УДК 575.174.015.3:616-002.78

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

АНАЛИЗ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИХ К РАЗВИТИЮ ПОДАГРЫ В ПОПУЛЯЦИИ РУССКИХ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель исследования. *Изучить характер мультилокусных взаимодействий генов MTHFR C677T, MTHFR A1298G, MTR A2756G, MTRR A66G, APEX1 T444G, ABCG2 C421A у больных подагрой в популяции русских Забайкальского края.*

Материалы и методы. *Обследовано 80 пациентов (69 мужчин и 11 женщин) с подагрой. Диагноз подагры выставлен согласно классификационным критериям ACR/EULAR, 2015. Контрольную группу составили 46 здоровых лиц соответствующего возраста. По национальной принадлежности все обследуемые являлись русскими, родившимися и проживающими на территории Забайкальского края. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной периферической крови. Все пациенты были генотипированы для выявления полиморфизмов генов фолатного цикла – MTHFR C677T, MTHFR A1298G, MTR A2756G, MTRR A66G, гена APEX1 T444G и гена, кодирующего уратные транспортеры и ассоциированного с транспортом аллопуринола (ABCG2 C421A rs2231142). Анализ межгенных взаимодействий проведен с использованием модифицированной версии программы редукции мультифакторных пространств (Multifactor Dimentionality Reduction, MDR) − GMDR (Generalized Multifactor Dimentionality Reduction). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10,0.*

Результаты. *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 (p = 0,0107), две трехлокусные модели MTHFRC677T×MTRRA66G×ABCG2 C421A (rs2231142) (p = 0,0107) и MTHFR A1298C×ABCG2 C421A (rs2231142)×APEX1 T444G (p = 0,0107), четырехлокусная модель MTHFRC677×MTRRA66G×ABCG2 C421A (rs2231142)×APEX1 T444G (p= 0,001), пятилокусная модель MTHFRC677T×MTRA2756G× MTRRA66G×ABCG2 C421A (rs2231142)×APEX1 T444G (p= 0,0107).*

Заключение. *Анализ межгенных взаимодействий позволил выявить ключевые ген-генные взаимодействия, предрасполагающие к развитию подагры у представителей русской этнической принадлежности в популяции Забайкальского края.*

Ключевые слова: *подагра, мочевая кислота, генетический полиморфизм, MTHFR, MTR, MTRR, APEX1, ABCG2, межгенные взаимодействия*

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

ANALYSIS OF INTERGENIC INTERACTIONS PREDISPOSING TO GOUT AMONG THE RUSSIAN POPULATION OF THE TRANS-BAIKAL TERRITORY

Chita State Medical Academy, Chita, Russia, 39AGorky str., 672000

Objective. *To study the multi-locus interaction pattern of the MTHFR C677T, MTHFR A1298G, MTR A2756G, MTRR A66G, APEX1 T444G, ABCG2 C421A genes in gout patients among the Russian population of the TRANS-Baikal territory.*

Materials and methods. *80 patients (69 men and 11 women) with gout were examined. The diagnosis of gout was made according to the classification criteria ACR/EULAR, 2015. The control group consisted of 46 healthy individuals of the corresponding age. All the subjects were Russian by nationality, who were born and live in the TRANS-Baikal territory. The material for the study was DNA isolated from whole peripheral blood leukocytes. All patients were genotyped to identify polymorphisms of the folate cycle genes-MTHFR C677T, MTHFR A1298G, MTR A2756G, MTRR A66G, APEX1 T444G gene and the gene encoding urate transporters and associated with allopurinol transport (ABCG2 C421A rs2231142). The analysis of intergenic interactions was performed using a modified version of the multi-factor space reduction program*

(Multifactor Dimentionality Reduction, MDR) − GMDR (Generalized Multifactor Dimentionality Reduction). Statistical data processing was performed using the statistical software package Statistica 10.0.
Results. *The analysis of intergenic interactions revealed key gene interactions that predispose to the development of gout in the Russian population of the TRANS-Baikal territory. The most optimal intergenic models turned out to be the two-locus model ABCG2 C421A (rs2231142)×APEX1 T444G (p = 0,0107), two three-locus models MTHFRC677T×MTRRA66G×ABCG2 C421A (rs2231142) (p = 0,0107) and MTHFR A1298C×ABCG2 C421A (rs2231142)×APEX1 T444G (p = 0,0107), four-locus model MTHFRC677×MTRRA66G×ABCG2 C421A (rs2231142)×APEX1 T444G (p= 0,001), five-locus model MTHFRC677T×MTRA2756G× MTRRA66G×ABCG2 C421A (rs2231142)×APEX1 T444G (p= 0,0107).*
Conclusion*. The analysis of intergenic interactions allowed us to identify the key gene interactions that predispose to the development of gout in representatives of Russian ethnicity in the population of the TRANS-Baikal territory.*
Key words: *gout, uric acid, genetic polymorphism, MTHFR, MTR, MTRR, APEX1, ABCG2, intergenic interaction.*

Распространенность подагры в России и мире в последние десятилетия продолжает расти [1, 2]. 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 старше 40-50 лет, у женщин – 60 лет и старше [3-6].

