137. doi: [10.1038/s41598-018-21425-7](https://doi.org/10.1038/s41598-018-21425-7).

13. Wen C.C., Yee S.W., Liang X., Hoffmann T.J., Kvale M.N., Banda Y. et al. Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response. Clin Pharmacol Ther. 2015; 97(5): 518-525. doi: [10.1002/cpt.89](https://doi.org/10.1002/cpt.89).

14. Cleophas M.C., Joosten L.A., Stamp L.K., Dalbeth N., Woodward O.M., Merriman T.R. ABCG2 polymorphisms in gout:

insights into disease susceptibility and treatment approaches. *Pharmgenomics Pers Med*. 2017; 10:129-142. doi: 10.2147/PGPM.S105854.

15. Köttgen A., Albrecht E., Teumer A., Vitart V., Krumsiek J., Hundertmark C. et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet*. 2013; 45: 45-154. doi: 10.1038/ng.2500.

16. Фадеева А.А., Приступа Л.Н., Погорелова О.С., Кириченко Н.Н., Дудченко И.А Роль полиморфизма SLC2A9 и ABCG2 генов в возникновении гиперурикемии и подагры (обзор). *Georgial medical news*. 2012; 3(252): 79-83.

17. Zhou D., Liu Y., Zhang X., Gu X., Wang H., Luo X. et al. Functional polymorphisms of the ABCG2 Gene Are Associated with Gout Disease in the Chinese Han Male Population *International Journal of Molecular Sciences*. 2014; 15(5): 9149-9159. doi: 10.3390/ijms15059149.

18. Higashino T., Takada T., Nakaoka H., Toyoda Y., Stiburkova B., Miyata H. et al. Multiple common and rare variants of ABCG2 cause gout. *RMD Open*. 2017; 3(2): e000464. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000464.

19. Sakiyama M., Matsuo H., Takada Y., Nakamura T., Nakayama A., Takada T. et al. Ethnic differences in ATPbinding cassette transporter, sub-family G, member 2 (ABCG2/BCRP): genotype combinations and estimated functions. *Drug Metab Pharmacokinetics*. 2014; 29: 490-492. doi: https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-14-SC-041.

20. Kolz M., Johnson T., Sanna S., Teumer A., Vitart V., Perola M. et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid

concentrations. *PLoS Genet*. 2009; 5(6): 1-10. doi: 10.1371/journal.pgen.1000504.

21. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55(6): 600-609. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-600-609.

22. Dehghan A., Köttgen A., Yang Q., Hwang S.J., Kao W.L., Rivadeneira F. et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet*. 2008; 372: 1953-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4.

23. Самородская И.В. Спорные методы лечения ишемической болезни сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 6(4): 112-120. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-4-112-120.

24. Ледахова М.В., Насонова С.Н., Терещенко С.Н. Гиперурикемия как предиктор хронической сердечной недостаточности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015; 11(4): 355-358. doi: https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-4-355-358.

25. 2013 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. *Eur Heart J*. 2013 Oct; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehs296.

26. Синютина Е.А., Александрия Л.Г., Траянова Т.Г., Моисеев В.С. Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности. Кардиоренальные эффекты аллопуринола. *Клиническая Нефрология* 2012; 2: 46-50.

REFERENCES

1. Atakhanova L.E., Tsurko V.V., Buleeva I.M., Boyko I.N., Zheleznov S.P., Ivanova T.B., Gout: from etiology and pathogenesis to diagnosis and efficient pharmacotherapy. *Modern Rheumatology Journal* 2007; 1(1): 13-18. (In Russian). doi: https://doi.org/10.14412/1996-7012-2007-433.

2. Titov V.N., Dmitriev V.A., Gushchina O.V., Oshchepkova E.V., YAshin A.YA. Fiziko-himicheskaya aktivnost' mochevoj kisloty. Giperurikemiya – narushenie biologicheskikh funkciy ehndoezhkologii i adaptacii, biologicheskikh reakcij ehkskrecii, vospaleniya i gidrodinamicheskogo arterial'nogo davleniya. *Uspekhi sovremennoj biologii* 2011; 131(5): 483-502. (In Russian).

3. Roddy E., Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(6): 223. doi: http://dx.doi.org/10.1186%2Far3199.

4. Kramer H.M., Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988–1994. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40(1): 37-42. doi: http://dx.doi.org/10.1053%2Fajkd.2002.33911.

5. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castañeda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76 (1): 29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.

6. Denisov I.S., Eliseev M.S., Barskova V.G. Gout outcomes. A review of literature. Part 1. Gout: Epidemiology, risk factors, course of the disease with the development of chronic tophus form. *Rheumatology Science and Practice*. 2013; 51(5): 569-573. (In Russian). doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1550.

