

Микробиота как новый патогенетический фактор развития хронической гиперурикемии и подагры. Часть I: современное состояние проблемы

Елисеев М.С.¹, Харламова Е.Н.¹, Желябина О.В.¹, Лиля А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Микробиота кишечника имеет ключевое значение для метаболизма и иммунной регуляции, а дисбаланс в составе микроорганизмов может способствовать развитию различных заболеваний. Представлены современные данные о роли кишечной микробиоты в возникновении хронической гиперурикемии (ГУ) и подагры, что связано с влиянием микробиоты на синтез пурин-метаболизирующих ферментов и провоспалительных цитокинов. Показано, что микробиота кишечника играет важную роль в патофизиологии подагры и может служить новой мишенью терапии. В настоящее время микробный индекс подагры рассматривается в качестве потенциального метода ранней диагностики заболевания, возможно, уже на преклинической стадии. Микробиота кишечника может стать отправной точкой в изучении патогенеза ГУ и подагры. Это делает необходимым оценку патогенетической связи между отдельными специфическими микроорганизмами, микробиотой в целом и развитием нарушений обмена мочевой кислоты (МК), способствующих возникновению ГУ и трансформации ее в подагру. Предполагается, что данный подход позволит получить более полное представление об участии микробиоты кишечника в синтезе МК и ее внепочечной экскреции, а также о бактериях и бактериальных ферментах, которые могут использоваться в качестве пробиотического коадьюванта для лечения и профилактики подагры.

Ключевые слова: микробиота; подагра; гиперурикемия.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Харламова ЕН, Желябина ОВ, Лила АМ. Микробиота как новый патогенетический фактор развития хронической гиперурикемии и подагры. Часть I: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2022;16(5):7–12. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-7-12

Microbiota as a new pathogenetic factor in the development of chronic hyperuricemia and gout. Part I: the current state of the problem

Eliseev M.S.¹, Kharlamova E.N.¹, Zhelyabina O.V.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The gut microbiota plays a key role in metabolism and immune regulation, and imbalance in microbial composition can contribute to various diseases. We present up-to-date data on the role of the gut microbiota in the occurrence of chronic hyperuricemia (HU) and gout, which is associated with the influence of the microbiota on the synthesis of purine-metabolizing enzymes and pro-inflammatory cytokines. It has been shown that the gut microbiota plays an important role in the pathophysiology of gout and can serve as a new target for therapy. Currently, the microbial index of gout is considered as a potential method for early diagnosis of the disease, possibly already at the preclinical stage. The gut microbiota can be a starting point in the study of the pathogenesis of HU and gout. This makes it necessary to assess the pathogenetic relationship between individual specific microorganisms, the microbiota as a whole, and the development of uric acid (UA) metabolism disorders that contribute to the onset of HU and its transformation into gout. It is assumed that this approach will provide a more complete understanding of the gut microbiota participation in the synthesis of UA and its extrarenal excretion, as well as of bacteria and bacterial enzymes that can be used as a probiotic coadjuvant for the treatment and prevention of gout.

Keywords: microbiota; gout; hyperuricemia.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Kharlamova EN, Zhelyabina OV, Lila AM. Microbiota as a new pathogenetic factor in the development of chronic hyperuricemia and gout. Part I: the current state of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(5):7–12. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-7-12

Распространенность подагры растет во всем мире и достигает в развитых странах 1–6% [1]. Заболевание является следствием хронической гиперурикемии (ГУ), частота которой среди взрослого населения России составляет 16,7%, а у мужчин – 25,3% [1]. Основные факторы, ассоциирующиеся с подагрой и ГУ, – возраст, мужской пол, все компоненты метаболического синдрома, заболевания сердца и почек, прием диуретиков, алкоголь, питание с высоким содержанием пуринов [1, 2]. ГУ нередко встречается в молодом возрасте, в том числе у лиц без сопутствующих заболеваний. Так, при обследовании 2148 профессиональных спортсменов, средний возраст которых не превышал 25 лет, ГУ выявлена в 14,2% случаев, а среди лиц мужского пола – у каждого 5-го [3]. Активно изучаются генетические факторы, которые также могут способствовать развитию ГУ и подагры, однако их вклад не считается преобладающим [4]. Многие патогенетические механизмы, связанные как с эволюцией ГУ, так и с ее трансформацией в подагру до конца не выяснены, поиск потенциальных причин продолжается, в качестве одной из них рассматривается кишечная микробиота [5].

