

Эффективность колхицина у больных подагрой с различными миссенс-генетическими вариантами гена *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и *Q141K*; *rs2231142*)

Елисеев М.С., Чикина М.Н., Гусева И.А., Желябина О.В., Кузьмина Я.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Генетические полиморфизмы *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и *Q141K*; *rs2231142*) у пациентов с подагрой могут предопределять эффективность колхицина, применяемого для профилактики приступов артрита при инициации уратснижающей терапии. Эти данные могут быть использованы при разработке персонализированного подхода к лечению пациентов с подагрой.

Цель исследования — оценить эффективность колхицина у больных подагрой с различными миссенс-генетическими вариантами гена *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и *Q141K*; *rs2231142*).

Материал и методы. В исследование включено 96 пациентов с подагрой, которые были рандомизированы в группы: сочетанной терапии колхицином (Колхицин ЛИРКА) 0,5 мг/сут с фебуксостатом 80 мг/сут; колхицином (Колхицин ЛИРКА) 1,0 мг/сут с фебуксостатом 80 мг/сут; монотерапии фебуксостатом 80 мг/сут. Титрование дозы фебуксостата и оценка переносимости терапии проводились в соответствии с Российскими рекомендациями по лечению подагры.

Всем пациентам было выполнено генотипирование полиморфизмов гена *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и *Q141K*; *rs2231142*). Больных наблюдали в течение 6 мес, сравнивали частоту приступов артрита и интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при различных генотипах полиморфизма 421C>A гена *ABCG2* (*rs2231142*) и полиморфизма *V12M* гена *ABCG2* (*rs2231137*).

Результаты и обсуждение. У 64% пациентов имелся генотип CC, у 31% — генотип CA и у 5% — генотип AA полиморфизма 421C>A гена *ABCG2* (*rs2231142*). У носителей генотипов CC и CA/AA за 6 мес наблюдения не выявлено существенных различий в частоте приступов артрита (в среднем $0,3 \pm 0,7$ и $0,6 \pm 1,0$; $p=0,2$) и интенсивности боли по ВАШ при артрите ($56,8 \pm 17,2$ и $57,3 \pm 22,9$ мм соответственно; $p=0,9$). При наличии полиморфизма *V12M* гена *ABCG2* (*rs2231137*) у 89% пациентов определен генотип CC и у 11% — генотип CT. У носителей генотипов CC и CT на протяжении 6 мес частота приступов артрита (в среднем $0,4 \pm 0,9$ и $0,7 \pm 0,8$; $p=0,3$) и интенсивность боли по ВАШ ($56,8 \pm 19,7$ и $67,5 \pm 18,5$ мм соответственно; $p=0,3$) значимо не различались.

Заключение. Прием колхицина снижает риск развития приступов артрита, однако гипотеза о связи неэффективности препарата с наличием различных генотипов *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и *Q141K*; *rs2231142*) не подтвердилась.

Ключевые слова: подагра; колхицин; *ABCG2*; персонализированная медицина.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Чикина МН, Гусева ИА, Желябина ОВ, Кузьмина ЯИ. Эффективность колхицина у больных подагрой с различными миссенс-генетическими вариантами гена *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и *Q141K*; *rs2231142*). Современная ревматология. 2025;19(2):78–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-78-83

The efficacy of colchicine in patients with gout with different missense genetic variants of the *ABCG2* gene (*V12M*; *rs2231137* and *Q141K*; *rs2231142*)

Eliseev M.S., Chikina M.N., Guseva I.A., Zhelyabina O.V., Kuzmina Ya.I.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Genetic polymorphisms in *ABCG2* gene (*V12M*; *rs2231137* and *Q141K*; *rs2231142*) in patients with gout may determine the efficacy of colchicine for the prevention of arthritis attacks during the initiation of urate-lowering therapy. These data can be used in the development of a personalized approach for the treatment of patients with gout.

Objective: to evaluate the efficacy of colchicine in patients with gout with different missense genetic variants of the *ABCG2* gene (*V12M*; *rs2231137* and *Q141K*; *rs2231142*).