В настоящее время подагра по праву рассматривается с позиций коморбидной патологии, характеризующейся не только поражением опорно-двигательного аппарата и почек. Наличие полиморбидной патологии у больных подагрой вносит существенный вклад в кардиоваскулярную смертность данной категории пациентов [7, 8].

Учитывая рост заболеваемости подагрой среди лиц молодого и среднего возраста, проблема ранней диагностики и выявления новых предикторов заболевания является предметом интенсивного изучения [9-12].

В связи с этим, в последние десятилетия ведется активный поиск генов-кандидатов, ассоциированных с развитием гиперурикемии (ГУ) и подагры, и изучается влияние генетических факторов на регуляцию синтеза и экскреции мочевой кислоты (МК).

Доказана связь полиморфизма С677Т гена метилентетрагидрофалатредуктазы *(MTHFR)* в развитии ГУ в группе пожилых пациентов мужского пола у представителей азиатских популяций [13-15]. Данных о взаимосвязи мутаций других генов, регулирующих метаболизм фолатов (метионин-синтазы (*MTR*) и метионин-синтазы-редуктазы (*MTRR*) с уровнем мочевой кислоты в литературе нами найдено не было.

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 [16-18].

Рядом исследователей изучено влияние полиморфизма генов на обмен МК и развитие подагры в популяции японцев [19], американской популяции [20], популяции чехов [21], в китайской [18] и корейской популяциях [22]. Подобных исследований на выборках русской популяции не проводилось.

Анализ ассоциаций полиморфизмов отдельных локусов с развитием мультифакториальных заболеваний не всегда дает полное представление о механизмах формирования наследственной предрасположенности, так как в основе ряда патологий (подагры в том числе) лежат сложные межгенные взаимодействия, которые необходимо учитывать при прогнозировании риска развития заболевания и разработке мероприятий по профилактике. Данных по анализу ген-генных взаимодействий, ассоциированных с развитием подагры, в литературе нами найдено не было, что указывает на возможности продолжения исследований в данном направлении. В связи с этим целью нашего исследования и явилось изучение характера межгенных взаимодействий у больных подагрой в популяции русских Забайкальского края.

Материалы и методы. Проведено тщательное обследование 125 мужчин и женщин, находившихся на лечении в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита». Из них всем требованиям отбора для настоящего исследования соответствовали 80 человек, которые и явились объектом более углубленного изучения. Медиана возраста пациентов составила 54,0 [45,0; 65,0] года (мужчин – 53,0 [41,5; 66,2], женщин – 55,6 [45,2; 67,0]). 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 (протокол № 74 от 06.11.2015).

В исследование включены пациенты с подтвержденным диагнозом подагры. Диагноз выставлен согласно классификационным критериям ACR/EULAR, 2015. По национальной принадлежности все обследуемые относились к популяции русских, родившихся и проживающих 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 здоровых лиц соответствующей возрастной группы (медиана возраста составила 52,6 [43,8; 62,3] года).

Критериями исключения из исследования явились возраст старше 65 лет, 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.

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. 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. Характеристика больных подагрой в зависимости от характера течения заболевания представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика больных подагрой

Характер течения подагры	**Хроническое n = 34 (42,5%)**	**Рецидивирующее 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
Возраст дебюта подагры (Me)	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
Медиана длительности течения артрита, дни	7,0 [4,0; 15,0]	3,0 [1,5; 5,0]	0,003
Интенсивность боли по ВАШ	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.

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 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 – апуриновой/апиримидиновойэндонуклеазы 1 человека *(APEX1)* T444G 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.

Статистическая обработка данных проводилась 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 $p<0,05$.

У всех обследованных пациентов проведена оценка межгенных взаимодействий изученных нами полиморфных локусов генов-кандидатов, потенциально предрасполагающих к развитию подагры. Моделирование межгенных взаимодействий произведено с использованием программы MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) [Multifactor Dimensionality Reduction – https://www.multifactordimensionalityreduction.org/] и ее модифицированной версии GMDR (Generalized Multifactor Dimensionality Reduction) [Generalized Multifactor Dimensionality Reduction, GMDR – https://sourceforge.net/projects/gmdr/], которая позволяет оценивать небольшие по объему и неодинаковые по количеству выборки. Среди всех мультилокусных моделей были выбраны модели с наименьшей ошибкой предсказания и максимальной воспроизводимостью. Для визуализации межгенных взаимодействий в виде дендрограмм и радиальных схем использовалась программа MDR. 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).