Фекальный микробиом – специфический биомаркер различных патологических состояний – признан диагностической и терапевтической мишенью при многих заболеваниях. Имеются данные о том, что дисбиоз кишечника связан с развитием метаболических, нервных, воспалительных и иммунных заболеваний, в том числе ревматических: ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилита (АС), псориазического артрита [6–9].

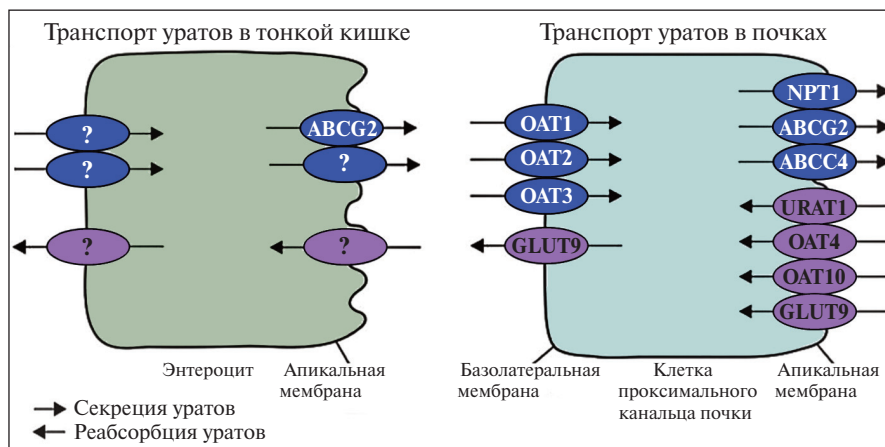
Недавние исследования показали, что в кишечнике у пациентов с подагрой резко уменьшено микробное разнообразие [10–12]. При этом предложенная модель диагностики подагры, основанная на характерных метагеномных отличиях кишечной микробиоты, продемонстрировала лучшую чувствительность, чем оценка уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови [11]. Комплексное метагеномное изучение микробной сигнатуры выявило большую схожесть микробиома кишечника при подагре и аутоиммунных болезнях (АС, РА), чем при метаболических заболеваниях (ожирение, сахарный диабет 2-го типа) [10], хотя сама подагра, как известно, ассоциируется с высокой частотой обменных нарушений. При этом механизмы, лежащие в основе связи между метаболизмом пуринов, клиническими проявлениями подагры и кишечным микробиомом, сложны и пока детально не изучены.

Механизмы выведения МК

Уровень уратов в крови поддерживается балансом между продукцией и выведением МК [13]. Почки участвуют в регуляции содержания уратов в плазме с помощью трансэпителиальных транспортных систем, которые способствуют как их реабсорбции, так и секреции [14]. Основными транспортерами, задействованными в реабсорбции МК в проксимальных канальцах почек, являются URAT1 и GLUT9, в экскреции – ABCG2 [15, 16].

Полвека назад было установлено, что около трети МК метаболизируется и выводится при участии кишечника [17]. Роль кишечной флоры была доказана с помощью определения степени разложения внутривенно вводимой меченой МК (14C-2-МК) у здоровых лиц до и после кишечного бактериостаза, вызванного однократным воздействием антибактериальных препаратов (фталилсульфатазол, стрептомицин и неомицин) [17]. На фоне кишечного бактериостаза МК постоянно присутствовала в кале (т. е. она не расщеплялась и выводилась в неизменном виде), тогда как до бактериостаза этого не наблюдалось. В общей сложности в течение 5 дней с калом было выделено 26,6% расчетного объема введенной 14C-2-МК.

Недавно было установлено, что, помимо URAT1 и GLUT9, в экскреции МК участвуют и другие гены-переносчики, включая АТФ-связывающий транспортер подсемейства G (ABCG2) [14–16]. ABCG2 расположен на апикальной мембране клеток и, в отличие от URAT1 и GLUT9, способствует секреции уратов в просвет почечных канальцев. Поскольку ABCG2 опосредует экскрецию почечных уратов, сделано предположение, что дисфункция этой молекулы может ее уменьшить. Однако К. Ichida и соавт. [18] доказали обратное: при дисфункции ABCG2 происходило увеличение экскреции МК почками, что объяснялось экспрессией ABCG2 в кишечнике (см. рисунок) [19].