Material and methods. The study included 96 patients with gout who were randomized into the following groups: combined therapy with colchicine (Colchicine LIRKA) 0.5 mg/day and febuxostat 80 mg/day; colchicine (Colchicine LIRKA) 1.0 mg/day and febuxostat 80 mg/day; monotherapy with febuxostat 80 mg/day. The dosage adjustment of febuxostat and the assessment of the tolerability of the therapy were carried out in accordance with the Russian recommendations for the treatment of gout.

Genotyping of the *ABCG2* gene polymorphisms (*V12M*; *rs2231137* and *Q141K*; *rs2231142*) was performed in all patients. Patients were observed for 6 months; we compared the frequency of arthritis attacks and the intensity of pain according to the visual analogue scale (VAS) for different genotypes of the polymorphism 421C>A of the *ABCG2* gene (*rs2231142*) and for the polymorphism *V12M* of the *ABCG2* gene (*rs2231137*).

Results and discussion. 64% of patients had an CC genotype, 31% had the CA genotype and 5% had the AA genotype of polymorphism 421C>A of the ABCG2 gene (rs2231142). No significant differences in the frequency of arthritis flares (mean 0.3 ± 0.7 and 0.6 ± 1.0 ; $p=0.2$) and pain intensity during arthritis according to VAS (56.8 ± 17.2 and 57.3 ± 22.9 mm, respectively; $p=0.9$) were observed in carriers of the CC and CA/AA genotypes during the 6-month observation period. In the presence of the V12M polymorphism of the ABCG2 gene (rs2231137) 89% of patients had CC genotype and 11% had CT genotype. In carriers of the CC and CT genotypes, the frequency of arthritis flare-ups (median 0.4 ± 0.9 and 0.7 ± 0.8 ; $p=0.3$) and the intensity of pain according to VAS (56.8 ± 19.7 and 67.5 ± 18.5 mm, respectively, $p=0.3$) did not differ significantly.

Conclusion. Colchicine reduces the risk of arthritis flare-ups development. However, the hypothesis of a correlation between the inefficacy of the drug and the presence of different ABCG2 genotypes (V12M; rs2231137 and Q141K; rs2231142) was not confirmed.

Keywords: gout; colchicine; ABCG2; personalized medicine.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Chikina MN, Guseva IA, Zhelyabina OV, Kuzmina YaI. The efficacy of colchicine in patients with gout with different missense genetic variants of the ABCG2 gene (V12M; rs2231137 and Q141K; rs2231142). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):78–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-78-83

Подагра — хроническое аутовоспалительное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Повышенная концентрация моносодовой соли мочевой кислоты (МК) в сыворотке (ГУ) считается наиболее важным фактором риска развития подагры, которая проявляется периодическими приступами острого артрита. Длительная терапия, направленная на снижение уровня МК в сыворотке крови (уратснижающая терапия, УСТ), как правило, аллопуриномом или фебуксостатом, предотвращает образование новых и способствует растворению уже имеющихся кристаллов МУН, что приводит к прекращению обострений подагры и рассасыванию тофусов [2, 3].

Важно, что после назначения любого уратснижающего препарата, независимо от механизма его действия, в результате изменения уровня МК в сыворотке крови возрастает риск приступа артрита, при этом частота приступов в начале УСТ выше, чем до лечения [4].

Согласно рекомендациям экспертного комитета по подагре EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), одним из препаратов для профилактики приступов артрита является колхицин, который следует назначать в минимальных дозах [5].

