

Микробиота как новый патогенетический фактор развития хронической гиперурикемии и подагры. Часть 2: терапия подагры и кишечная микробиота

Елисеев М.С.¹, Харламова Е.Н.¹, Желябина О.В.¹, Ли́ла 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

В статье представлены современные данные о влиянии лекарственных препаратов для лечения подагры на состав и функцию микробиоты кишечника. Обсуждаются потенциальные возможности применения для профилактики и комплексной терапии подагры пре- и пробиотиков, терапевтический эффект которых может быть связан с их воздействием на синтез и кишечную экскрецию мочевой кислоты, а также с противовоспалительными свойствами. Подчеркивается необходимость дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: микробиота; подагра; гиперурикемия; пробиотики; пребиотики; фебуксостат; аллопуринол.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Харламова ЕН, Желябина ОВ, Ли́ла АМ. Микробиота как новый патогенетический фактор развития хронической гиперурикемии и подагры. Часть 2: терапия подагры и кишечная микробиота. Современная ревматология. 2022;16(6): 7–11. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-7-11

Microbiota as a new pathogenetic factor in the development of chronic hyperuricemia and gout. Part 2: gout therapy and the gut microbiota

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, Ministry of Health of Russia, Moscow

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

The article presents current data on the effect of drugs for the treatment of gout on the composition and function of the intestinal microbiota. The potential possibilities of pre- and probiotics use for the prevention and complex therapy of gout are discussed, therapeutic effect may be associated with their impact on the uric acid synthesis and intestinal excretion, as well as with anti-inflammatory properties. The need for further research in this area is emphasized.

Keywords: microbiota; gout; hyperuricemia; probiotics; prebiotics; febuxostat; allopurinol.

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 2: gout therapy and the gut microbiota. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6): 7–11. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-7-11

Основой лечения подагры является постоянная базисная уратснижающая терапия (УСТ), включающая применение ингибиторов ксантиноксидазы — КО (аллопуринола или фебуксостата), реже — урикозуриков (пробенецида, бензбромарона, лезинурада) и направленная на поддержание целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови, что далеко не всегда возможно [1]. Уратснижающий эффект ингибиторов КО оценивается по их непосредственному влиянию на синтез МК, а урикозуриков — на ее почечную экскрецию. Внепочечный путь выведения МК у больных подагрой, получающих УСТ, не рассматривается. Тем не менее бактериальный уриколиз имеет место [2, 3], что делает актуальным поиск методов практического использования кишечной экскреции

МК при лечении подагры, прежде всего путем коррекции микробиоты, а также изучение механизмов воздействия УСТ на ее состояние.

Кишечник человека является «домом» для огромного количества микробов, называемых кишечной микробиотой, которые влияют на многочисленные функции хозяина [4–6], поэтому изучение микробиома стало неотъемлемой частью современной медицины [7].

Выведение из организма уратов зависит от баланса между величиной их секреции через почечные каналы (65–75%), экскреции и метаболизма в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ, 25–35%). [8]. Микробиота кишечника пациентов с подагрой, в отличие от микробиоты здоровых людей, ха-

рактируется снижением микробного разнообразия кишечника и измененным составом [9]. Микробиота кишечника непосредственно участвует в метаболизме пуринов и МК. Так, в процесс метаболизма пуринов вовлечена ксантиндегидрогеназа (КДГ), секретирующаяся группой бактерий *Escherichia coli* [10, 11]. Кишечная флора больных подагрой отличается от таковой здоровых людей дисбиозом, который обусловлен преобладанием *Bacteroides caccae* и *Bacteroides xylanisolvens* и связан с повышением уровня микробной КДГ и снижением содержания микробной аллантаиназы [2]. Напротив, различные бактерии, колонизирующие толстую кишку, используют МК в качестве метаболического субстрата. Лактобактерии и *Pseudomonas* способствуют диссоциации пуринов на аллантаин, аллантаиназу и мочевину [12]. Синтезируемая многими бактериями кишечника уриказы катализирует превращение МК в ее растворимые формы и является важным микробным ферментом, который можно использовать для профилактики и лечения подагры и гиперурикемии (ГУ) [13]. Предполагается, что среда с высоким содержанием МК может привести к увеличению количества бактерий с высокой экспрессией уриказы посредством регуляции по принципу обратной связи. Однако влияние УСТ на микробиоту кишечника только начинает изучаться и в настоящее время есть лишь единичные исследования, посвященные данной проблеме.