Трансмембранные переносчики уратов в клетках тонкой кишки и проксимальных канальцах почек
 Transmembrane transporters of urates in the cells of the small intestine and proximal tubules of the kidneys

Ассоциация микробиоты с обменом МК

При секреции МК в кишечник она подвергается воздействию большой популяции бактерий, таких как *Escherichia coli* (*E. coli*) [20], *Clostridium* [21] *Lactobacillus*, *Proteus* [22, 23], которые используют МК в качестве метаболического субстрата. *E. coli* – бактерии рода *Proteus* – выделяют фермент ксантин-дегидрогеназу, катализирующий окисление ксантина в гипоксантин и далее в МК [20, 22]. *Lactobacillus*, напротив, могут снижать всасывание пуринов в кишечнике, предотвращая увеличение сывороточного уровня МК [22]. Кроме того, они обладают способностью синтезировать ферменты, метаболизирующие МК (уриказу, аллантаиназу), и последовательно разлагать ее до 5-гидроксиизоурата, аллантаина, аллантаата, вплоть до метаболически безопасного конечного

продукта — мочевины [23]. Таким образом, микробиота кишечника играет разнонаправленную роль в обмене МК: с одной стороны, она стимулирует ее катаболизм и уменьшает всасывание пуринов и МК в кишечнике, а с другой — участвует в ее продукции.

Особенности кишечной микробиоты при подагре

Кишечному тракту принадлежит важная роль в уратном обмене, в том числе при подагре, благодаря характерным особенностям микробиоты у таких пациентов [11]. При сравнении больных подагрой и здоровых лиц, а также лиц с бессимптомной ГУ было обнаружено, что кишечная среда, обогащенная МК, формирует различия в составе микробиоты, связанные с ее избытком [24]. Можно предположить, что ГУ влияет на кишечную среду, вызывая изменения в качественном и количественном составе микробиоты, что, в свою очередь, может воздействовать на уратный обмен [25].

При подагре происходит общее истощение микробного разнообразия кишечника и одновременно обогащение условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) [10–12]. По сравнению со здоровыми людьми наблюдается увеличение численности таких УПМ, как *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*. При этом избыток некоторых кишечных бактерий (*Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroidaceae* и *Bacteroidales*) у лиц с ГУ или подагрой положительно коррелирует с сывороточным уровнем МК [11]. Вместе с тем снижена популяция ряда бактерий: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Faecalibacterium prausnitzii* [11]. Было продемонстрировано, что микробиота кишечника при подагре имеет отчетливую микробную сигнатуру по сравнению со здоровыми лицами и эти отличия принципиально важны. Оказалось, что при подагре отмечается дефицит *Lactobacillus* [11] и переизбыток *E. coli* [20]. Таким образом, благодаря кишечной микробиоте у больных подагрой значительное количество пурина расщепляется до МК, которая не может далее распадаться до мочевины в силу дефицита соответствующих бактерий.

Y. Chu и соавт. [10] провели метагеномный анализ микробиома кишечника, исследовав 307 образцов фекалий у 86 здоровых мужчин и 102 пациентов с острой подагрой. При подагре микробиота была истощена, что проявлялось более низким разнообразием микробных генов по сравнению с таковым у здоровых лиц. Отмечалось увеличение численности *Bacteroidetes* и *Fusobacteria* и снижение представленности *Proteobacteria*. Также была выявлена обратная связь между уровнем МК и распространенностью *Enterobacteriaceae* и *Klebsiella*. При подагре по сравнению с контролем обнаружено обеднение кишечной микрофлоры за счет нескольких видов бактерий (*Roseburia spp.*, *Coprococcus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*), продуцирующих бутират, обладающий противовоспалительным эффектом. Кроме того, у здоровых лиц микробиота была обогащена *Enterobacteriaceae*, в том числе *Klebsiella*, *Enterobacter* и *Citrobacter*, которые снижают уровень МК, что предположительно способствует уменьшению ее накопления.