Среди возможных механизмов профилактики приступов подагрического артрита при использовании колхицина рассматривают его влияние на некоторые факторы, связанные с геном ABCG2. Есть два распространенных ($\geq 1\%$) миссенс-генетических варианта гена ABCG2 (V12M; rs2231137 и Q141K; rs2231142) и один общий вариант (Q126X; rs72552713), специфичный для популяций Юго-Восточной Азии. Полиморфизм Q141K в ABCG2 не только приводит к ГУ из-за почечной перегрузки и недостаточной почечной экскреции, но и увеличивает риск развития острой подагры при наличии ГУ, раннем начале подагры, образовании тофусов и плохой реакции на лечение. Есть также свидетельства того, что дисфункция ABCG2 может способствовать нарушению функции почек у пациентов с хроническим заболеванием почек, усиливать системные воспалительные реакции и снижать клеточные аутофагические реакции на стресс. Это позволяет полагать, что восстановление функции ABCG2 может привести к нивелированию этих нарушений. Колхицин может устранять дефект переноса ABCG2 Q141K и восстанавливать функцию и экспрессию этого белка на поверхности клетки [6, 7]. Этот противовоспалительный

препарат ингибирует полимеризацию микротрубочек за счет связывания с тубулином. Помимо этого, колхицин ингибирует доставку ABCG2 к агрегатам по микротрубочкам [8]. Исходя из этого, можно предположить, что эффект колхицина (профилактика приступов артрита) у пациентов с подагрой может реализовываться как при наличии, так и при отсутствии связанных с развитием воспалительной реакции мутаций гена ABCG2. Однако подобные исследования не проводились.

Цель настоящей работы — оценить эффективность колхицина у больных подагрой с различными миссенс-генетическими вариантами гена ABCG2 (V12M; rs2231137 и Q141K; rs2231142).

Материал и методы. В открытое проспективное сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности длительного приема различных доз колхицина (0,5 мг и 1,0 мг/сут) было включено 96 пациентов с подагрой.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола 18–75 лет; диагноз подагры, соответствующий критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR 2015 г.; наличие показаний к назначению УСТ (как минимум одного препарата): ГУ и острые атаки артрита (≥ 2 за последний год), хронический артрит, тофусы, необходимость в УСТ по решению исследователей; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: острый приступ подагрического артрита; наличие хотя бы одного из противопоказаний к применению исследуемых препаратов (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению); отказ пациента исключить из рациона продукты, содержащие фурукумарины; тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации, СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²); повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 2 раза от верхней границы нормы; наличие любых соматических или психических заболеваний, препятствующих участию в исследовании; злоупотребление алкоголем и/или психотропными веществами; наличие в анамнезе любого злокачественного новообразования или лимфопролиферативного заболевания за последние 5 лет до включения в исследование; беременность, период лактации, планирование беременности или отказ от использования надежных методов контрацепции в течение 6 мес после начала исследования; терапия исследуемыми препаратами в течение 1 мес или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что дольше) до включения в исследование.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов с подагрой (n=96)
Table 1. Characteristics of patients with gout (n=96)

Показатель	Колхицин 0,5 мг/сут (n=32)	Колхицин 1 мг/сут (n=32)	Без противо- воспалительной терапии (n=32)
Общая характеристика			
Возраст, годы, M±SD	48,6±9,7	46,6±13,2	49,8±10,9
Пол:			
мужчины/женщины, n (%)	30 (94)/2 (6)	31 (97)/1 (3)	30 (94)/2 (6)
ИМТ, кг/м², M±SD	30,9±4,9	29,2±5,3	31,5±5,9
ИМТ >30 кг/м², n (%)	20 (63)	13 (40)	16 (50)
Лабораторные данные			
МК, мкмоль/л, M±SD	524,5±120,8	470,1±130,9	512,8±152,7
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	92,8±19,2	87,8±17,5	93,6±23,1
АСТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,5 [17,3; 28,3]	19,9 [16,4; 25,3]	19,9 [17,8; 34,3]
АЛТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,2 [18,8; 46,8]	27,4 [19; 38,7]	26,2 [17,7; 34,3]
КФК, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	98 [78,9; 132,4]	106 [65,3; 148,5]	115,9 [94,9; 176,3]
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,6±0,8	5,4±1,0	5,9±0,9
СКФ, мл/мин/1,73 м², M±SD	83,5±19,3	86,8±18,3	84,2±20,9
Клинические данные			
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [3; 10]	6,5 [3,5; 11,5]	9,5 [3,5; 13,5]
Наличие подкожных тофусов, n (%)	12 (38)	8 (25)	12 (38)
Сопутствующие заболевания			
СД, n (%)	1 (3)	0 (0)	4 (13)
АГ, n (%)	9 (28)	11 (34)	11 (34)
СКФ <60 мл/мин/1,73 м², n (%)	4 (11)	3 (16)	5 (16)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия.