7. Kushnarenko N.N., Medvedeva T.A., Govorin A.V., Mishko M.Y. The role of flatty acid contents of erythrocytes membranes in cardiohemodynamics disorder in gout patients with insulin resistance syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (5): 49-55. (In Russian). doi: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-49-55.

8. Nasonova V.A., Barskova V.G. Early diagnostic and treatment of gout – is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients.

Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2004; (1): 5–7. (In Russian).

9. Nasonova V.A., Yeliseyev M.S., Barskova V.G. Impact of age on the frequency and magnitude of the signs of metabolic syndrome in patients with gout. *Modern Rheumatology Journal*. 2007; 1(1): 31-36. (In Russian). doi: https://doi.org/10.14412/1996-7012-2007-436.

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

11. Merriman T.R. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 98. doi: 10.1186/s13075-015-0609-2.

12. Chen C.J., Tseng C.C., Yen J.H., Chang J.G., Chou W.C., Chu H.W., Chang S.J., Liao W.T. ABCG2 contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 3137. doi: 10.1038/s41598-018-21425-7.

13. Wen C.C., Yee S.W., Liang X., Hoffmann T.J., Kvale M.N., Banda Y. et al. Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response. *Clin Pharmacol Therapy*. 2015; 97(5): 518-525. doi: 10.1002/cpt.89.

14. Cleophas M.C., Joosten L.A., Stamp L.K., Dalbeth N., Woodward O.M., Merriman T.R. ABCG2 polymorphisms in gout: insights into disease susceptibility and treatment approaches. *Pharmgenomics Pers Med*. 2017; 10:129-142. doi: 10.2147/PGPM.S105854.

15. Köttgen A., Albrecht E., Teumer A., Vitart V., Krumsiek J., Hundertmark C. et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet*. 2013; 45: 45-154. doi: 10.1038/ng.2500.

16. Fadeeva A.A., Pristupa L.N., Pogorelova O.S., Kirichenko N.N., Dudchenko I.A Rol' polimorfizma SLC2A9 i ABCG2 genov v vozniknovenii giperurikemii i podagry (obzor). *Georgial medical news*. 2012; 3(252): 79-83. (In Russian).

17. Zhou D., Liu Y., Zhang X., Gu X., Wang H., Luo X. et al. Functional polymorphisms of the ABCG2 Gene Are Associated with Gout Disease in the Chinese Han Male Population

International Journal of Molecular Sciences. 2014; 15(5): 9149-9159. doi: 10.3390/ijms15059149.

18. Higashino T., Takada T., Nakaoka H., Toyoda Y., Stiburkova B., Miyata H. et al. Multiple common and rare variants of ABCG2 cause gout. RMD Open. 2017; 3(2): e000464. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000464.

19. Sakiyama M., Matsuo H., Takada Y., Nakamura T., Nakayama A., Takada T. et al. Ethnic differences in ATPbinding cassette transporter, sub-family G, member 2 (ABCG2/BCRP): genotype combinations and estimated functions. Drug Metab Pharmacokinetics. 2014; 29: 490-492. doi: <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-14-SC-041>.

20. Kolz M., Johnson T., Sanna S., Teumer A., Vitart V., Perola M. et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. PLoS Genet. 2009; 5(6): 1-10. doi: 10.1371/journal.pgen.1000504.

21. Eliseev M.S. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. Rheumatology Science and Practice. 2017; 55(6): 600-609 (In Russian). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-600-609>.

22. Dehghan A., Köttgen A., Yang Q., Hwang S.J., Kao

W.L., Rivadeneira F. et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. Lancet. 2008; 372: 1953-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4.

23. Samorodskaya I.V. Controversial issues in the treatment of coronary artery disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017; 6(4): 112-120. (In Russian). doi:10.17802/2306-1278-2017-6-4-112-120.

24. Ledyakhova M.V., Nasonova S.N., Tereshchenko S.N. Hyperuricemia as a predictor of chronic heart failure. Ration Pharmacother Cardiol 2015; 11(4): 355-358. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-4-355-358>.

25. 2013 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. Eur Heart J. 2013 Oct; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehd296.

26. Sinyutina E.A., Alexandria L.G., Trayanova T.G., Moiseev V.S. Hyperuricemia in patients with chronic heartfailure. Cardiorenal effects of allopurinol. Klinicheskaya Nefrologiya 2012; 2: 46-50. (In Russian).

Для цитирования: Н.Н. Кушнаренко, М.Ю. Мишко, Т.А. Медведева, Ю.А. Витковский. Полиморфизм гена ABCG2 у больных подагрой в Забайкальском крае. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (2): 77-86. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-77-86

To cite: N.N. Kushnarenko, M.Yu. Mishko, T.A. Medvedeva, Yu.A. Vitkovsky. ABCG2 gene polymorphism in patients with gout in Zabaikalsky Krai. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (2): 77-86. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-77-86
