



**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ ПОДАГРЕ И ГИПЕРУРИКЕМИИ:  
КЛЮЧЕВЫЕ ТРАНСПОРТНЫЕ ГЕНЫ И НАУЧНЫЕ ПОДХОДЫ**

**Бекмуродова Малика Рўзимурод кизи**

Студент Самаркандского государственного медицинского университета,  
№2 лечебная работа, группа 501

**Турсункулова Дурдона Шухрат кизи**

Студент Самаркандского государственного медицинского университета 4-курс  
педиатрического факультет

**Абдуллаев Маъруфжон Исмоил угли**

Студент Самаркандского государственного медицинского университета, 4- курс  
1-лечебного факультет

**Научный руководитель: Тоиров Достон Рустамович**

доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Самаркандского  
государственного медицинского университета, PhD

[bekmurodovamalika15@gmail.com](mailto:bekmurodovamalika15@gmail.com)

**АННОТАЦИЯ:** Подагра — это широко распространённый и крайне болезненный воспалительный артрит, возникающий вследствие гиперурикемии. В данной статье представлены обновлённые данные о генетике гиперурикемии и подагры, включая результаты исследований ассоциаций по всему геному (GWAS — genome-wide association studies). Большинство генов, ассоциированных с уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови или с риском подагры, вовлечены в систему транспортировки урата в почках. Например, урат-транспортирующие гены SLC2A9, ABCG2 и SLC22A12 изменяют уровень мочевой кислоты в крови и влияют на риск развития подагры. Равновесие между реабсорбцией и секрецией урата в почках является основным определяющим фактором концентрации мочевой кислоты в сыворотке. Утрата функции генов SLC2A9 и SLC22A12 приводит к наследственной гипоурикемии за счёт снижения реабсорбции урата и его беспрепятственного выведения. Тем не менее, вклад генетических факторов в вариации уровня мочевой кислоты относительно невелик, и их клиническое значение в прогнозировании риска подагры считается ограниченным, поскольку уровень мочевой кислоты сам по себе эффективно предсказывает риск подагры.



Генетические маркеры, ассоциированные с уратом, и обусловленные ими уровни мочевой кислоты практически не были связаны с сердечно-сосудистыми и метаболическими последствиями, что ставит под сомнение гипотезу о причинной роли мочевой кислоты в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Установлена прочная фармакогенетическая ассоциация между аллелем HLA-B\*5801 и тяжёлыми реакциями гиперчувствительности к аллопуринолу у представителей азиатских и европейских популяций. Генетическое тестирование на наличие аллеля HLA-B\*5801 рассматривается как потенциальный метод предупреждения этих опасных побочных эффектов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** Подагра, мочевая кислота, гиперурикемия, почечная экскреция урата, белок GLUT-9, метаанализ, метаболический синдром, GWAS-исследования

**ВВЕДЕНИЕ:** Подагра является самым распространённым воспалительным артритом, возникающим вследствие гиперурикемии, и представляет собой клинически значимое заболевание, сопровождающееся чрезвычайно интенсивной болью. Подагра тесно ассоциирована с такими состояниями, как метаболический синдром, инфаркт миокарда, сахарный диабет и преждевременная фатальность.

Томас Сиденхем ещё в XVII веке предположил наличие наследственного характера гиперурикемии и подагры. Однако вплоть до последнего десятилетия роль конкретных генов в патогенезе подагры оставалась недостаточно изученной, и существовало ошибочное представление, что она связана исключительно с генами, вовлечёнными в моногенные метаболические и почечные заболевания. Мутации в генах, кодирующих ферменты, участвующие в синтезе и обмене пуринов, могут приводить к избыточной продукции мочевой кислоты и быть связаны с такими наследственными патологиями, как гликогенозы, при которых усиливается гибель клеток и повышается распад АТФ. Напротив, мутации, вызывающие снижение экскреции урата, ассоциированы с наследственными почечными заболеваниями, включая медуллярно-кистозные болезни почек 1 и 2 типа. Моногенные заболевания пуринового обмена, как правило, манифестируют в детском или раннем юношеском возрасте и часто сопровождаются клиническими признаками, не связанными с подагрой.