L. Suxian и соавт. [14] показали различия в исходном составе микробиоты кишечника у пациентов с подагрой до и после терапии фебуксостатом, в том числе по сравнению с контрольной группой. В этом исследовании проводили секвенирование рибосомальной РНК 16S в образцах кала здоровых людей (группа контроля, n=26), пациентов с подагрой, не получавших лечения (n=38), и пациентов с подагрой, которым назначали фебуксостат в течение 3 мес (n=38). Для метагеномного секвенирования и анализа данных ДНК были взяты образцы фекалий 10 из 26 здоровых лиц (контроль), 18 из 38 нелеченых больных подагрой и 18 из 38 больных подагрой, получавших фебуксостат. Группа «без лечения» состояла из пациентов, у которых впервые была диагностирована подагра и которые ранее не использовали УСТ, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, средства традиционной китайской медицины (ТКМ) или любые другие лекарства, назначаемые при подагре. После первоначальной оценки и сбора образцов фекалий этим пациентам назначали фебуксостат. Кишечная флора в этой группе имела значительные отличия от флоры в группе контроля, которые проявлялись в снижении биоразнообразия микробиоты, но эти отличия были частично скорректированы после курса терапии фебуксостатом. Кроме того, не выявлено существенной разницы между группой контроля и группой, получавшей терапию, что указывает на возможную связь между лечением, снижающим уровень МК, и восстановлением нарушенной микробиоты. Между тремя группами наблюдались значительные различия в структуре бактериального сообщества на уровне типов бактерий. Содержание *Actinobacteria* в группах, не получавших и получавших терапию фебуксостатом, было значительно ниже, чем в контроле. *Firmicutes* и *Bacteroidetes* были преобладающими типами во всех трех группах, однако содержание *Firmicutes* в группе «без лечения» было выше, чем в контроле и у больных, получавших фебуксостат. Содержание *Millisia* оказалось более высоким в контроле, *Faecalibacterium* –

в группе «без лечения» и *Clostridium* – в группе фебуксостата. Содержание *Fusobacteria* при подагре на фоне лечения было значительно выше, чем без лечения. Следует отметить, что метаболизм пуринов в группе «без лечения» был значительно менее активным, чем в группе контроля. Интересно, что не было существенной разницы в метаболизме пуринов между здоровыми лицами контрольной группы и пациентами, которым проводилась терапия (p=0,09). В контроле выявлен более высокий потенциал деградации МК, чем у пациентов с подагрой, и основной вклад вносили *Enterobacteriaceae spp.* Содержание микробной КДГ, которая может превращать пуринов в МК, было значительно выше у пациентов с подагрой, в то время как уровень аллантаиназы был снижен, что в совокупности могло способствовать сохранению ГУ и прогрессированию подагры. Таким образом, увеличение количества функциональных генов кишечных микробов, связанных с метаболизмом МК, в группе, получавшей лечение, может быть одной из причин снижения уровня МК, помимо прямого действия фебуксостата. Следовательно, подагру можно предотвратить или контролировать, в том числе путем восстановления дисбиоза кишечника с помощью соответствующих вмешательств.

Y. Chu и соавт. [15] также показали, что 24-недельный прием уратснижающих и противовоспалительных препаратов может частично восстанавливать кишечную микробиоту. После сбора образцов кала во время исходного визита, пациентов с подагрой лечили противовоспалительными (бензбромарон, аллопуринол, фебуксостат) и противовоспалительными (колхицин, цефекоксид, эторикоксид, бетаметазон, вольтарен) препаратами, а образцы кала собирали через 2 нед (n=70), 4 нед (n=40) и 24 нед (n=9) после начала терапии. Все участники заполняли опросник, характеризовавший частоту употребления различных продуктов. При этом не было выявлено существенных различий в пищевых привычках, включая употребление алкоголя, пробиотиков, пребиотиков и полную приверженность растительной диете. Число микробных генов и индекс Шеннона на протяжении периода лечения существенно не изменялись. Однако образцы, полученные после 24 нед лечения, отличались от остальных и по составу приближались к образцам здоровых лиц группы контроля. Учитывая, что несопоставимый размер выборки в разных периодах мог повлиять на результаты, для завершающего этапа работы были отобраны 5 пациентов с подагрой, у которых образцы кала были изучены во всех четырех точках исследования. У этих пациентов через 24 нед после начала терапии уменьшилось содержание 22 видов бактерий, в том числе 9 видов, уровень которых исходно был повышен, и возросло содержание 8 видов, в том числе 2 с изначально сниженным уровнем, по сравнению со здоровыми лицами.