В период скрининга осуществлялось клиническое и лабораторное обследование пациентов с последующей рандомизацией и назначением терапии. Контрольные визиты проходили через 2, 4 нед, 3 и 6 мес после начала терапии. Выполнялись общие анализы крови и мочи, определение уровня МК, АЛТ, АСТ, креатинина, креатинфосфокиназы (КФК), γ-глутамилтранспептидазы, общего билирубина, глюкозы, щелочной фосфатазы и СРБ, рассчитывалась СКФ (по формуле СКД-ЕРІ).

Методом фиксированной рандомизации пациенты были распределены в группы: колхицин (Колхицин ЛИРКА) 0,5 мг/сут и фебуксостат 80 мг/сут; колхицин (Колхицин ЛИРКА) 1,0 мг/сут и фебуксостат 80 мг/сут; фебуксостат 80 мг/сут.

Во время каждого визита врач-исследователь вносил в индивидуальную регистрационную карту данные о каждом пациенте.

Титрование дозы фебуксостата и оценка переносимости лечения проводились в соответствии с Российскими рекомендациями по лечению подагры [9].

Наличие артрита регистрировалось либо врачом в ходе визита, либо самим пациентом с помощью валидированного опросника для определения обострения у больных с установленным диагнозом подагры [10]. Приступ артрита диагностировался в случае наличия ≥3 критериев. Выраженность боли во время приступов артрита оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [11].

У всех пациентов при поступлении в клинику были взяты образцы венозной крови в пробирки с К2ЭДТА (4 мл), которые хранились в замороженном виде при -70 °С до момента выделения ДНК и проведения генотипирования полиморфизмов генов *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и

Q141K; *rs2231142*). ДНК выделяли из образцов крови с использованием коммерческих наборов «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» (ООО «ДНК-Технология»). Генотипирование выполнялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью оригинальных сиквенса-специфических праймеров и проб, меченных различными флуоресцентными метками (НПК «Синтол»), согласно инструкции фирмы-изготовителя наборов. Автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов проводились на отечественном инновационном детектирующем амплификаторе «ДТпрайм» (ООО «ДНК-Технология»).

Контролем для молекулярно-генетического исследования служили данные из 1000 GENOMES (1KGP) международного исследовательского проекта по созданию самого подробного каталога генетических вариантов человека, выполнявшегося с 2008 по 2015 г.

Сравнивались частота приступов артрита и интенсивность боли по ВАШ у больных подагрой с различными генотипами полиморфизма *421C>A* гена *ABCG2* (*rs2231142*) и полиморфизма *V12M* гена *ABCG2* (*rs2231137*), получавших колхицин в первые 6 мес УСТ.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных — медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й и 75-й перцентили]), средние значения со стандартным отклонением M±SD. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна–Уитни, по качественным — критерий χ² Пирсона. В случае сопоставления

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Распределение генотипов гена *ABCG2* (*rs2231142*) у пациентов, получавших колхицин, и в отсутствие такой терапии, n (%)Table 2. Distribution of *ABCG2* gene genotypes (*rs2231142*) in patients on- or off-colchicine therapy, n (%)

Генотип	Колхицин (n=59)	Без противовоспалительной терапии (n=30)	p
CC	38 (64)	17 (56)	0,3
CA	18 (31)	11 (37)	0,4
AA	3 (5)	2 (7)	0,6