Таблица 1. Менделевские синдромы, ассоциированные с гиперурикемией и подагрой

Синдром	Ген	Хромосома	Генотип	Фенотип
<b>Наследственные заболевания пуринового обмена</b>				
Заболевание связанное с гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазой	<i>HPRT1PA</i> <i>PER size</i>	Xq26. 2-q26. 3	XD	Неврологическая дисфункция, гиперурикемия, подагра
Заболевание, связанное с фосфорибозилпирофосфат - синтетазой	<i>PRPS1PA</i> <i>PER size</i>	Xq22. 3	XD	Гиперурикемия, подагра, неврологические нарушения
<b>Заболевания, сопровождающиеся выраженным апоптозом и гиперпродукцией уратов</b>				
Гликогеноз типа Ia	<i>G6PC</i>	17q21. 31	AR	Задержка роста, лактацидоз, гипогликемия, гепатомегалия, гиперурикемия, подагра
Гликогеноз типа Ib	<i>SLC37A4P</i> <i>APER size</i>	11q23. 3	AR	Задержка роста, лактацидоз, гипогликемия, гепатомегалия, гиперурикемия, подагра
Гликогеноз типа III	<i>AGL</i>	1q21.2	AR	Ранняя гиперурикемия, подагра





Гликогеноз типа V	<i>PYGM</i>	11q13.1	AR	Ранняя гиперурикемия, подагра
Гликогеноз типа VII	<i>PFKM</i>	2q13.1	AR	Ранняя гиперурикемия, подагра
Дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы II с поздним началом	<i>CPT2PA</i> <i>PER size</i>	1p32.3	AR	Рабдомиолиз, миоглобинурия, гиперурикемия, подагра
Дефицит миоаденилатдеаминазы	<i>AMPD1PA</i> <i>PER size</i>	1p13.2	AR	Миопатия, гиперурикемия, подагра
Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы короткой цепи	<i>ACADS</i>	12q24.31	AR	Метаболический ацидоз, неврологические расстройства, миопатия, гиперурикемия, подагра
Дефицит фруктозо-1-фосфат альдозы	<i>ALDOB</i>	9q31.1	AR	Непереносимость фруктозы, печеночная недостаточность, тубулопатия, задержка роста, гиперурикемия, подагра
<b>Заболевания, связанные с нарушением выведения мочевой кислоты почками</b>				
Медуллярная кистозная болезнь почек, тип 1	Неизвестен	1q21	AD	Вариабельная пенетрантность, почечная дисфункция, гипертония, подагра
Медуллярная кистозная болезнь почек, тип 2	<i>UMOD</i>	16p12.3	AD AR	Прогрессирующая почечная недостаточность, перемежающаяся





				гиперурикемия, раннее начало подагры
Семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия	<i>UMOD</i>	16p12.3	AD	Прогрессирующая почечная недостаточность, перемежающаяся гиперурикемия, раннее начало подагры

Сокращения: AD — аутосомно-доминантный, AR — аутосомно-рецессивный, XD — сцепленный с X-хромосомой доминантный.

Хотя подагра ранее считалась моногенным заболеванием, исследования на близнецах и семейные наблюдения показали, что гиперурикемия и почечная экскреция урата (ПЭУ) наследуются по полигенному типу. В исследованиях на близнецах было установлено, что наследуемость почечной экскреции урата составляет 60%, ПЭУ — около 87%, а уровень урата в сыворотке — примерно 40%.

Развитие этих заболеваний определяется взаимодействием нескольких основных и вспомогательных генов, а также факторов окружающей среды. Эти выводы подтверждены в рамках Фрамингемского сердечного исследования, у жителей Тихоокеанских островов и в исследованиях GWAS. С помощью GWAS были выявлены многочисленные новые гены, связанные с уровнем урата в сыворотке крови и подагрой. В последние годы эти открытия подчеркнули важную роль уратных транспортеров в патогенезе подагры. Кроме того, была установлена связь между аллелем HLA-B\*5801 и тяжелыми побочными реакциями на аллопуринол, что позволило использовать генетическое тестирование для прогнозирования потенциально опасных реакций.

**ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ:** Большинство генов, связанных с предрасположенностью к гиперурикемии и подагре, кодируют белки, участвующие в системе транспорта урата в почках. В частности, такие транспортеры, как SLC2A9 (GLUT9), SLC22A12 (URAT1), OAT (SLC22A6/8/11/13), MRP4, SLC5A8/12 и ABCG2, формируют так называемую «транспортосому урата», а белок PDZK1,





обеспечивающий прикрепление этих переносчиков к апикальной мембране, также считается генетическим детерминантом уровня урата в сыворотке крови.

Белок GLUT-9, кодируемый геном SLC2A9, играет ключевую роль в контроле уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке. Многочисленные исследования ассоциаций генов (GWAS) показали сильную связь вариантов этого гена с концентрацией МК, почечной экскрецией урата (ПЭУ) и подагрой. Изменения в гене SLC2A9 объясняют от 3,4% до 8,8% вариабельности уровня МК у женщин и от 0,5% до 2,0% у мужчин. Потеря функции гена приводит к развитию гипоурикемии, и такие мутации были связаны с подагрой в различных этнических группах.