Количественные данные представлены в виде медианы (Me), а также 25-й и 75-й квартилей (интерквартильный размах указан в скобках). Значимость различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты исследования. На рисунке 1 представлена дендрограмма, отражающая кластерную структуру взаимодействия изучаемых генов, предрасполагающих к развитию подагры в популяции русских Забайкальского края.

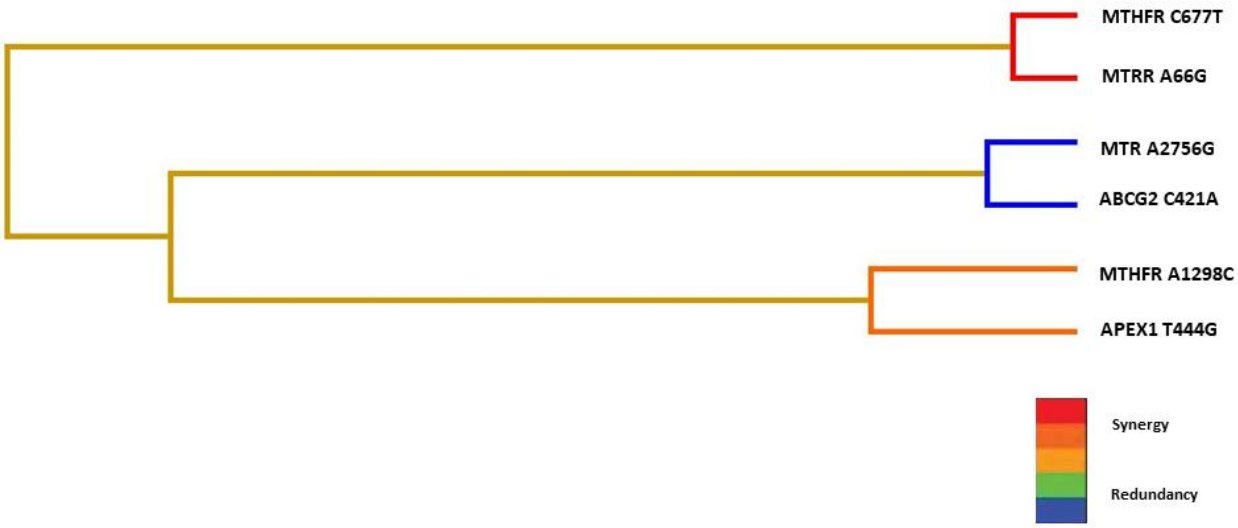

Рис. 1. Дендрограмма кластерной структуры взаимодействия исследуемых генов у больных подагрой. Короткие линии указывают на сильное взаимодействие указанных локусов; длинные отражают слабую связь. Цвета в легенде: красный цвет – высокая степень синергичного взаимодействия; оранжевый - меньшая степень 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 2).

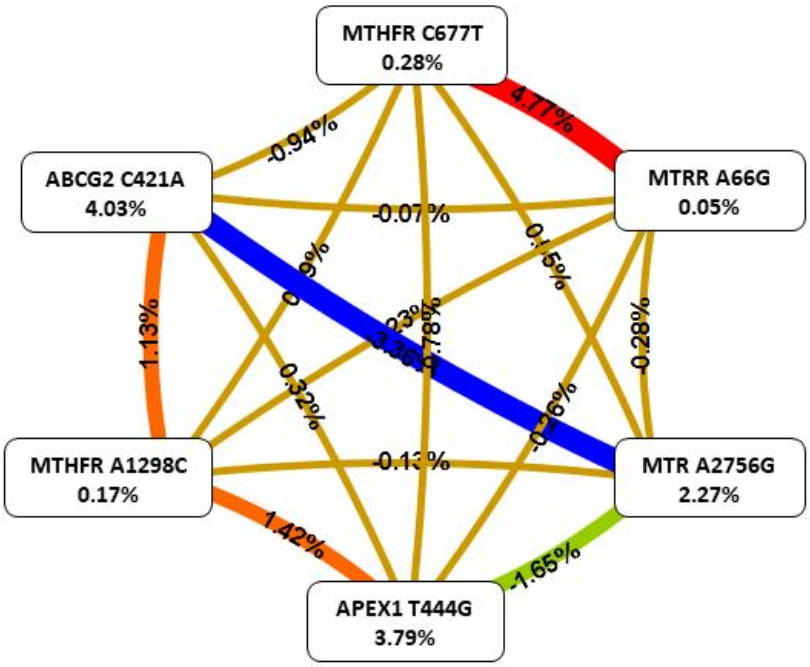

Рис. 2. Схема Фрюхтерман–Рейнгольда для межгенных взаимодействий *MTHFR*C677T, *MTHFR*A1298C, *MTR*A2756G, *MTRR*A66G, *ABCG2*C421A и *APEX1*T444G у больных подагрой

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 2).

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 2). Для шестилокусной модели достоверно значимых комбинаций установлено не было.