Роль метаболитов кишечной микробиоты при подагре и ГУ

Нарушение кишечной микробиоты вызывает изменчивость состава метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (ЖК), триметиламин и аминокислоты [26]. Комбинированный анализ микробиома и метаболома, вы-

полненный T. Shao и соавт. [12], показал, что при подагре наблюдается одновременное нарушение состава кишечной микробиоты и ее метаболитов. Было выявлено, что изменения состава метаболитов могут приводить к нарушению метаболизма пуринов, снижению экскреции МК и воспалительным реакциям, которые проявляются повышением уровней глюкозы, ацетата, сукцината, некоторых аминокислот и снижением концентрации α -кетопропаноата, фенилаланина, валина и цитруллина. По мнению исследователей, это может быть одной из причин, связывающих подагру с иными обменными нарушениями [12]. Так, ацетат, сукцинат и глюкоза, участвуя в энергетическом метаболизме, могут обеспечивать энергией эпителиальные клетки кишечника, способствуя экскреции МК посредством ABCG2 [12, 27], а избыток глицина и дефицит аспартата — приводить к биосинтезу пуриновых нуклеозидов [28], вызывая нарушение метаболизма пуринов. Истощение синтеза фенилаланина у больных подагрой вызывает повышение уровня МК, так как эта аминокислота является ингибитором URAT1 [29]. При подагре обнаружена высокая экспрессия генов, отвечающих за метаболизм фруктозы, маннозы и биосинтез липида А, и, наоборот, низкая экспрессия генов, участвующих в деградации уратов и выработке короткоцепочечных ЖК [10]. Наличие *Enterobacteriaceae* положительно коррелировало с метаболизмом аминокислот, снижением уровня бензоата, подвижностью клеток (сборка жгутиков и хемотаксис) и отрицательно — с содержанием МК и СРБ сыворотки. Определена положительная связь между *Firmicutes* и *Bacteroidetes* и метаболизмом углеводов, энергетическим обменом и биосинтезом липидов А [10].

Влияние микробиоты на развитие воспаления при подагре

Подагра — метаболическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением, опосредованным наличием кристаллов уратов [30], мишенями которого являются не только суставы, но и почки [31] и сердечно-сосудистая система [32]. Вероятность выявления кристаллов уратов в желудочно-кишечном тракте весьма высока, вплоть до формирования тофусов [33]. Было продемонстрировано [10], что метагеном кишечника при подагре по таксономической структуре, включавшей анализ 40 видов бактерий, был наиболее схож с таковым при АС, а по микробным функциям — с таковым при РА и АС. Эти данные свидетельствуют о том, что дисбиоз при подагре, вероятно, более соответствует дисбиозу при аутоиммунных заболеваниях, чем при метаболических. Это позволяет предполагать, что кишечная микробиота может оказывать общее влияние на иммунные процессы.

Микробиота рассматривается в качестве фактора, способствующего восстановлению кишечного барьера и уменьшению воспаления, поскольку некоторые штаммы могут непосредственно влиять на оба процесса. В свою очередь, высокий уровень ГУ может изменить оптимальную физиологическую среду для кишечной микробиоты. Это приводит к подавлению роста некоторых микроорганизмов и нарушению состава микрофлоры, а также к повышению проницаемости кишечной стенки, что вызывает бактериальную транслокацию и метаболическую эндотоксемию. Дисбиоз облегчает миграцию в кровоток бактерий или бактериальных продуктов, в частности липополисахаридов (ЛПС), являющихся компонентами клеточной стенки грамотрицательных бактерий [34], высокий сывороточный уровень которых провоцирует хроническое воспаление. Попадание ЛПС в кровоток влечет

за собой каскад провоспалительных реакций, особенно в белой жировой ткани. ЛПС, подобно кристаллам уратов, оказывают стимулирующее действие на мембранный толл-подобный рецептор 4 (TLR4), активация которого приводит к синтезу воспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 1 β [35]. Весь этот процесс образует порочный круг: высокий уровень ЛПС в крови сопровождается повышенной активностью ксантиндегидрогеназы, опосредуя развитие ГУ [10]. Избыток видов *Bacteroides* и *Prevotella* при подагре может способствовать изменению биосинтеза липида А, компонента ЛПС, и в совокупности негативно влиять на иммунитет и толерантность к эндотоксинам [10].

Ацетат, активно генерируемый кишечными бактериями при потреблении животных жиров, связан с развитием МС [36] и необходим для сборки NLRP3-инфламماسомы и синтеза ИЛ1 β [37]. Промежуточный продукт цикла трикарбоновой кислоты — сукцинат — участвует в передаче сигналов врожденного иммунитета, стимулирует экспрессию индуцированного гипоксией фактора 1 α , приводя к гиперпродукции ИЛ1 β [38]. А высокая концентрация аланина при подагре [12] регулирует экспрессию ИЛ6, ИЛ8 и фактора некроза опухоли α [39].

