

Систематический обзор молекулярных механизмов регуляции метаболизма мочевой кислоты в кишечнике человека

Коньшко Н.А.¹, Коньшко Г.С.²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск

¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

В обзоре представлены современные данные о прямых и опосредованных патогенетических взаимосвязях метаболизма пуриновых соединений с биохимическими процессами в клетках пищеварительной системы. Проведен комплексный анализ доступных современных публикаций за период с 2000 по 2022 г. в базах Scopus, PubMed, eLIBRARY, Google Scholar. Гипотеза, которая связывает патогенез гиперурикемии с «перегрузкой почек», предполагает, что заболевание может развиваться вследствие нарушения почечной экскреции при недостаточной элиминации мочевой кислоты (МК) через кишечник. Часть транспортных систем МК активно работает в гепато- и энтероцитах, что определяет ее образование и клиренс. Белки-переносчики МК подразделяют на две категории: транспортеры реабсорбции уратов и транспортеры экскреции уратов, их экспрессия регулируется факторами транскрипции, гормонами и метаболитами кишечной микрофлоры. Влияние микробиоты кишечника на метаболизм МК связано с ее участием в пуриновом обмене, разложении и элиминации МК с метаболитами кишечной флоры и подавлением подагрического воспаления и оценивается как новый терапевтический потенциал при подагре и гиперурикемии, позволяющий избежать повреждения почек и уrolитиаза.

Ключевые слова: мочевая кислота; белки-переносчики; гиперурикемия; подагра; микробиом; кишечник.

Контакты: Наталья Александровна Коньшко; Nkonyshko@yandex.ru

Для ссылки: Систематический обзор молекулярных механизмов регуляции метаболизма мочевой кислоты в кишечнике человека. Коньшко НА, Коньшко ГС. Современная ревматология. 2023;17(5):118–122. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-118-122

Molecular mechanisms regulating uric acid metabolism in the human intestine, systematic literature review

Konyshko N.A.¹, Konyshko G.S.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ²Smolensk State Medical University, Smolensk

¹8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²28, Krupskaya Street, Smolensk 214019, Russia

This review presents recent data on direct and indirect pathogenetic relationships between metabolism of purine compounds and biochemical processes in cells of the digestive system. A comprehensive analysis of available modern publications for the period from 2000 to 2022 in the Scopus, PubMed, eLIBRARY, and Google Scholar databases was performed. The hypothesis linking the pathogenesis of hyperuricemia to “renal overload” suggests that the disease may develop due to impaired renal excretion with insufficient excretion of uric acid (UA) via the intestine. Some of the UA transport systems work actively in hepatocytes and enterocytes, which determines their formation and excretion. UA transporter proteins are divided into two categories: urate reabsorption transporters and urate excretion transporters; their expression is regulated by transcription factors, hormones, and metabolites of the intestinal microflora. The influence of intestinal microbiota on UA metabolism is associated with its involvement in purine metabolism, degradation and excretion of UA together with metabolites of intestinal flora, and suppression of gout inflammation, and is evaluated as a new therapeutic potential for gout and hyperuricemia to prevent renal damage and urolithiasis.

Keywords: uric acid; transporter proteins; hyperuricemia; gout; microbiome; gut.

Contact: Natalya Aleksandrovna Konyshko; nkonyshko@yandex.ru

For reference: Konyshko NA, Konyshko GS. Molecular mechanisms regulating uric acid metabolism in the human intestine, systematic literature review. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):118–122. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-118-122

Участие желудочно-кишечного тракта в пуриновом обмене

Мочевая кислота (МК) — конечный продукт катаболизма пуриносодержащих соединений. Концентрация МК поддерживается в динамическом балансе при участии почек и

органов желудочно-кишечного тракта (тонкого кишечника и печени) [1].

В норме у человека экскретируется около 1,5 г МК в сутки. В физиологических условиях две трети МК выводятся из организма почками, одна треть — через кишечник и не-

значительная часть — с желчью [2]. В последние годы приобрела популярность гипотеза «перегрузки почек», предполагающая, что гиперурикемия может развиваться вследствие нарушения почечной экскреции при недостаточной экскреции МК через кишечник. Как самый большой орган последний обладает значительным потенциалом для выведения МК и снижения нагрузки на почки [3].