Y. Yu и соавт. [16] оценивали влияние аллопуринола и бензбромарона на микробиоту пациентов с подагрой. Для изучения изменений микробиома кишечника у самцов крыс с ГУ использовалось секвенирование Illumina MiSeq. Как аллопуринол, так и бензбромарон вызывали увеличение содержания родов *Bifidobacterium* и *Collinsella* и снижение уровня родов *Adlercreutzia* и *Anaerostipes*. Кроме того, были выявлены уникальные изменения микробиоты: количество таких микроорганизмов, как *Bilophila*, *Morganella* и *Desulfovibrio*, снижалось после лечения аллопуринолом, а прием бензбромарона сопровождался подавлением активности *Butyrivibrio* и *Ru-*

minococcus и повышением уровня *Proteus*. Было показано, что в микробиоте кишечника самцов крыс с ГУ аллопуринол устранял нарушение метаболизма нуклеотидов, а бензбромарон восстанавливал нарушенный метаболизм липидов. Эти результаты позволили сделать вывод, что изменения микробиоты кишечника при лечении ГУ аллопуринолом и бензбромароном потенциально можно рассматривать в качестве одного из показателей эффективности медикаментозной терапии.

Считается, что, помимо собственно УСТ, одним из путей решения проблемы ГУ и подагры является использование пре-, про- и синбиотиков, учитывая их положительное влияние на цитокиновый профиль, иммунную систему и уровень урикемии [17].

В.Е. Kondratiuk и соавт. [18] оценили у больных подагрой влияние 3-месячной УСТ с добавлением синбиотиков на фекальную микробиоту и цитокиновый профиль. Было обследовано 130 мужчин (средний возраст — 55,5±9,4 года). Основная группа (n=68) принимала аллопуринол в дозе 300 мг/сут и дополнительно синбиотик, содержащий лиофилизированные бактерии: *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium spp.* (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*), инулин — 150,0 мг в одной твердой капсуле. Группа сравнения (n=62) получала монотерапию аллопуринолом 300 мг/сут. Оценку эффективности терапии проводили по изменению уровней МК, цитокинов, СРБ в сыворотке крови и состоянию микробиоты кала. У пациентов основной группы наблюдалась стабилизация показателей микробиоты кишечника, что позволяло вдвое чаще, чем в группе сравнения (соответственно в 40,3 и 21% случаев; $p < 0,0001$), достигать целевого уровня МК (<360 мкмоль/л). Добавление синбиотика к аллопуринолу, кроме большего снижения уровня МК в крови, ассоциировалось с уменьшением по сравнению с группой контроля сывороточных уровней СРБ и провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10 и фактора некроза опухоли α ($p < 0,001$ для всех перечисленных параметров).

Пробиотики, штаммы живых микроорганизмов, в основном молочнокислых и бифидобактерий, показали хорошую противовоспалительную эффективность и гипоурикемические свойства и в более ранних экспериментальных исследованиях на мышинных моделях подагры и ГУ [13, 19, 20]. Предполагается, что пробиотики связываются с соединениями, необходимыми для синтеза МК или, особенно содержащие лактобациллы, приводят к деградации промежуточных форм пуринов (инозитол и гуанозин) [17, 21, 22]. Например, в ходе экспериментального исследования на крысах с использованием генно-инженерных технологий был разработан пробиотик, содержащий ген уреазы с включением ДН5-клеток *Escherichia coli* (клетки кишечной палочки, созданные для достижения максимальной эффективности трансформации), приводящий к снижению уровня урикемии [23].

Пробиотики, неперевариваемые пищевые волокна, избирательно стимулируют рост и активность определенных групп бактерий путем синтеза полезных метаболитов [24]. Известно, что пробиотические компоненты улучшают работу иммунной системы, влияя на цитокиновый профиль [25], а некоторые из них, например инулин, обладают уникальным свойством ингибировать активность КО, тем самым снижая уровень МК. Кроме того, инулин уменьшает уровень общего холестерина и нормализует показатели углеводного обмена [26],

корректируя метаболические нарушения, непосредственно связанные с ГУ и подагрой [27].

В целом полезные свойства пребиотиков обусловлены оптимизацией барьерной функции кишечника и улучшением работы иммунной системы, уменьшением содержания видов *Clostridium*, являющихся патогенными субпопуляциями, усилением роста симбиотической флоры (лакто- и бифидобактерий) и продукции короткоцепочечных жирных кислот (ЖК) [28], что может быть еще одним механизмом уратснижающего и противовоспалительного эффекта.