Активация под действием кристаллов уратов NLRP3-инфламماسомы — ключевой механизм развития воспаления при подагре, связанный с синтезом провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ18) в макрофагах [40]. Однако для высвобождения активного ИЛ1 β необходим дополнительный стимул, который могут обеспечить насыщенные длинноцепочечные свободные ЖК, способствующие транскрипции про-ИЛ1 β . Напротив, короткоцепочечные ЖК оказывают противовоспалительное действие, ингибируя гистоновые деацетилазы [41]. Бутират относится к основным короткоцепочечным ЖК, продуцируемым кишечной микробиотой путем ферментации пищевых волокон. Он действует как мощный ингибитор деацетилазы гистонов, подавляя транскрипцию и высвобождение ИЛ1 β в макрофагах здоровых лиц [42]. При этом продуцирующие короткоцепочечные ЖК виды, такие как *Roseburia spp.*, *Coprococcus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, и гены, кодирующие ключевые ферменты в производстве ЖК, представлены в достаточном количестве у здоровых лиц, в то время как у больных подагрой наблюдается их дефицит [10, 43, 44]. Снижение выработки бутиратов при подагре объясняет уменьшение биосинтеза масляной кислоты [43], защитные свойства которой заключаются в обеспечении питания слизистой оболочки кишечника, содействии росту и восстановлению кишечных ворсинок, повышении кишечного иммунитета, поддержании роста полезных и ингибировании патогенных бактерий [45].

Интересно, что состав микробиоты может меняться непосредственно при остром приступе подагры [46]. У одних и тех же пациентов во время и после острого приступа артрита (в среднем через 65 дней) были проанализированы образцы кала и сыворотки крови для оценки различий в микробиоте кишечника и наличии короткоцепочечных ЖК. После разрешения приступа по сравнению с острым состоянием наблюдалось увеличение численности семейства бактерий, производящих короткоцепочечные ЖК (*Prevotella*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia*), и уменьшение количества «провоспалительных» *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae*, в том числе *Shigella*). Концентрация в крови ацетата, одной из ко-

роткоцепочечных ЖК, связанных с развитием метаболических нарушений и ожирения [36] и способствующих разрешению воспалительного ответа на кристаллы моноурата натрия путем индукции апоптоза нейтрофилов [47], существенно возросла после разрешения артрита [46].

Различия в составе микробиоты при бессимптомной ГУ и подагре

Предполагалось, что пациенты с бессимптомной ГУ и подагрой имеют сопоставимый состав микробиоты. Между тем в некоторых работах [24] показано, что при подагре кишечная микробиота была менее разнообразной, чем при бессимптомной ГУ. Микробиота у пациентов с бессимптомной ГУ характеризовалась более высоким содержанием *Firmicutes* по сравнению с *Bacteroidetes* и более низкой представленностью *Prevotella* по сравнению с *Bacteroides*, помимо этого, у них была значительно снижена доля *Bacteroidetes* и повышена продукция *Firmicutes*. Таким образом, если учитывать стадию течения подагры [48], то изменения микробиоты, ее деградация, вероятно, происходят параллельно прогрессированию заболевания [24]. Было предположено, что соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidaceae* может использоваться в качестве индекса здоровья кишечного микробиома при ГУ: нарушенный микробиом из-за доминирующего увеличения «патогенов» (штамм-доминантного типа) с неравновесием флоры может быть триггером острого приступа артрита, тогда как обилие «пробионтов» может защитить от трансформации в подагру.

В совокупности результаты перечисленных исследований свидетельствуют о том, что микробиота кишечника у пациентов с бессимптомной ГУ обладает противовоспалительными свойствами и участвует в метаболизме МК, оказывая благоприятный эффект, весьма широкого спектра. Например, некоторые пробиотические штаммы *Lactobacillus* могут не только снижать уровень МК в сыворотке крови, но и предотвращать изменения в почках и артериальную гипертензию, вызванные ГУ [49, 50]. *Lactobacillus paracasei*, подавляя активацию NLRP3, стимулируют макрофаги, которые взаимодействуют с иммунными клетками кишечника, увеличивают продукцию противовоспалительных цитокинов, включая ИЛ10 [51]. Последний сдерживает активность каспазы 1 и синтез ИЛ1 β [51, 52]. Учитывая, что стимуляция воспаления путем усиления выработки NLRP3 — основной механизм развития острого приступа подагрического артрита [30, 53], молочнокислые бактерии могут снижать риск возникновения подагры благодаря ингибированию активации инфламماسом.