Таблица 2

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.)**	**Воспроизво-димость модели (CVconsistency)**	**Тест на значимость (p)**
ABCG2 C421A (rs2231142)× *APEX1* T444G	0,6725	0,6730	10/10	9 (0,0107)
MTHFR C677T×*MTRR* A66G× *ABCG2* C421A (rs2231142)	0,7152	0,6455	10/10	9 (0,0107)
*MTHFR*A1298C× *ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G	0,7216	0,6716	10/10	9 (0,0107)
MTHFR C677T× *MTRR* A66G× *ABCG2* C421A (rs2231142)× *APEX1* T444G	0,8012	0,6657	10/10	10 (0,0010)
MTHFR C677T×*MTR* A2756G× *MTRR* A66G× *ABCG2*C421A (rs2231142)× *APEX1* T444G	0,8351	0,6723	10/10	9 (0,0107)
MTHFR C677T× *MTHFR* A1298C×*MTR* A2756G× *MTRR* A66G× *ABCG2*C421A (rs2231142)× *APEX1* T444G	0,8728	0,5051	10/10	6 (0,3770)

Примечание: получено с помощью метода GMDR.

При попарном сравнении частот встречаемости генотипов для каждой модели были определены наиболее значимые сочетания генотипов повышенного и пониженного риска развития подагры (таблица 3).

Таблица 3

Генотипы повышенного и пониженного риска развития подагры

Комбинация генотипов, n (%)	**Больные подагрой (n=80)**	**Контрольная группа (n=46)**	**χ^2, p**	**OR [Cl]**
Двухлокусная модель***ABCG2* C421A (rs2231142) × APEX1 T444G**				
Комбинация генотипов повышенного риска				
*ABCG2*C421A (rs2231142)*CA – *APEX1* T444G*TG	10 (12,5%)	1 (2,2%)	χ^2=3,91 p=0,04	6,43 [0,79-51,9]
Комбинация генотипов пониженного риска				
*ABCG2*C421A (rs2231142)*CA – *APEX1* T444G*TT	31 (38,75%)	28 (60,87%)	χ^2=5,74 p=0,01	0,4 [0,19-0,86]
Трехлокусная модель ***MTHFR*C677T× *MTRR*A66G× *ABCG2* C421A (rs2231142)**				
Комбинация генотипов пониженного риска				
MTHFR C677T*CT–*MTRR* A66G*AG – *ABCG2* C421A (rs2231142)*CA	5 (6,25%)	9 (19,57%)	χ^2=5,24 p=0,02	0,27 [0,08-0,88]
Трехлокусная модель ***MTHFR*A1298C× *ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G**				
Комбинация генотипов повышенного риска				
MTHFR A1298C *AA– *ABCG2*C421A (rs2231142)*CC – *APEX1* T444G*GG	13 (16,25%)	2 (4,3%)	χ^2=3,94 p=0,04	4,27 [0,92-19,84]
Комбинация генотипов пониженного риска				
MTHFR A1298C *AA– *ABCG2*C421A (rs2231142)*CC – *APEX1* T444G*TT	6 (7,5%)	9 (19,57%)	χ^2=4,05 p=0,04	0,33 [0,11-1,00]
Четырехлокусная модель ***MTHFR*C677T×*MTRR*A66G×*ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G**				
Комбинация генотипов пониженного риска				
MTHFR C677T*CT– *MTRR* A66G*AG – *ABCG2*C421A(rs2231142)*CA – *APEX1* T444G*TT	2 (2,4%)	9 (19,6%)	χ^2=10,67 p=0,001	0,11 [0,02-0,51]
Пятилокусная модель ***MTHFR*C677T×*MTR*A2756G×*MTRR*A66G×*ABCG2* C421A (rs2231142)× *APEX1* T444G**				
Комбинация генотипов пониженного риска				
MTHFR C677T*CT– *MTR* A2756G*AA– *MTRR* A66G*AG–*ABCG2*C421A (rs2231142)*CA– *APEX1* T444G*TT	1 (1,25%)	6 (13%)	χ^2=7,74 p=0,005	0,08 [0,009-0,73]

Примечание: p – уровень статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой; χ^2 – χ^2-тест; OR – отношение шансов; Cl – 95%-ный доверительный интервал (confidenceinterval).

Для двухлокусной модели генотипом повышенного риска развития подагры является *ABCG2* C421A (rs2231142)*CA – *APEX1* T444G*TG (χ^2 = 3,91, p = 0,04, OR = 6,43, CI95% =

0,79-51,9); генотипом пониженного риска – *ABCG2* C421A (rs2231142)*CA – *APEX1* T444G*TT (χ^2=5,74, p=0,01, OR=0,4, CI95%=0,19-0,86), для трехлокусной модели *MTHFR*A1298C×*ABCG2* C421A (rs2231142)×*APEX1* T444G комбинацией генотипов повышенного риска является *MTHFR*A1298C*AA–*ABCG2* C421A (rs2231142)*CC –*APEX1* T444G*GG(χ^2 = 3,94, p = 0,04, OR = 4,27, CI95% = 0,92-19,84); гаплотипом пониженного риска – *MTHFR*A1298C*AA–*ABCG2* C421A (rs2231142)*CC – *APEX1* T444G*TT(χ^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*C677*T**CT–*MTRR*A66G*AG – *ABCG2* C421A (rs2231142)*CA (χ^2=5,24, p=0,02, OR=0,27, CI95%=0,08-0,88), *MTHFR*C677T*CT– *MTRR*A66G*AG – *ABCG2* C421A (rs2231142)*CA – *APEX1* T444G*TT (χ^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– *APEX1* T444G*TT (χ^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.