Помимо общих закономерностей, определяющих особенности кишечной микробиоты при подагре, решающее значение, возможно, имеют различия отдельных родов. В частности, истощение у пациентов с подагрой лакто- и бифидобактерий [12], выполняющих множество физиологических функций (участие в биологическом барьере, повышение иммунитета, улучшение функции ЖКТ, замедление биологического старения) и оказывающих противовоспалительное и антиоксидантное действие как у здоровых людей, так и у пациентов с метаболическим синдромом [29], — реальная мишень для коррекции. Обогащенные пробиотиками диеты могут поддерживать баланс микробиоты кишечника и увеличивать количество бифидобактерий и лактобактерий, что приводит к снижению активности КДГ в крови и, как следствие, уровня уратов. По данным А.Т. Vieira и соавт. [20], пероральное введение пробиотического штамма *Bifidobacterium longum* 5 (1A, BL) уменьшало интенсивность воспалительной реакции в экспериментальной модели подагры у мышей, что проявлялось снижением гиперноцицепции, накопления нейтрофилов в полости сустава, активности миелопероксидазы в периартикулярной ткани, интраартикулярным ингибированием продукции ИЛ1 β .

Отдельные данные свидетельствуют о том, что пробиотические добавки могут успешно предотвращать и накопление в организме МК [13, 30]. У мышей с ГУ гидролизаты морского огурца снижали уровень МК в крови путем устранения дисфункции кишечной микробиоты за счет увеличения количества полезных бактерий (*Lactobacillus*) и продуцентов короткоцепочечных ЖК (*Clostridiales*) и уменьшения содержания условно-патогенных *Porphyromonadaceae* и *Bacteroides* [31].

Использование про- и пребиотиков началось в далеком прошлом, и сегодня одним из потенциальных источников создания новых лекарственных препаратов является ТКМ. Z.Q. Liu и соавт. [32] показали, что травы, применяемые в ТКМ, действуют как пребиотики, увеличивая содержание в кишечной флоре *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroidetes* и *Prevotella*, снижая уровень *Proteus* и соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*. Модификация кишечной флоры приводила к дальнейшим изменениям в составе ее метаболитов, включая короткоцепочечные ЖК и липополисахариды, которые подавляют воспалительный сигнальный путь TLR4/NF- κ B, активируют гены *GLUT9* и *URAT1*, снижают экспрессию и ингибируют активность КО. В мышинной модели подагрического артрита отвар сямья, классический рецепт ТКМ, значительно уменьшал численность связанного с хроническим воспалением рода *Prevotella* [14].

Таким образом, представленные данные позволяют рассматривать УСТ при подагре и ГУ с новых позиций, когда одной из возможных точек приложения такой терапии может стать кишечная микробиота. И если о рациональном при-

менении про- и пребиотиков пока можно говорить как о ближайшей перспективе, то назначение препаратов, обладающих мощным уратснижающим действием и одновременно благоприятным влиянием на состояние микробиоты, является отражением реальной практики. Важно, что среди весьма узкого перечня доступных уратснижающих препаратов есть лекарственные средства отечественного производства, не уступающие зарубежным аналогам. К таким препаратам относится Подагрель (фебуксостат), показавший в рамках перекрестного исследования на здоровых добровольцах полную биоэквивалентность оригинальному фебуксостату при сопоставимой минимальной частоте нежелательных явлений [33].

В отличие от других препаратов фебуксостата, зарегистрированных в Российской Федерации, Подагрель выпускается в капсульной форме. Именно капсульная форма по сравнению таблетированной имеет ряд существенных преимуществ, к которым относятся: содержание меньшего количества вспомогательных веществ, более быстрое нарастание концентрации препарата в крови, меньший размер и легкость

при проглатывании, отсутствие неприятного вкуса и более привлекательный цвет и, как результат, более четкое соблюдение пациентом режима лечения. Кроме того, капсульная форма характеризуется простотой производственного процесса, что сводит к минимуму возможные ошибки при выпуске препарата, меньшей подверженностью воздействию внешних неблагоприятных факторов при производстве и хранении и, соответственно, меньшими финансовыми затратами, что делает современную терапию подагры доступной для большего числа пациентов [34].