Закключение

Микробиота кишечника играет существенную роль в патофизиологии подагры и может служить новой мишенью терапии. Кроме того, микробный индекс подагры рассматривается в качестве потенциально полезного метода ранней диагностики заболевания, возможно, уже на преклинической стадии. Для понимания патогенетической связи между отдельными специфическими микроорганизмами, микробиотой в целом и развитием подагры необходимы дальнейшие исследования роли микробиоты кишечника в синтезе МК и ее внепочечной экскреции, а также бактерий и бактериальных ферментов, которые могут использоваться в качестве пробиотического коадъюванта для лечения и профилактики данного заболевания.

1. Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ и др. Гиперурикемия и ее корреляты в Российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(2):153-9. [Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2014;10(2):153-9. (In Russ.)].
2. Барскова ВГ, Елисеев МС, Денисов ИС и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):15-8. [Barskova VG, Eliseev MS, Denisov IS, et al. The rate of metabolic syndrome and comorbidities in patients with gout: data of a multicenter trial. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(6):15-8. (In Russ.)].
3. Елисеев МС, Выходец ИТ, Круглова ИВ и др. Распространенность гиперурикемии у профессиональных спортсменов и ее роль в генезе различных патологических состояний и обменных нарушений. Современная ревматология. 2018;12(3):82-8. [Eliseev MS, Vykhodets IT, Kruglova IV, et al. Prevalence of hyperuricemia in professional athletes and its role in the genesis of various pathological conditions and metabolic disturbances. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):82-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-82-88.
4. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2039-52. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00346-9.
5. Mendez-Salazar EO, Martinez-Nava GA. Uric acid extrarenal excretion: the gut microbiome as an evident yet understated factor in gout development. *Rheumatol Int*. 2022 Mar; 42(3):403-12. doi: 10.1007/s00296-021-05007-x.
6. Salem F, Kindt N, Marchesi JR, et al. Gut microbiome in chronic rheumatic and inflammatory bowel diseases: Similarities and differences. *United European Gastroenterol J*. 2019 Oct;7(8):1008-32. doi: 10.1177/2050640619867555. Epub 2019 Aug 1.
7. Yin J, Sternes PR, Wang M, et al. Shotgun metagenomics reveals an enrichment of potentially cross-reactive bacterial epitopes in ankylosing spondylitis patients, as well as the effects of TNFi therapy upon microbiome composition. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):132-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215763. Epub 2019 Oct 29.
8. Zhang X, Zhang D, Jiaet H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015 Aug;21(8):895-905. doi: 10.1038/nm.3914.
9. Scher JU, Ubeda C, Artachoet A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jan; 67(1):128-39. doi: 10.1002/art.38892.
10. Chu Y, Sun S, Huang Y, et al. Metagenomic analysis revealed the potential role of gut microbiome in gout. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2021 Aug 9;7(1):66. doi: 10.1038/s41522-021-00235-2.
11. Guo Z, Zhang J, Wang Z, et al. Intestinal microbiota distinguish gout patients from healthy humans. *Sci Rep*. 2016 Feb 8;6:20602. doi: 10.1038/srep20602.
12. Shao T, Shao L, Li H, et al. Combined signature of the fecal microbiome and metabolome in patients with gout. *Front Microbiol*. 2017 Feb 21;8:268. doi: 10.3389/fmicb.2017.00268. eCollection 2017.
13. de Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: Causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr*. 2012 Apr 4; 4:12. doi: 10.1186/1758-5996-4-12.
14. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, et al. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)*. 2005 Apr;20:125-33. doi: 10.1152/physiol.00039.2004.
15. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. 2002. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002 May 23;417(6887):447-52. doi: 10.1038/nature742.
16. Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jun 23;106(25):10338-42. doi: 10.1073/pnas.0901249106. Epub 2009 Jun 8.
17. Sorensen LB. Role of the intestinal tract in the elimination of uric acid. *Arthritis Rheum*. 1965 Oct;8(5):694-706. doi: 10.1002/art.1780080429.
18. Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun*. 2012 Apr 3;3:764. doi: 10.1038/ncomms1756.
19. Dalbeth N, Gosling A, Gaffo A, et al. Gout. *Lancet*. 2021 May 15;397(10287):1843-1855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00569-9. Epub 2021 Mar 30.
20. Crane JK. 2013. Role of host xanthine oxidase in infection due to enteropathogenic and Shiga toxigenic Escherichia coli. *Gut Microbes*. Sep-Oct 2013;4(5):388-91. doi: 10.4161/gmic.25584.
21. Karlsson JL, Barker HA. Tracer experiments on the mechanism of uric acid decomposition and acetic acid synthesis by Clostridium-acidi-urici. *J Biol Chem*. 1949 Apr;178(2):891-902.
22. Roxon JJ, Ryan AJ, Wright SE. Reduction of tartrate by a proteus species isolated from rats. *Food Cosmet Toxicol*. 1966 Aug;4(4):419-26. doi: 10.1016/s0015-6264(66)80583-7.
23. Hsieh CY, Lin HJ, Chen CH, et al. Chronic kidney disease and stroke. *Lancet Neurol*. 2014 Nov;13(11):1071. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70199-1.
24. Kim HW, Yoon EJ, Jeong SH, et al. Distinct Gut Microbiota in Patients with Asymptomatic Hyperuricemia: A Potential Protector against Gout Development. *Yonsei Med J*. 2022 Mar;63(3):241-51. doi: 10.3349/ymj.2022.63.3.241.
25. Wang J, Chen Y, Zhong H, et al. The gut microbiota as a target to control hyperuricemia pathogenesis: Potential mechanisms and therapeutic strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(14):3979-89. doi: 10.1080/10408398.2021.1874287. Epub 2021 Jan 22.
26. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013 Aug 2;341(6145):569-73. doi: 10.1126/science.1241165. Epub 2013 Jul 4.
27. Hosomi A, Nakanishi T, Fujita T, et al. Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2. *PLoS One*. 2012;7(2):e30456. doi: 10.1371/journal.pone.0030456. Epub 2012 Feb 10.
28. Patel D, Menon D, Bernfield E, et al. Aspartate rescues S-phase arrest caused by suppression of glutamine utilization in KRas-driven cancer cells. *J Biol Chem*. 2016 Apr 22; 291(17):9322-9. doi: 10.1074/jbc.M115.710145. Epub 2016 Feb 26.
29. Tan P, Hyndman D, Miner J. SAT0521 lelinurad, an inhibitor of the Uric acid transporter URAT1 and a potential therapy for gout, requires URAT1 phenylalanine 365 for high affinity inhibition. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(Suppl 2):780.
30. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1):60-77. (In Russ.)].
31. Елисеев МС. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии. Современная ревматология. 2018;12(1):60-5. [Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):60-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-60-65
32. Singh JA. When gout goes to the heart: does gout equal a cardiovascular disease risk factor? *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr; 74(4):631-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206432.
33. Насонова ВА, Захарова ММ, Барскова ВГ и др. Выявление кристаллов моноурата натрия в биоптатах слизистой оболочки желудка у больных подагрой. Терапевтический архив. 2004;79(6):47-51. [Nasonova VA, Zakharova MM, Barskova VG, et al. Detection of sodium monourate crystals