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 локусов.

Обсуждение. Исследование полиморфизма гена *MTHFR* C677T с риском развития ГУ и подагры показано на выборке японской и корейской популяций. Так, Zuo M. и соавт. (2000), Itou 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 [13-15]. Во всех изученных нами работах (Zuo M. и соавт., 2000, Hong Y.S. и соавт., 2004, Itou S. и соавт., 2009) показано, что генотип T/T статистически достоверно был повышен у резидентов с высокими уровнями МК, а при нарастании копий минорного аллеля наблюдается статистически значимое увеличение уровня МК сыворотки крови [13-15].

Данных о взаимосвязи полиморфизмов гена метионин-синтазы *MTR*A2756G, метионин-синтазы-редуктазы *MTRR*A66G, локуса A1298C гена метилентетрагидрофолат-редуктазы с уровнем МК и риском развития ГУ и подагры в литературе найдены не были. Однако, 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.

В настоящее время установлены корреляции между генами репарации ДНК, участвующими в регуляции пуринового обмена (в т. ч. мутациями гена *APEX1*), с развитием онкозаболеваний, болезней преждевременного старения [23]. Немногочисленные работы указывают на ассоциацию данного гена с развитием артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, ишемической болезни сердца [24, 25]. Однако работ о взаимосвязи полиморфизмов 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 [26]. Наиболее чувствительной мишенью оксидативного стресса является ДНК – основной источник эндогенных пуринов, образующихся как следствие распада нуклеотидов под действием свободнорадикального окисления (СРО). В связи с этим, современным и обоснованным становится поиск генов-кандидатов, ответственных за образование продуктов СРО. 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 [27].

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* [18]. 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 [28].

Согласно полученным нами данным, локусы T444G гена *APEX1* иC421A rs2231142 гена *ABCG2* в сочетании с другими полиморфизмами также играют роль в развитии заболевания, обладая при этом наибольшим предсказательным потенциалом (*ABCG2* C421A – 4,03%, *APEX1* T444G – 3,79%).

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 ген-генных взаимодействий при подагре.

В качестве примера приводим подтверждение полученных нами моделей на клинических данных.

Клинический пример 1. Больной К., 64 лет. В 45-летнем возрасте дебют артрита 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 peros и местно на область пораженных суставов. Спустя 11 лет от возникновения суставного синдрома появились тофусы в области локтевых суставов, затем дистальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов кистей, преимущественно левой (рисунок 3), в области ушных раковин. К ревматологу первично пациент обратился только в возрасте 57 лет, в амбулаторных условиях пациенту впервые был выставлен диагноз подагры. С этого времени постоянно принимает таб. Аллопуринол 200 мг/сут., диету строго не соблюдал.

При анализе межгенных взаимодействий установлено носительство гаплотипа *ABCG2* C421A (rs2231142)*CA – *APEX1* T444G*TG. Данная комбинация генотипов предположительно является предиктором повышенного риска развития подагры, увеличивая вероятность ее развития в 6,4 раза.

Рис. 3. Больной К. Множественные тофусы в области дистальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов левой кисти, сливающиеся в единый конгломерат, тофус левой ушной раковины

Клинический пример 2. Больной Р., 63 лет. С 1980-х 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 плюсне-фаланговых и межфаланговых суставов стоп и кистей (рисунок 4), над областью левого локтевого сустава, ушной раковине слева. Наблюдалось постепенное увеличение количества и размеров тофусов, что приводило к нарушению функции суставов. У ревматолога регулярно не наблюдался. Аллопуринол постоянно не принимал. Обострение суставного синдрома – до 4-5 раз в год с признаками воспаления, постоянно принимает НПВП peros либо в/м (р-р Диклофенак, Ортофен в/м). 3 года назад – оперативное лечение (удаление тофусов левого локтевого сустава, межфаланговых суставов кистей).

При анализе межгенных взаимодействий установлено носительство гаплотипа *MTHFR*A1298C *AA–*ABCG2* C421A (rs2231142)*CC – *APEX1* T444G*GG. Данная комбинация генотипов предположительно является предиктором повышенного риска развития подагры, увеличивая вероятность ее развития в 4,27 раза.