Самые распространенные и клинически значимые расстройства синтеза и распада пуриновых нуклеотидов — хроническая гиперурикемия (ХГУ) и подагра. ХГУ страдает 11,7–35,1% взрослого населения, ее распространенность в последние десятилетия непрерывно увеличивается и повышается с возрастом. Заболеваемость подагрой в общей популяции варьируется от 0,13 до 10%. Под ХГУ понимают увеличение сывороточного уровня МК >6,0 мг/дл (360 мкмоль/л), независимо от половой принадлежности, возникающее вследствие избыточного синтеза и недостаточной экскреции МК. Подагра — хроническое заболевание, которое развивается в результате взаимодействия молекулярно-генетических факторов и внешних условий. Повышение содержания уратов в сыворотке крови (гиперурикемия) и отложение кристаллов урата натрия в органах и тканях запускают каскад воспалительных и фибротических процессов в слизистой оболочке, в гладкомышечных, паренхиматозных и эндотелиальных клетках, в том числе органов желудочно-кишечного тракта [4].

Транспорт МК в кишечнике

Установлено, что 25–60% общего содержания МК в сыворотке определяют белки-переносчики транспортеры МК, которые делятся на две категории [5]: 1) транспортеры реабсорбции уратов, включая транспортер анионов уратов 1 (URAT1), транспортер органических анионов (OAT) 4, транспортер глюкозы 9 (GLUT9), и 2) транспортеры экскреции уратов, среди которых OAT1, OAT3, транспортер уратов (UAT), белок множественной лекарственной устойчивости 4 (MRP4/ABCC4), ABCG2, натрий-зависимый фосфатный транспортный белок.

Часть транспортных систем МК активно работает в клетках органов желудочно-кишечного тракта, что определяет ее образование в печени и энтеральный клиренс [6].

Переносчики ABCG2 и SLC2A9 эпителиальных клеток кишечника участвуют в транспорте МК из сыворотки крови в просвет кишечника [7]. Ген *ABCG2* семейства G экспрессируется в клетках опухолевых линий печени, желудка, тонкого, толстого кишечника и молочной железы (белок резистентности к раку молочной железы BCRP). Ген *ABCG2* находится в локусе MIM138900 на 4q22 хромосоме и кодирует транспортер, связывающий МК [8]. *ABCG2* содержит один трансмембранный домен и один АТФ-связывающий домен. Ген, кодирующий белок ABCG2, расположен в участке восприимчивости к подагре хромосомы 4q и экспрессируется на апикальной мембране клеток кишечника, печени и почек [9]. Переносчик ABCG2 в норме обеспечивает экскрецию значительного количества МК через кишечник [10]. Ее концентрация в сыворотке крови повышена в популяции мышей с заблокированным геном *ABCG2* при гиперурикемии, индуцированной ингибитором уриказы оксонатом калия [11]. При этом скорость выведения МК через кишечник значительно снижается, а ее почечная экскреция компенсаторно увеличивается, что подтверждает важную роль ABCG2 в патогенезе гиперурикемии [12].

Экспрессия ABCG2 регулируется различными факторами транскрипции и гормонами [13]. Toll-подобный рецептор 4 и содержащие пуриновый домен инфламмосомы и фосфатидилинозитол 3-киназа протеинкиназа B (PI3K/Akt) регулируют экспрессию ABCG2 через белок PDZK1 на комплексах NT29 и Saco2 клеточных мембран [14]. Мутация гена ABCG2 оказывает наибольшее влияние на уровень экспрессии соответствующего белка-транспортера, интенсивность транспорта и концентрацию МК в сыворотке. Q141K и Q126K — это два варианта ABCG2, которые ассоциированы с гиперурикемией. Вариант Q141K вызывает снижение экскреции МК на 54% и почти полную потерю транспортной функции ABCG2 [15].