Режим дозирования капсульной (Подагрель) и таблетированной форм фебуксостата не различается: начальная доза — 1 капсула 80 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи; если же сывороточный уровень МК по-прежнему превышает 357 мкмоль/л, через 2 нед доза препарата может быть увеличена до 1 капсулы 120 мг 1 раз в сутки. Такая схема полностью соответствует действующим национальным рекомендациям по лечению подагры и подтвердила свою эффективность при использовании в реальной клинической практике [35].

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). Современная ревматология. 2020;14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103
2. Karkman A, Lehtimäki J, Ruokolainen L. The ecology of human microbiota: dynamics and diversity in health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Jul;1399(1):78-92. doi: 10.1111/nyas.13326. Epub 2017 Mar 20.
3. O Sheridan P, Martin JC, Lawley TD, et al. Polysaccharide utilization loci and nutritional specialization in a dominant group of butyrate-producing human colonic Firmicutes. *Microb Genom*. 2016 Feb 9;2(2):e000043. doi: 10.1099/mgen.0.000043. eCollection 2016 Feb.
4. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012 Jun 8;336(6086):1262-7. doi: 10.1126/science.1223813. Epub 2012 Jun 6.
5. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 2011 Jul;94(1):58-65. doi: 10.3945/ajcn.110.010132. Epub 2011 May 4.
6. Gordon JI, Dewey KG, Mills DA, Medzhitov RM. The human gut microbiota and undernutrition. *Sci Transl Med*. 2012 Jun 6;4(137):137ps12. doi: 10.1126/scitranslmed.3004347.
7. Kashyap PC, Chia N, Nelson H, et al. Microbiome at the Frontier of Personalized Medicine. *Mayo Clin Proc*. 2017 Dec;92(12):1855-64. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.10.004.
8. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 15;213:8-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109. Epub 2015 Aug 14.
9. Lin S, Zhang T, Zhu L, et al. Characteristic dysbiosis in gout and the impact of a uric acid-lowering treatment, febuxostat on the gut microbiota. *J Genet Genomics*. 2021 Sep 20;48(9):781-91. doi: 10.1016/j.jgg.2021.06.009. Epub 2021 Jul 9.
10. Crane JK, Naeher TM, Broome JE, Boedeker EC. Role of host xanthine oxidase in infection due to enteropathogenic and Shiga-toxinigenic *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 2013 Apr;81(4):1129-39. doi: 10.1128/IAI.01124-12. Epub 2013 Jan 22.
11. Sathisha KR, Khanum SA, Chandra JN, et al. Synthesis and xanthine oxidase inhibitory activity of 7-methyl-2-(phenoxyethyl)-5H-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one derivatives. *Bioorg Med Chem*. 2011 Jan 1;19(1):211-20. doi: 10.1016/j.bmc.2010.11.034. Epub 2010 Nov 18.
12. 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.
13. Chen RJ, Chen MH, Chen YL, et al. Evaluating the urate-lowering effects of different microbial fermented extracts in hyperuricemic models accompanied with a safety study. *J Food Drug Anal*. 2017 Jul;25(3):597-606. doi: 10.1016/j.jfda.2016.07.003. Epub 2016 Aug 3.
14. Suxian L, Zhang T, Zhu L, et al. Characteristic dysbiosis in gout and the impact of a uric acid-lowering treatment, febuxostat on the gut microbiota. *J Genet Genomics*. 2021 Sep 20;48(9):781-91. doi: 10.1016/j.jgg.2021.06.009. Epub 2021 Jul 9.
15. 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.
16. Yu Y, Liu Q, Li H, et al. Alterations of the Gut Microbiome Associated With the Treatment of Hyperuricaemia in Male Rats. *Front Microbiol*. 2018 Sep 19;9:2233. doi: 10.3389/fmicb.2018.02233. eCollection 2018.
17. Yamanaka H, Taniguchi A, Tsuboi H, et al. Hypouricaemic effects of yoghurt containing *Lactobacillus gasseri* PA-3 in patients with hyperuricaemia and/or gout: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mod Rheumatol*. 2019 Jan;29(1):146-50. doi: 10.1080/14397595.2018.1442183. Epub 2018 Mar 9.
18. Kondratiuk VE, Tarasenko OM, Karmazina OM, Taranchuk VV. Impact of the Synbiotics and Urate-Lowering Therapy on Gut Microbiota and Cytokine Profile in Patients with Chronic Gouty Arthritis. *J Med Life*. 2020 Oct-Dec;13(4):490-8. doi: 10.25122/jml-2020-0065.
19. Cleophas MC, Crisan TO, Joosten LA. Factors modulating the inflammatory response in acute gouty arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Mar;29(2):163-70. doi: 10.1097/BOR.0000000000000366.
20. Vieira AT, Galvro I, Amaral FA, et al. Oral treatment with *Bifidobacterium longum* 51A reduced inflammation in a murine experimental model of gout. *Benef Microbes*. 2015;6(6):799-806. doi: 10.3920/BM2015.0015. Epub 2015 Aug 31.
21. Li M, Yang D, Mei L, et al. Screening and characterization of purine nucleoside degrading lactic acid bacteria isolated from Chinese sauerkraut and evaluation of the serum uric acid lowering effect in hyperuricemic rats.