Рис. 4. Больной Р. Тофусы в области межфаланговых и пястно-фаланговых суставов левой кистей

Заключение. Таким образом, анализ межгенных взаимодействий позволил выявить ключевые ген-генные взаимодействия, предрасполагающие к развитию подагры у индивидов русской этнической принадлежности в популяции Забайкальского края.

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, возможно, решит спорный до настоящего времени вопрос о назначении уратснижающей терапии пациентам с бессимптомной гиперурикемией.

Полученные нами выводы требуют продолжения исследований в этом направлении на выборках других популяций с целью сравнения и подтверждения выявленных закономерностей.

Список литературы:

1. Цурко В.В., Морозова Т.Е., Громова М.А., Крыхивская К.М. Подагра: цель, показания и приверженность к уратснижающей терапии. Медицинский совет. 2019. 1. 72-75. doi: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-72-75.
2. MacFarlane L.A., Kim S.C. Gout: a review of nonmodifiable and modifiable risk factors. Rheum Dis Clin North Am. 2014 Nov. 40(4). 581-604. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.002.
3. 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.

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. Mikuls T.R., Farrar J.T., Bilker W.B., Fernandes S., Schumacher Jr H.R., Saag K.G. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. Ann Rheum Dis. 2005. 64(2). 267–72. doi: http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2004. 024091.
6. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. Arthritis Rheum. 2011. 63(10). 3136–41.
7. Wei C.Y., Sun C.C., Wei J.C., Tai H.C., Sun C.A.,Chung C.F. et al. Association between Hyperuricemia and Metabolic Syndrome: An Epidemiological Study of a Labor Force Population in Taiwan. BiomedResInt. 2015. 7. 369179. doi: 10.1155/2015/369179.
8. Елисеев М.С., Новикова А.М. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. Терапевтический архив. 2019. 91(5). 120-128. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000232.
9. 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.
10. Matsuo H., Yamamoto K., Nakaoka H., Nakayama A., Sakiyama M., Chiba T., Takahashi A., Nakamura T., Nakashima H., Takada Y., Danjoh I., Shimizu S., Abe J., Kawamura Y., Terashige S., Ogata H., Tatsukawa S., Yin G., Okada R., Morita E. Naito M., Tokumasu A., Onoue H., Iwaya K., Ito T., Takada T., Inoue K., Kato Y., Nakamura Y., Sakurai Y., Suzuki H., Kanai Y., Hosoya T., Hamajima N., Inoue I., Kubo M., Ichida K., Ooyama H., Shimizu T., Shinomiya N. Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. Ann. Rheum. Dis. 2015. 74(2). 1-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206191.
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. Zheng M., Ma J.W. Research progress in the genetics of hyperuricaemia and gout. Yi Chuan. 2016 Apr. 38(4). 300-13. doi: 10.16288/j.yczz.15-385.
13. Zuo M., Nishio H., Lee M.J., M.K., Mimura S., Sumino K. The C677T mutation in the methylene tetrahydrofolate reductase gene increases serum uric acid in elderly men. J Hum Genet 2000. 45. 257–262.doi: 10.1007/s100380070037.
14. Hong Y. S., Lee M.J, Kim K.H., Lee S.H., Lee Y.H., Kim B.G., Jeong B., Yoon H.R., Nishio H., Kim J.Y. The C677 Mutation in Methylene Tetrahydrofolate Reductase Gene: Correlation with Uric Acid and Cardiovascular Risk Factors in Elderly Korean men. J Korean Med Sci. 2004. 19. 209-13.doi: 10.3346/jkms.2004.19.2.209.
15. Itou S., Goto Y., Suzuki K., Kawai S., Naito M.,Ito Y.,Hamajima N. Significant association between methylenetetrahydrofolate reductase 677T allele and hyperuricemia among adult Japanese subjects. NutrRes.2009 Oct. 29(10). 710-5. doi: 10.1016/j.nutres.2009.10.006.
16. Nakayama A., Matsuo H., Nakaoka H., Nakamura T., Nakashima H., Takada Y., Oikawa Y., Takada T., Sakiyama M., Shimizu S., Kawamura Y., Chiba T., Abe J., Wakai K., Kawai S., Okada R., Tamura T., Shichijo Y., Akashi A., Suzuki H., Hosoya T., Sakurai Y., Ichida K., Shinomiya N. Common dysfunctional variants of ABCG2 have stronger impact on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors. Sci. Rep. 2014. 4. 5227.
17. 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.
18. 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 ofgoutand hyperuricemia in agenome-wide association study.Sci Rep. 2018. 8(1). 3137. doi: 10.1038/s41598-018-21425-7.