- in biopsies of gastric mucosa in gout patients. *Terapevticheskie arkhiv*. 2004;79(6):47-51. (In Russ.).
34. Xu D, Lv Q, Wang X, et al. Hyperuricemia is associated with impaired intestinal permeability in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019 Oct 1;317(4):G484-G492. doi: 10.1152/ajpgi.00151.2019. Epub 2019 Aug 1.
35. Vaure C, Liu Y. A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. *Front Immunol*. 2014 Jul 10;5:316. doi: 10.3389/fimmu.2014.00316. eCollection 2014.
36. Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β cell axis promoting metabolic syndrome. *Nature*. 2016 Jun 9;534(7606):213-7. doi: 10.1038/nature18309.
37. Vieira AT, Macia L, Galvaot I, et al. A role for gut microbiota and the metabolite-sensing receptor GPR43 in a murine model of gout. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jun;67(6):1646-56. doi: 10.1002/art.39107.
38. Tannahill, GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*. 2013 Apr 11;496(7444):238-42. doi: 10.1038/nature11986.
39. Raspe C, Czeslick E, Weimann A, et al. Glutamine and alanine-induced differential expression of intracellular IL-6, IL-8, and TNF- α in LPS-stimulated monocytes in human whole blood. *Cytokine*. 2013 Apr;62(1):52-7. doi: 10.1016/j.cyto.2013.02.020.
40. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006 Mar 9;440(7081):237-41. doi: 10.1038/nature04516.
41. Kilgore M, Miller CA, Fass DM, et al. Inhibitors of class I histone deacetylases reverse contextual memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Mar;35(4):870-80. doi: 10.1038/npp.2009.197. Epub 2009 Dec 9.
42. Cleophas MC, Crisan TO, Lemmers H, et al. Suppression of monosodium urate crystal-induced cytokine production by butyrate is mediated by the inhibition of class I histone deacetylases. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):593-600. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206258. Epub 2015 Jan 14.
43. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1635-8. doi: 10.1126/science.1110591. Epub 2005 Apr 14.
44. Tamanai-Shacoori Z, Smida I, Bousarghin L, et al. Roseburia spp.: a marker of health? *Future Microbiol*. 2017 Feb;12:157-70. doi: 10.2217/fmb-2016-0130.
45. Li G, Yao W, Jiang H. Short-chain fatty acids enhance adipocyte differentiation in the stromal vascular fraction of porcine adipose tissue. *J Nutr*. 2014 Dec;144(12):1887-95. doi: 10.3945/jn.114.198531. Epub 2014 Oct 15.
46. Park HK, Lee SJ. Treatment of gouty arthritis is associated with restoring the gut microbiota and promoting the production of short-chain fatty acids. *Arthritis Res Ther*. 2022 Feb 19;24(1):51. doi: 10.1186/s13075-022-02742-9.
47. Kebir DEL, Filep JG. Role of neutrophil apoptosis in the resolution of inflammation. *ScientificWorldJournal*. 2010 Sep 1;10:1731-48. doi: 10.1100/tsw.2010.169.
48. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Sep 26;5(1):69. doi: 10.1038/s41572-019-0115-y.
49. Kuo YW, Hsieh SH, Chen JF, et al. Lactobacillus reuteri TSR332 and Lactobacillus fermentum TSF331 stabilize serum uric acid levels and prevent hyperuricemia in rats. *PeerJ*. 2021 May 3;9:e11209. doi: 10.7717/peerj.11209. eCollection 2021.
50. Wang H, Mei L, Deng Y, et al. Lactobacillus brevis DM9218 ameliorates fructose-induced hyperuricemia through inosine degradation and manipulation of intestinal dysbiosis. *Nutrition*. 2019 Jun;62:63-73. doi: 10.1016/j.nut.2018.11.018. Epub 2018 Nov 26.
51. Yamazaki T, Ohshio K, Sugamata M, Morita Y. Lactic acid bacterium, Lactobacillus paracasei KW3110, suppresses inflammatory stress-induced caspase-1 activation by promoting interleukin-10 production in mouse and human immune cells. *PLoS One*. 2020 Aug 17;15:e0237754. doi: 10.1371/journal.pone.0237754. eCollection 2020.
52. Suzuki H, Yamazaki T, Ohshio K, et al. A specific strain of lactic acid bacteria, lactobacillus paracasei, inhibits inflammasome activation in vitro and prevents inflammation-related disorders. *J Immunol*. 2020 Aug 1;205(3):811-21. doi: 10.4049/jimmunol.1900657.
53. Joosten LA, Netea MG, Mylona E, et al. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Nov;62(11):3237-48. doi: 10.1002/art.27667

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.07.2022/9.09.2022/12.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментального исследования «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и мультиморбидностью (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)», номер темы: FURS-2022-004/ 1021051403074-2396.

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 investigation has been conducted within fundamental scientific topic "Development of an interdisciplinary personalized model of care for patients with autoinflammatory degenerative diseases (osteoarthritis, osteoporosis, sarcopenia, gout, pyrophosphate arthropathy) and multimorbidity (obesity, cardiovascular diseases)" №FURS-2022-004 / 1021051403074-2396.

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>

Харламова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>

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

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>