Таблица 3. Влияние генотипов гена *ABCG2* (*rs2231142*) на частоту развития приступов артрита и их интенсивность у пациентов, получавших колхицин, M±SDTable 3. Effect of *ABCG2* gene genotypes (*rs2231142*) on the frequency and intensity of arthritis flares in patients receiving colchicine, M±SD

Показатель	Генотип CC (n=38)	Генотип CA/AA (n=21)	p
Число приступов:			
за первые 2 мес	0,2±0,6	0,4±0,6	0,3
с 3-го по 6-й месяц	0,1±0,3	0,2±0,5	0,3
за все время наблюдения	0,3±0,7	0,6±1,0	0,2
Интенсивность боли по ВАШ, мм:			
за первые 2 мес	53,8±17	51,8±24,6	0,8
3-го по 6-й месяц	54±16,3	64,6±13,3	0,2
за все время наблюдения	56,8±17,2	57,3±22,9	0,9

Таблица 4. Распределение генотипов гена *ABCG2* (*rs2231137*) у пациентов, получавших колхицин, и в отсутствие такой терапии, n (%)Table 4. Distribution of *ABCG2* gene genotypes (*rs2231137*) in patients on- or off-colchicine therapy, n (%)

Генотип	Колхицин (n=54)	Без противовоспалительной терапии (n=25)	p
CC	48 (89)	23 (92)	0,5
CT	6 (11)	2 (8)	0,5

Таблица 5. Влияние генотипов гена *ABCG2* (*rs2231137*) на частоту развития приступов артрита и их интенсивность у пациентов, получавших колхицин, M±SDTable 5. The effect of *ABCG2* gene genotypes (*rs2231137*) on the incidence of arthritis development and its intensity in patients receiving colchicine, M±SD

Показатель	Генотип CC (n=48)	Генотип CT (n=6)	p
Число приступов:			
за первые 2 мес	0,4±0,7	0,5±0,9	0,4
с 3-го по 6-й месяц	0,1±0,8	0,3±0,5	0,2
за все время наблюдения	0,4±0,9	0,7±0,8	0,3
Интенсивность боли по ВАШ, мм			
за первые 2 мес	51,5±20	65±25	0,3
с 3-го по 6-й месяц	57,3±16,2	64,8±14,7	0,4
за все время наблюдения	56,8±19,7	67,5±18,5	0,3

ABCG2 (*rs2231142*) в группах пациентов, принимавших колхицин (n=59) и не получавших противовоспалительной терапии (n=30; табл. 2), статистически значимых различий не выявлено (p>0,05 во всех случаях).

Далее было оценено влияние различных генотипов гена *ABCG2* (*rs2231142*) на частоту развития приступов артрита и их интенсивность у пациентов с генотипами CC (n=38) и CA/AA (n=21), принимавших колхицин (табл. 3). При анализе полученных результатов не установлено влияния определенного генотипа на частоту развития приступов артрита и их интенсивность (p>0,05 во всех случаях).

Взаимосвязь полиморфизма *V12M* гена *ABCG2* (*rs2231137*) с эффективностью колхицина. У 79 пациентов исходно было выполнено исследование полиморфизма *V12M* гена *ABCG2* (*rs2231137*). Распределение генотипов гена *ABCG2* (*rs2231137*) в группах пациентов, принимавших колхицин (n=54) и не получавших противовоспалительной терапии (n=25), представлено в табл. 4.

Было оценено влияние генотипов CC (n=48) и CT (n=6) гена *ABCG2* (*rs2231137*) на частоту развития приступов артрита и их интенсивность у пациентов, получавших колхицин (табл. 5). При этом не выявлено влияния определенного генотипа на частоту развития приступов артрита и их интенсивность (p>0,05 во всех случаях).

Обсуждение. В настоящее время отсутствует персонализированный подход к выбору противовоспалительного препарата для профилактики приступов артрита в первые месяцы УСТ, что могло бы являться залогом успешного лечения, в том числе ревматических заболеваний.