Мембранные комплексы гепатоцитов регулируют синтез и транспорт МК в кровоток. Полноразмерная версия гена *SLC2A9-L* экспрессируется на базолатеральной мембране гепатоцитов и энтероцитов, на которой образуются и транспортируются ураты. Деактивация гена *SLC2A9* приводит к развитию тяжелой гиперурикемии. Транспортер SLC2A9 представляет собой переносчик МК, который участвует в ее реабсорбции [16]. Ген *SLC2A9* находится в хромосоме 4p человека и кодирует переносчик глюкозы GLUT9, который экспрессируется в печени, почках, тонком кишечнике и хондроцитах. В многочисленных исследованиях показано, что экспрессия SLC2A9 имеет сильную корреляцию с уровнем МК. Генетические вариации локуса *SLC2A9* многообразны, тесно коррелируют с подагрой следующие из них: rs4447863, rs737267, rs13129697, rs6449213, rs1014290, rs6449213, rs737267 и rs16890979. Мутация *SLC2A9* может быть основным фактором развития подагры [17].

SLC2A9 наиболее активно экспрессируется на верхней и базолатеральной мембранах эпителиальных клеток тощей и подвздошной кишок, что опосредует выведение МК через кишечник. В популяции мышей с заблокированным в клетках кишечника геном *SLC2A9* повышен уровень уратов в сыворотке крови. У мышей при отсутствии гена *SLC2A9* выявлены компоненты метаболического синдрома (гиперурикемия, артериальная гипертензия, гипергликемия, гиперлипидемия) [18].

Экспрессия рецептора нуклеарного фактора HNF4a может усиливать экспрессию SLC2A9 [19]. Рецептор PPAR γ является регулируемым лигандом фактором транскрипции, который участвует в процессах метаболизма, воспаления и онкогенеза. Активация PPAR γ может индуцировать экспрессию SLC2A9 в подвздошной и тощей кишках. Однако специфический механизм регуляции SLC2A9 в кишечной экскреции МК нуждается в дальнейшем изучении [20].

В кишечнике выявлены и другие переносчики МК. Экспрессия гена *SLC16A9* ассоциирована с концентрацией МК в сыворотке крови человека. Распространенная мутация rs2242206 в этом гене увеличивает риск гиперурикемии в условиях активации почечной экскреции, что позволяет предположить участие *SLC16A9* в кишечном пути выведения МК [21].

Белок SLC17A4 присутствует на апикальной мембране эпителиальных клеток тонкой кишки и транспортирует различные органические анионы, включая урат [22, 23].

Взаимодействие кишечной микрофлоры с переносчиками МК

Кишечная микрофлора оказывает регулирующее влияние на экспрессию переносчиков МК. Ансерин, производное карнозина, проявляет антигиперурикемический эффект, который взаимосвязан с увеличением количества клостридий и лактобацилл в кишечнике. Важно отметить, что ансерин-

опосредованная регуляция транспортеров МК ABCG2, URAT1 и GLUT9 зависит от кишечной флоры [24]. Экспрессия ABCG2 в кишечнике была значительно снижена при введении экстракта листьев гинкго билоба, что коррелировало с уменьшением популяций протеобактерий и деферрибактерий. Прямое влияние экстракта листьев гинкго билоба на экспрессию ABCG2 показано не было. Только обработка лизатами кала мышей, получавших препарат, значительно подавляла экспрессию ABCG2, что свидетельствует о роли кишечной флоры в регуляции экспрессии ABCG2 [25].

Кишечная микрофлора не только играет важную роль в иммунном гомеостазе кишечника, но и может регулировать транспорт МК посредством метаболитов. Исследования *in vitro*, на животных и крупномасштабные метагеномные исследования общегеномных ассоциаций (metagenome-genome-wide association studies, mgGWAS) продемонстрировали корреляцию генетических локусов человека, кодирующих переносчик МК SLC2A9 с микробиомом полости рта. Выявлена сильная связь экспрессии транспортера SLC2A9 с типами *Oribacterium* и *Lachnoanaerobaculum*, полученными со слизистой оболочки спинки языка человека. Корреляция состава микрофлоры полости рта и кала отмечена более чем у 45% обследованных. Наблюдалась также связь между геном SLC2A9, ассоциированным с микробиотой спинки языка, и обилием *Bifidobacterium animalis* в кишечнике [26].