Белок GLUT-9 участвует в реабсорбции фильтрованного урата в проксимальных канальцах почек. Исследования показывают, что он является мощным уратным транспортером и может частично блокироваться такими препаратами, как пробенецид, лосартан, бензбромарон и триналаст. GLUT-9 также может функционировать как транспортер фруктозы или обменник фруктозы и урата, однако это не подтверждено во всех исследованиях. Он активируется мембранной деполяризацией и, вероятно, работает как унипортер урата или электродвижущий транспортер. Существуют две изоформы GLUT-9: GLUT-9a (540 аминокислот), направляемая к базолатеральной мембране, и GLUT-9b (511 аминокислот), направляемая к апикальной мембране. Исследования показывают, что изоформа GLUT-9b более тесно связана с уровнями урата в сыворотке, что указывает на её ключевую роль в гомеостазе урата. Обе изоформы были обнаружены в почках, однако их точная внутриклеточная локализация остается не до конца изученной. Предполагается, что GLUT-9a может быть путём выхода урата из клеток проксимального канальца, тогда как GLUT-9b отвечает за транспорт урата внутрь клетки. Белок GLUT-9 также функционирует в печени, хондроцитах, кишечных клетках и лейкоцитах. Его активность в хондроцитах указывает на возможную роль вариантов этого гена в развитии артрита, связанного с уратными кристаллами. Кроме того, тканевая регуляция GLUT-9 имеет значение для понимания механизмов образования тофусов и воспаления при подагре. Хотя патогенные варианты гена SLC2A9 ещё не были точно определены, продолжаются работы по точному картированию и секвенированию. Внутри гена выявлено более 24 нонсинонимичных (аминокислотоизменяющих) вариантов. Некоторые из них, такие как Val253Ile и



Arg265His, были связаны с уровнем урата в сыворотке крови (SUA) или подагрой в определённых популяциях, однако эта связь не всегда наблюдается, что может объясняться генетическими различиями между популяциями и нерандомными сочетаниями аллелей.

В результате двух крупных метаанализов с участием более 28 тысяч человек были выявлены генетические варианты, достоверно ассоциированные с уровнем мочевой кислоты в сыворотке (МКС) и подагрой на уровне всего генома. В первом исследовании 2009 года было показано, что гены SLC2A9, ABCG2, SLC22A12, а также SLC17A1, SLC22A11, SLC16A9, GCKR, LRRC16A и PDZK1 значительно связаны с уровнем мочевой кислоты. В следующем году консорциум CHARGE подтвердил шесть из этих генов (SLC2A9, ABCG2, SLC17A1, SLC22A11, GCKR, PDZK1). Хотя значимость генов SLC16A9 и LRRC16A была на грани статистической достоверности, позже была подтверждена связь SLC16A9. Анализ CHARGE также выявил значительную связь R3HDM2-INHBC и RREB1 с уровнем мочевой кислоты. Гены SLC17A1 (NPT1) и SLC17A3 (NPT4) кодируют анионные транспортеры, участвующие в выведении урата через почечные каналы. Некоторые их полиморфизмы (например, Arg138Ala, Val257Phe) снижают транспортную активность и способствуют развитию гиперурикемии. Эта транспортная система формирует комплекс с белками URAT1 (реабсорбция урата) и NPT1 (экскреция урата) посредством белка PDZK1-interacting protein 1. Генетические варианты в PDZK1 могут нарушать данный механизм и способствовать развитию подагры. Белок MCT9, кодируемый геном SLC16A9, экспрессируется в почках. Хотя его точные субстраты неизвестны, было установлено, что SNP rs12356193 ассоциирован с уровнями мочевой кислоты, dl-карнитина и пропионил-l-карнитина. Белок LRRC16A (CARMIL) экспрессируется в почках и эпителиальных клетках, регулирует полимеризацию актина; его связь с мочевой кислотой пока не определена. Аналогично, механизмы связи SNP генов RREB1 (регулятор андрогенного рецептора) и INHBC (фактор роста  $\beta$ ) с уровнем мочевой кислоты также остаются неизвестными. Ген GCKR преимущественно экспрессируется в печени и регулирует превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат, необходимый для синтеза гликогена и пуринов. SNP rs780094 в GCKR может влиять на уровни мочевой кислоты и триглицеридов. Также он ассоциирован с инсулинорезистентностью, уровнями глюкозы и C-реактивного белка, являясь компонентом