Колхицин – препарат первой линии терапии для профилактики приступов артрита, который наиболее часто используется с этой целью. Хотя колхицин максимально эффективен при длительном применении у паци-

зависимых групп использовали критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при p<0,05. Для отдельных параметров был проведен корреляционный анализ Спирмена.

Результаты. Характеристика пациентов с подагрой, включенных в исследование, приведена в табл. 1.

Взаимосвязь полиморфизма *421C>A* гена *ABCG2* (*rs2231142*) с эффективностью колхицина. У 89 пациентов исходно было выполнено исследование полиморфизма *421C>A* гена *ABCG2* (*rs2231142*). При изучении распределения генотипов гена

с подагрой, что подтвердили наши более ранние исследования [12, 13], тем не менее в части случаев приступы развивались даже на фоне его приема, при этом их частота в какой-то степени могла быть связана с неэффективностью УСТ. Еще одной причиной приступов, напротив, может быть назначение уже в начале лечения высоких доз уратснижающих препаратов, прямо коррелирующих с частотой рецидивов, что наглядно было подтверждено данными метаанализа, недавно представленного D. Maher и соавт. [14].

Но ни эти, ни другие подобные исследования не учитывали возможность влияния генетических факторов на эффективность колхицина. Кроме того, в нашей работе, независимо от проведения профилактической терапии колхицином, стартовая и максимальная дозы фебуксостата были такими же, как и в упомянутых выше работах (80 и 120 мг/сут соответственно).

В исследовании В. Zambo и соавт. [15] продемонстрировано воздействие колхицина на транспортную способность *ABCG2*. В частности, он повышал экспрессию *ABCG2*, что напрямую может влиять на подавление воспаления в тканях. О. Mozner и соавт. [16] установили, что *ABCG2* участвует в переносе эндобиотиков и ксенобиотиков, поэтому мутации этого белка, нарушающие процессы обработки и транспортировки, могут усиливать токсичность лекарственных средств.

Наша работа является первой, в которой изучалось влияние различных миссенс-генетических вариантов в гене *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и *Q141K*; *rs2231142*) у пациентов с подагрой на эффективность колхицина. Обе мутации могут быть важной составляющей прогрессирования ГУ в хроническую тофусную подагру [17], что, вероятно, снижает эффективность УСТ и колхицина. Однако в нашей работе в группах больных, принимавших колхицин и не получавших этот препарат, не

выявлено склонности к большей частоте образования тофусов, большему повышению уровня МК в сыворотке крови, а также большей частоте приступов при наличии рассматриваемых полиморфизмов *ABCG2*.

Наконец, нами было установлено, что распространенность полиморфизмов *ABCG2 rs2231137* и *rs2231142*, одного из основных генов, кодирующих метаболические пути и транспорт лекарственных средств, довольно высока, особенно *ABCG2 Q141K*; *rs2231142* (CA/AA — 31,5%), что почти в 3 раза превосходит соответствующие показатели в популяции белых испанцев (CA/AA — 11,9%) [18] и указывает на необходимость более детального изучения роли упомянутых выше полиморфизмов в развитии подагры и их влияния на эффективность терапии.

Заключение. Таким образом, в нашей работе продемонстрировано, что прием колхицина снижал риск развития приступов артрита. При этом гипотеза о связи неэффективности препарата с наличием различных генотипов *ABCG2* (*V12M*; *rs2231137* и *Q141K*; *rs2231142*) не подтвердилась, хотя частота выявления гетерозиготных/мутантных генотипов была достаточно высокой.