Влияние кишечной микрофлоры на метаболизм пуринов

Существуют различия в представительстве кишечной флоры у пациентов с нарушением обменных процессов и здоровых людей [27, 28]. Влияние кишечной микрофлоры на развитие подагры связано в основном с ее участием в метаболизме пуринов. Метаболиты, продуцируемые кишечной флорой, способствуют элиминации МК и воздействуют на подагрическое воспаление [29, 30].

Некоторые симбиоты кишечника (*Lactobacillus*, *Pseudomonas*) содержат ферменты уриказу, аллантоиказу, аллантоиназу или уреазу, участвующие в расщеплении МК до аммиака и глиоксалево́й кислоты [31]. Под действием микрофлоры в кишечнике из МК образуются оксалат и глицин, донаторы углерода и азота [32]. Молочнокислые бактерии, выделенные из квашеной капусты, способны разлагать инозин и гуанозин, два ключевых промежуточных звена пуринового обмена [33]. Введение специфических штаммов бактерий эффективно снижает уровень МК в сыворотке крови крыс с гиперурикемией [34, 35].

Кишечная микрофлора может продуцировать низкомолекулярные соединения, которые влияют на метаболизм человека, например короткоцепочечные жирные кислоты, таурин, янтарную кислоту, липополисахариды, уксусную, масляную и пропионовую кислоты [36, 37]. При секвенировании 16S рРНК были продемонстрированы статистически значимые различия качественного и количественного состава кишечной микрофлоры у больных подагрой и здоровых людей [38, 39]. С помощью метагеномного анализа показано уменьшение у пациентов с подагрой количества бактерий, продуцирующих бутират, способствующий кишечной экскреции МК [40, 41]. Содержание глюкозы, уксусной и масляной кислот в кале пациентов с подагрой отличается от такового в группе соматически здоровых [42, 43]. Указанные метаболиты обеспечивают энергетический обмен эпителиальных клеток кишечника, участвующих в элиминации МК [44, 45].

Метаболит кишечной микрофлоры SCFAs может регулировать функцию эпителиальных клеток кишечника, уменьшая воспалительную реакцию и поддерживая гомеостаз слизистой оболочки кишечника [46, 47]. Потребление пищевых волокон способствует увеличению содержания SCFAs и регулирует связанные с подагрой иммунные реакции [48, 49]. Рацион с высоким содержанием клетчатки ослабляет воспалительную реакцию, вызванную уратом натрия, за счет выработки SCFAs [50], что может уменьшить симптомы подагры [51, 52]. Биологические эффекты SCFAs проявляются в основном посредством активации рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), – GPR41, GPR43 и GPR109a в эпителиальных клетках кишечника [53, 54].

Кишечный метаболит бутират оказывает противовоспалительный эффект, взаимодействуя с GPR43 и GPR109a на макрофагах [55, 56]. В качестве ингибитора гистондиацетилазы бутират может уменьшать ацетилирование различных белков семейства сигнальных путей NF-κB, ограничивая тем самым высвобождение интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ2, ИЛ6, фактора некроза опухоли α и других провоспалительных факторов [57]. Уксусная кислота индуцирует каспазозависимый апоптоз нейтрофилов путем ингибирования пути NF-κB и способствует выработке ИЛ10, трансформирующего фактора роста β и аннексина A1, оказывающих противовоспалительное действие [58]. Указанные кишечные метаболиты играют важную роль в регуляции воспалительных реакций при подагре, возникающих в результате активации макрофагов и нейтрофилов [59].

Клинические перспективы изучения кишечного метаболизма МК

Кишечник является вторым по значимости органом выведения МК. В настоящее время ее элиминация из кишечника оценивается как новый путь для поиска диагностического и терапевтического потенциала при гиперурикемии и подагре, что может способствовать предотвращению повреждения почек и уролитиаза [60, 61]. Наиболее доступными и перспективными направлениями представляются лабораторные исследования и фармакологическое воздействие, направленные на транспортеры МК, кишечную микрофлору и ее метаболиты.