метаболического синдрома. Распространённые генетические варианты, выявленные в исследованиях GWAS, связаны с умеренным риском развития подагры. Однако при суммировании аллелей с высоким риском по генетическому уратному скору риск развития подагры может увеличиваться до 41 раз. В свою очередь, комбинированный скор нонгенетических факторов риска (ИМТ, потребление алкоголя, приём диуретиков, наличие артериальной гипертензии) может повышать риск до 79 раз. По данным метаанализа CHARGE, распространённые генетические варианты объясняют лишь около 6% вариабельности уровня мочевой кислоты, в то время как нонгенетические факторы, такие как уровень креатинина, компоненты метаболического синдрома (инсулинорезистентность, окружность талии, систолическое давление) и скорость выведения урата (УРВ), объясняют до 67%. В настоящее время использование отдельных генетических вариантов или их комбинированных скоров не имеет практической клинической значимости, поскольку уровень мочевой кислоты можно легко измерить стандартным анализом, который эффективно прогнозирует риск подагры. Кроме того, при отсутствии клинических симптомов (например, при изолированной гиперурикемии) начало терапии по снижению уровня урата не всегда обосновано из-за возможных побочных эффектов препаратов. Будущие исследования должны установить, можно ли использовать генетические скоры для прогнозирования тяжёлых форм подагры (например, тофозной или эрозивной) или ответа на определённые классы препаратов (особенно урикозурические средства).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Исследования GWAS значительно увеличили объем воспроизводимых данных о генетических ассоциациях, связанных с уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови и подагрой. Снижение выведения урата почками является основной причиной гиперурикемии и подагры, и большинство распространенных генов, выявленных в GWAS, участвуют в системе транспортировки урата в почках. Гены переносчиков урата, таких как GLUT-9 и ABCG2, играющие важную роль в регуляции уровня мочевой кислоты, стабильно ассоциируются как с сывороточным уровнем мочевой кислоты, так и с подагрой. Хотя данные GWAS по гену SLC22A12, кодирующему URAT1, имеют менее выраженное влияние, многочисленные доказательства указывают на важность URAT1 как ключевого компонента в почечной регуляции урата. Потеря функции в генах реабсорбирующих транспортеров — SLC22A12 или SLC2A9 — приводит



к преобладанию секреции урата и развитию гипоурикемии, тогда как потеря функции или снижение активности генов секреторных транспортеров — ABCG2, SLC17A1 или SLC17A3 — вызывает гиперурикемию. Эти результаты указывают на то, что уровни мочевой кислоты в сыворотке определяются преимущественно относительным балансом между реабсорбцией и секрецией урата в проксимальных канальцах почек. Большинство других воспроизводимых генетических вариантов, рассмотренных в данном обзоре, все еще требуют функциональной характеристики. Тем не менее, эти генетические данные вносят значительный вклад в понимание патогенеза гиперурикемии и подагры. Будущие исследования могут включать повторные верификации в других этнических группах, тонкое картирование и повторное секвенирование, функциональные исследования выявленных генетических вариантов, а также оценку возможного взаимодействия между генами и значимыми факторами окружающей среды. Следует также оценить генетические маркеры, связанные с тяжелыми формами подагры (например, тофусная эрозивная подагра), другими осложнениями подагры, а также с эффективностью и побочными эффектами антигиперурикемических препаратов.

#### ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. . Harrold L.R., Etzel C.J., Gibofsky A., Kremer J.M., Pillinger M.H., Saag K.G., Yood R.A., Mikuls T.R. Sex differences in gout characteristics: tailoring care for women and men. // BMC Musculoskeletal Disorders. — 2013. — Vol. 14, Article 216.
2. Таиров Д.Р., Бердиев Д.Х., "Подагра иммунологические и генетические особенности заболевания" Volume:3 Issue:12 Dec-2024 journals.academiczone.net
3. . Елисеев М.С. Клиническое значение метаболического синдрома при подагре /М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, В.А. Насонова // Клиническая геронтология. - 2006. -Т. 12, № 2. - С. 29-33
4. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum. 2007;57(1):109–115.
5. 5. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. J Clin Epidemiol. 1988;41(3):237–242.



6. 6. Sydenham T. The Works of Thomas Sydenham, M.D., on Acute and Chronic Diseases. Vol. 2. London: G. J. & J. Robinson; 1853. A Treatise of the Gout and Dropsy.
7. 7. Vyletal P, Bleyer AJ, Kmoch S. Alterations of uromodulin biology: a common denominator of the genetically heterogeneous FJHN/MCKD syndrome. *Kidney Int.* 2010;78(8):737–747. doi:10.1038/ki.2010.261
8. 8. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet.* 2002;39(12):882–892. doi:10.1136/jmg.39.12.882
9. Уткурова К.А., Кучаков Д.У., Ташпулатова М.М. Взаимосвязи показателей дислипидемии с иммунологическими сдвигами у больных тофусной подагрой и бессимптомной гиперурикемией // *Science and Education.* — 2023. — Т. 4, № 4. — С. 274–290.
10. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. и соавт. Клинико-функциональное течение тофусной подагры и её метаболические сдвиги // *Научные журналы Узбекистана.* — 2015–2017 гг.
11. Взаимосвязь гиперурикемии и дислипидемии у больных подагрой: Ильиных и др. — тезисы и статьи, 2016–2017 гг.

Research Science and  
Innovation House