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

- PLoS One*. 2014 Sep 3;9(9):e105577. doi: 10.1371/journal.pone.0105577. eCollection 2014.
22. Yang D, Yu X, Wu Y, et al. Enhancing flora balance in the gastrointestinal tract of mice by lactic acid bacteria from Chinese sourdough and enzyme activities indicative of metabolism of protein, fat, and carbohydrate by the flora. *J Dairy Sci*. 2016 Oct;99(10):7809-20. doi: 10.3168/jds.2016-11467. Epub 2016 Jul 21.
23. Chang WC. Dietary intake and the risk of hyperuricemia, gout and chronic kidney disease in elderly Taiwanese men. *Aging Male*. 2011 Sep;14(3):195-202. doi: 10.3109/13685538.2010.512372. Epub 2010 Sep 20.
24. Pereira FC, Berry D. Microbial nutrient niches in the gut. *Environ Microbiol*. 2017 Apr;19(4):1366-78. doi: 10.1111/1462-2920.13659. Epub 2017 Feb 3.
25. Watzl B, Girrbaich S, Roller M. Inulin, oligofructose and immunomodulation. *Br J Nutr*. 2005 Apr;93 Suppl 1:S49-55. doi: 10.1079/bjn20041357.
26. Lin Z, Zhang B, Liu X, et al. Effects of chicory inulin on serum metabolites of uric acid, lipids, glucose, and abdominal fat deposition in quails induced by purine-rich diets. *J Med Food*. 2014 Nov;17(11):1214-21. doi: 10.1089/jmf.2013.2991. Epub 2014 Oct 14.
27. Елисеев МС, Новикова АМ. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):120-28. [Eliseev MS, Novikova AM. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate-reducing therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(5):120-28. (In Russ.)].
28. Venuto C, Butler M, Ashley ED, Brown J. Alternative therapies for *Clostridium difficile* infections. *Pharmacotherapy*. 2010 Dec;30(12):1266-78. doi: 10.1592/phco.30.12.1266.
29. Bernini LJ, Simao ANC, de Souza CHB, et al. Effect of bifidobacterium lactis HN019 on inflammatory markers and oxidative stress in subjects with and without the metabolic syndrome. *Br J Nutr*. 2018 Sep;120(6):645-52. doi: 10.1017/S0007114518001861. Epub 2018 Jul 30.
30. Garcia-Arroyo FE, Gonzaga G, Munoz-Jimenez I, et al. Probiotic supplements prevented oxonic acid-induced hyperuricemia and renal damage. *PLoS One*. 2018 Aug 24;13(8):e0202901. doi: 10.1371/journal.pone.0202901. eCollection 2018.
31. Wan H, Han J, Tang S, et al. Comparisons of protective effects between two sea cucumber hydrolysates against diet induced hyperuricemia and renal inflammation in mice. *Food Funct*. 2020 Jan 29;11(1):1074-86. doi: 10.1039/c9fo02425e.
32. Liu ZQ, Sun X, Liu ZB, et al. Phytochemicals in traditional Chinese medicine can treat gout by regulating intestinal flora through inactivating NLRP3 and inhibiting XOD activity. *J Pharm Pharmacol*. 2022 Jul 15;74(7):919-29. doi: 10.1093/jpp/rgac024.
33. Елисеев МС, Желябина ОВ. Рациональное использование рекомендаций по применению уратснижающей терапии: клинические примеры. *Современная ревматология*. 2022;16(3):85-90. [Eliseev MS, Zhelyabina OV. Rational use of recommendations for urate-lowering therapy: clinical examples. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):85-90. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-85-90
34. Cole G. Evaluating development and production costs: tablets versus capsules. *Pharmaceutical technology Europe*. 1998;5:17-26.
35. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103.

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)", topic number: 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>