Поиск предикторов неэффективности колхицина остается важной задачей как при подагре, так и при сердечно-сосудистых заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004; 42(1):5-7. [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout — is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(1):5-7. (In Russ.)].
2. Masseoud D, Rott K, Liu-Bryan R, Agudelo C. Overview of hyperuricaemia and gout. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4117-24. doi: 10.2174/138161205774913318.
3. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet*. 2021 May 15;397(10287): 1843-1855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00569-9. Epub 2021 Mar 30.
4. Чикина МН. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6): 760-766. [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(6):760-766. (In Russ.)].
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
6. Cleophas MC, Joosten LA, Stamp LK, et al. *ABCG2* polymorphisms in gout: insights into disease susceptibility and treatment approaches. *Pharmgenomics Pers Med*. 2017 Apr 20;10:129-142. doi: 10.2147/PGPM.S105854. eCollection 2017.
7. Basseville A, Tamaki A, Ierano C, et al. Histone deacetylase inhibitors influence chemotherapy transport by modulating expression and trafficking of a common polymorphic variant of the *ABCG2* efflux transporter. *Cancer Res*. 2012 Jul 15;72(14):3642-51. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2008. Epub 2012 Apr 3.
8. To KK, Robey R, Zhan Z, et al. Upregulation of *ABCG2* by romidepsin via the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Mol Cancer Res*. 2011 Apr;9(4):516-27. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0270. Epub 2011 Feb 25.
9. Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации. Подагра. Москва; 2018. 34 с. [Association of Rheumatologists of Russia. Clinical recommendations. Gout. Moscow; 2018. 34 p.].
10. Gaffo AL, Dalbeth N, Saag KG, et al. Brief Report: Validation of a Definition of Flare in Patients With Established Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Mar;70(3):462-467. doi: 10.1002/art.40381. Epub 2018 Feb 6.
11. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974 Nov 9;2(7889):1127-31. doi: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8.
12. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Применение колхицина для профилактики острых приступов артрита у пациентов с подагрой при проведении уратснижающей терапии (результаты пилотного исследования). Современная ревматология. 2021;15(4):50-55. [Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. Colchicine for acute arthritis attacks prevention in patients with gout during uratelowering therapy (results of a pilot study). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):50-55. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-50-55.
13. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные). Современная ревматология. 2021;15(2):50-56. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs in uratelowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15(2):50-56. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-50-56.
14. Maher D, Reeve E, Hopkins A, et al. Comparative Risk of Gout Flares When Initiating or Escalating Various Urate-Lowering Therapy: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2024 Jun;76(6):871-881. doi: 10.1002/acr.25309. Epub 2024 Mar 14.
15. Zambo B, Bartos Z, Myzner O, et al. Clinically relevant mutations in the *ABCG2* transporter uncovered by genetic analysis linked to erythrocyte membrane protein expression. *Sci Rep*. 2018 May 10;8(1):7487. doi: 10.1038/s41598-018-25695-z.
16. Mozner O, Bartos Z, Zambo B, et al. Cellular Processing of the *ABCG2* Trans-

porter-Potential Effects on Gout and Drug Metabolism. *Cells*. 2019 Oct 8;8(10):1215. doi: 10.3390/cells8101215.

17. Tu HP, Ko AM, Chiang SL, et al. Joint effects of alcohol consumption and ABCG2

Q141K on chronic tophaceous gout risk.

J Rheumatol. 2014 Apr;41(4):749-58. doi:

10.3899/jrheum.130870. Epub 2014 Feb 15.

18. Bosy V, Herrero MJ, Buso E, et al. Genotype and allele frequencies of drug-metaboli-

zing enzymes and drug transporter genes affecting immunosuppressants in the Spanish white population. *Ther Drug Monit*. 2014 Apr;36(2):159-68. doi: 10.1097/FTD.0b013e3182a94e65.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

08.02.2025/22.03.2025/25.03.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка подходов к фенотипированию аутовоспалительных дегенеративных ревматических заболеваний на основе сравнительного изучения биохимических, иммунологических и генетических факторов, связанных с состоянием костной, хрящевой, мышечной и жировой тканей» № 125020501433-4.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The work was carried out as a part of the basic research project on topic “Development of approaches for phenotyping of autoinflammatory degenerative rheumatic diseases on the basis of comparative study of biochemical, immunological and genetic factors associated with bone, cartilage, muscle and adipose tissue condition” №125020501433-4.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>

Гусева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>

Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Кузьмина Я.И. <https://orcid.org/0009-0006-6138-9736>