19. Nakatochi M. et al. Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel loci associated with serum uric acid levels in Japanese individuals. Commun Biol. 2019 Apr 8.2. 115.doi: 10.1038/s42003-019-0339-0.
20. Torres R.J., de Miguel E. et al. Tubular urate transporter gene polymorphisms differentiate patients with gout who have normal and decreased urinary uric acid excretion. J Rheumatol. 2014 Sep. 41(9). 1863-70.doi: 10.3899/jrheum.140126.
21. Stiburkova B., Pavlikova M., Sokolova J., Kozich V. Metabolic syndrome, alcohol consumption andgeneticfactors are associated with serum uric acid concentration. PLoS One.2014 May 14. 9(5). e97646.doi: 10.1371/journal.pone.0097646.
22. Sull J.W., Yang S.J., Kim S., Jee S.H. The ABCG2 Polymorphism rs2725220 Is Associated with Hyperuricemia in the Korean Population. Genomics Inform.2014 Dec. 12(4). 231-5.doi: 10.5808/GI.2014.12.4.231.
23. Peng Q., Lu Y., Lao X., Chen Z., Li R., Sui J., Qin X., Li S. Association between OGG1 Ser326Cys and APEX1 Asp148Glu polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. Diagnostic Pathology. 2014. 9. 108. doi:10.1186/1746-1596-9-108.
24. Das S., Purkayastha S., Roy H., Sinha A., Choudhury Y. Polymorphisms in DNA repair genes increase the risk for type 2 diabetes mellitus and hypertension. BioMol Concepts. 2018. 9. 80–93. https://doi.org/10.1515/bmc-2018-0008.
25. Seon-Ah Jin, Hee Jung Seo, Sun Kyeong Kim, Yu Ran Lee, Sunga Choi, Kye-TaekAhn, Jun-Hyung Kim, Jae-Hyeong Park, Jae-Hwan Lee, Si Wan Choi, In-WhanSeong, ByeongHwa Jeon, Jin-Ok Jeong. Elevation of the Serum Apurinic/Apyrimidinic Endonuclease 1/Redox Factor-1 in Coronary Artery Disease. KoreanCirc J. 2015 Sep.45(5). 364–371. doi: 10.4070/kcj.2015.45.5.364.
26. Кушнаренко Н.Н. Сердечно-сосудистые нарушения у мужчин с подагрой: клинические особенности, механизмы развития, прогнозирование: [диссертация … док. мед. наук]. Чита.: ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия». 2012.
27. Мишко М.Ю., Кушнаренко Н.Н., Медведева Т.А. Полиморфизм генов репарации ДНК у больных подагрой в Забайкальском крае. Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Сборник материалов VII международного форума кардиологов и терапевтов). 2019. 18 (1S). 106-107. doi:10.15829/1728-8800-2019-s1.
28. Zhou D., Liu Y., Zhang X., Gu X., Wang H., Luo X., Zhang J., Zou H., Guan M. 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). 9149-59. doi: 10.3390/ijms15059149.

References:

1. Tsurko V.V., Morozova T.Y., Gromova M.A., Krykhivskaya K.M. Gout: objective, indications and adherence to uratelowering therapy. Meditsinskiysovet = Medical Council. 2019. 1. 72-75. in Russian. doi: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-72-75.
2. MacFarlane L.A., Kim S.C. Gout: a review of nonmodifiable and modifiable risk factors. Rheum Dis Clin North Am. 2014 Nov. 40(4). 581-604. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.002.
3. 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.
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. Mikuls T.R., Farrar J.T., Bilker W.B., Fernandes S., Schumacher Jr H.R., Saag K.G. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. Ann Rheum Dis. 2005. 64(2). 267–72. doi: http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2004. 024091.

6. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. Arthritis Rheum. 2011. 63(10). 3136–41.
7. Wei C.Y., Sun C.C., Wei J.C., Tai H.C., Sun C.A., Chung C.F. et al. Association between Hyperuricemia and Metabolic Syndrome: An Epidemiological Study of a Labor Force Population in Taiwan. BiomedResInt. 2015. 7. 369179. doi: 10.1155/2015/369179.
8. Eliseev M.S., Novikova A.M. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Therapeutic Archive.* 2019. 91(5): 120-128. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000232.in Russian.
9. 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.
10. Matsuo H., Yamamoto K., Nakaoka H., Nakayama A., Sakiyama M., Chiba T., Takahashi A., Nakamura T., Nakashima H., Takada Y., Danjoh I., Shimizu S., Abe J., Kawamura Y., Terashige S., Ogata H., Tatsukawa S., Yin G., Okada R., Morita E. Naito M., Tokumasu A., Onoue H., Iwaya K., Ito T., Takada T., Inoue K., Kato Y., Nakamura Y., Sakurai Y., Suzuki H., Kanai Y., Hosoya T., Hamajima N., Inoue I., Kubo M., Ichida K., Ooyama H., Shimizu T., Shinomiya N. Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. Ann. Rheum. Dis. 2015. 74(2). 1-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206191.
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. Zheng M., Ma J.W. Research progress in the genetics of hyperuricaemia and gout. Yi Chuan. 2016 Apr. 38(4). 300-13. doi: 10.16288/j.yczz.15-385.
13. Zuo M., Nishio H., Lee M.J., M.K., Mimura S., Sumino K. The C677T mutation in the methylene tetrahydrofolate reductase gene increases serum uric acid in elderly men. J Hum Genet 2000. 45. 257–262.doi: 10.1007/s100380070037.
14. Hong Y. S., Lee M.J, Kim K.H., Lee S.H., Lee Y.H., Kim B.G., Jeong B., Yoon H.R., Nishio H., Kim J.Y. The C677 Mutation in Methylene Tetrahydrofolate Reductase Gene: Correlation with Uric Acid and Cardiovascular Risk Factors in Elderly Korean men. J Korean Med Sci. 2004. 19. 209-13.doi: 10.3346/jkms.2004.19.2.209.
15. Itou S., Goto Y., Suzuki K., Kawai S., Naito M.,Ito Y.,Hamajima N. Significant association between methylenetetrahydrofolate reductase 677T allele and hyperuricemia among adult Japanese subjects. NutrRes.2009 Oct. 29(10). 710-5. doi: 10.1016/j.nutres.2009.10.006.
16. Nakayama A., Matsuo H., Nakaoka H., Nakamura T., Nakashima H., Takada Y., Oikawa Y., Takada T., Sakiyama M., Shimizu S., Kawamura Y., Chiba T., Abe J., Wakai K., Kawai S., Okada R., Tamura T., Shichijo Y., Akashi A., Suzuki H., Hosoya T., Sakurai Y., Ichida K., Shinomiya N. Common dysfunctional variants of ABCG2 have stronger impact on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors. Sci. Rep. 2014. 4. 5227.
17. 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.
18. 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 ofgoutand hyperuricemia in agenome-wide association study.Sci Rep. 2018. 8(1). 3137. doi: 10.1038/s41598-018-21425-7.
19. Nakatochi M. et al. Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel loci associated with serum uric acid levels in Japanese individuals. Commun Biol. 2019 Apr 8.2. 115.doi: 10.1038/s42003-019-0339-0.
20. Torres R.J., de Miguel E. et al. Tubular urate transporter gene polymorphisms differentiate patients with gout who have normal and decreased urinary uric acid excretion. J Rheumatol. 2014 Sep. 41(9). 1863-70.doi: 10.3899/jrheum.140126.

21. Stiburkova B., Pavlikova M., Sokolova J., Kozich V. Metabolic syndrome, alcohol consumption andgeneticfactors are associated with serum uric acid concentration. PLoS One.2014 May 14. 9(5). e97646.doi: 10.1371/journal.pone.0097646.
22. Sull J.W., Yang S.J., Kim S., Jee S.H. The ABCG2 Polymorphism rs2725220 Is Associated with Hyperuricemia in the Korean Population. Genomics Inform.2014 Dec. 12(4). 231-5.doi: 10.5808/GI.2014.12.4.231.
23. Peng Q., Lu Y., Lao X., Chen Z., Li R., Sui J., Qin X., Li S. Association between OGG1 Ser326Cys and APEX1 Asp148Glu polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. Diagnostic Pathology. 2014. 9. 108. doi:10.1186/1746-1596-9-108.
24. Das S., Purkayastha S., Roy H., Sinha A., Choudhury Y. Polymorphisms in DNA repair genes increase the risk for type 2 diabetes mellitus and hypertension. BioMol Concepts. 2018. 9. 80–93. https://doi.org/10.1515/bmc-2018-0008.
25. Seon-Ah Jin, Hee Jung Seo, Sun Kyeong Kim, Yu Ran Lee, Sunga Choi, Kye-Taek Ahn, Jun-Hyung Kim, Jae-Hyeong Park, Jae-Hwan Lee, Si Wan Choi, In-WhanSeong, ByeongHwa Jeon, Jin-Ok Jeong. Elevation of the Serum Apurinic/Apyrimidinic Endonuclease 1/Redox Factor-1 in Coronary Artery Disease. Korean Circ J. 2015 Sep.45(5). 364–371. doi: 10.4070/kcj.2015.45.5.364.
26. Kushnarenko N.N. Cardiovascular disorders in men with gout: clinical features, mechanisms of development, prognosis.[dissertation] Chita. Chita State Medical Academy. 2012. in Russian.
27. Mishko M.Yu., Kushnarenko N.N., Medvedeva T.A. Polymorphism of DNA repair genes in patients with gout in the Trans-Baikal Territory.Cardiovascular Therapy and Prevention (Collection of materials of the VII International Forum of Cardiologists and Therapists tov). 2019. 18 (1S). 106-107. doi: 10.15829/1728-8800-2019-s1.in Russian.
28. Zhou D., Liu Y., Zhang X., Gu X., Wang H., Luo X., Zhang J., Zou H., Guan M. 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). 9149-59. doi: 10.3390/ijms15059149.