Про- и пребиотики, нормализующие состав кишечной микрофлоры, могут стать новым средством для профилактики и лечения подагры и гиперурикемии [62, 63].

Заключение

Таким образом, настоящий обзор продемонстрировал связь метаболизма МК с субклеточными структурами и микрофлорой кишечника в условиях нормы, ХГУ и подагры.

Гипотеза, которая связывает патогенез гиперурикемии с «перегрузкой почек» предполагает, что заболевание может развиваться вследствие нарушения почечной экскреции при недостаточной элиминации МК через кишечник.

Часть транспортных систем МК активно работает в гепато- и энтероцитах, что определяет ее образование и клиренс. Белки-переносчики МК делятся на две категории: транспортеры реабсорбции уратов и транспортеры экскреции уратов, их экспрессия регулируется факторами транскрипции, гормонами и метаболитами кишечной микрофлоры.

Влияние микробиоты кишечника на метаболизм МК обусловлено участием микрофлоры в пуриновом обмене, разложении МК, ее элиминации с метаболитами кишечной флоры и подавлении подагрического воспаления.

1. Keenan RT. The Biology of Urate. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Jun;50(3S):S2-S10. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.007.
2. Matsuo H, Yamamoto K, Nakaoka H, et al. Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):652-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206191.
3. Merriman TR. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther*. 2015 Apr 10;17(1):98. doi: 10.1186/s13075-015-0609-2.
4. 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):82-88. [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):82-88. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-82-88
5. Nigam SK, Bhatnagar V. The systems biology of uric acid transporters: the role of remote sensing and signaling. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018 Jul;27(4):305-313. doi: 10.1097/MNH.0000000000000427.
6. Chen M, Lu X, Lu C, Shen N. Soluble uric acid increases PDZK1 and ABCG2 expression in human intestinal cell lines via the TLR4-NLRP3 inflammasome and PI3K/Akt signaling pathway. *Arthritis Res Ther*. 2018 Feb 7;20(1):20. doi: 10.1186/s13075-018-1512-4.
7. Fujita K, Ichida K. ABCG2 as a therapeutic target candidate for gout. *Expert Opin Ther Targets*. 2018 Feb;22(2):123-129. doi: 10.1080/14728222.2018.1420167. Epub 2017 Dec 28.
8. Toyoda Y, Mancikova A, Krylov V. Functional Characterization of Clinically-Relevant Rare Variants in ABCG2 Identified in a Gout and Hyperuricemia Cohort. *Cells*. 2019 Apr 18;8(4):363. doi: 10.3390/cells8040363.
9. Xu X, Li C, Zhou P, Jiang T. Uric Acid Transporters Hiding in the Intestine. *Pharm Biol*. 2016 Dec;54(12):3151-3155. doi: 10.1080/13880209.2016.1195847. Epub 2016 Aug 26.
10. Matsuo H, Takada T, Ichida K, et al. Common Defects of ABCG2, a High-Capacity Urate Exporter, Cause Gout: A Function-Based Genetic Analysis in a Japanese Population. *Sci Transl Med*. 2009 Nov 4;1(5):5ra11. doi: 10.1126/scitranslmed.3000237.
11. Huls M, Brown CDA, Windass AS, et al. The Breast Cancer Resistance Protein Transporter ABCG2 Is Expressed in the Human Kidney Proximal Tubule Apical Membrane. *Kidney Int*. 2008 Jan;73(2):220-5. doi: 10.1038/sj.ki.5002645. Epub 2007 Oct 31.
12. Maliepaard M, Scheffer GL, Faneyte IF, et al. Subcellular Localization and Distribution of the Breast Cancer Resistance Protein Transporter in Normal Human Tissues. *Cancer Res*. 2001 Apr 15;61(8):3458-64.
13. Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, et al. Association of Three Genetic Loci With Uric Acid Concentration and Risk of Gout: A Genome-Wide Association Study. *Lancet*. 2008 Dec 6;372(9654):1953-61. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4. Epub 2008 Oct 1.
14. 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.
15. Chen M, Lu X, Lu C, et al. Soluble Uric Acid Increases PDZK1 and ABCG2 Expression in Human Intestinal Cell Lines via the TLR4-NLRP3 Inflammasome and PI3K/Akt Signaling Pathway. *Arthritis Res Ther*. 2018 Feb 7;20(1):20. doi: 10.1186/s13075-018-1512-4.
16. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al. SLC2A9 Is a Newly Identified Urate Transporter Influencing Serum Urate Concentration, Urate Excretion and Gout. *Nat Genet*. 2008 Apr;40(4):437-42. doi: 10.1038/ng.106. Epub 2008 Mar 9.
17. Merriman TR. An Update on the Genetic Architecture of Hyperuricemia and Gout. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:98. doi: 10.1186/s13075-015-0609-2
18. Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, et al. Association of Three Genetic Loci With Uric Acid Concentration and Risk of Gout: A Genome-Wide Association Study. *Lancet*. 2008;372:1953-61. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4
19. DeBosch BJ, Kluth O, Fujiwara H, et al. Early-Onset Metabolic Syndrome in Mice Lacking the Intestinal Uric Acid Transporter SLC2A9. *Nat Commun*. 2014 Aug 7;5:4642. doi: 10.1038/ncomms5642.
20. Prestin K, Wolf S, Feldtmann R, et al. Transcriptional Regulation of Urate Transporter Member SLC2A9 by Nuclear Receptor HNF4alpha. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Nov 1;307(9):F1041-51. doi: 10.1152/ajprenal.00640.2013. Epub 2014 Sep 10.
21. Berger J, Moller DE. The Mechanisms of Action of PPARs. *Annu Rev Med*. 2002;53:409-35. doi: 10.1146/annurev.med.53.082901.104018.
22. Phipps-Green AJ, Merriman ME, Topless R, et al. Twenty-Eight Loci That Influence Serum Urate Levels: Analysis of Association With Gout. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):124-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205877. Epub 2014 Sep 3.
23. Nakayama A, Matsuo H, Shimizu T, et al. A Common Missense Variant of Monocarboxylate Transporter 9 (MCT9/SLC16A9) Gene Is Associated With Renal Overload Gout, But Not With All Gout Susceptibility. *Hum Cell*. 2013 Dec;26(4):133-6. doi: 10.1007/s13577-013-0073-8. Epub 2013 Aug 29.
24. Xie QS, Zhang JX, Liu M, et al. Short-Chain Fatty Acids Exert Opposite Effects on the Expression and Function of P-Glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein in Rat Intestine. *Acta Pharmacol Sin*. 2021 Mar;42(3):470-481. doi: 10.1038/s41401-020-0402-x. Epub 2020 Jun 17.
25. Liu X, Tong X, Zhu J, et al. Metagenome-Genome-Wide Association Studies Reveal Human Genetic Impact on the Oral Microbiome. *Cell Discov*. 2021 Dec 7;7(1):117. doi: 10.1038/s41421-021-00356-0.
26. Segata N, Haake SK, Mannon P, et al. Composition of the Adult Digestive Tract Bacterial Microbiome Based on Seven Mouth Surfaces, Tonsils, Throat and Stool Samples. *Genome Biol*. 2012 Jun 14;13(6):R42. doi: 10.1186/gb-2012-13-6-r42.
27. Liu X, Tong X, Zhu J, et al. Metagenome-Genome-Wide Association Studies Reveal Human Genetic Impact on the Oral Microbiome. *Cell Discov*. 2021 Dec 7;7(1):117. doi: 10.1038/s41421-021-00356-0.
28. Liu X, Lv Q, Ren H. The altered gut microbiota of high-purine-induced hyperuricemia rats and its correlation with hyperuricemia. *PeerJ*. 2020 Mar 6;8:e8664. doi: 10.7717/peerj.8664. eCollection 2020.
29. Pan L, Han P, Ma S. Abnormal metabolism of gut microbiota reveals the possible molecular mechanism of nephropathy induced by hyperuricemia. *Acta Pharm Sin B*. 2020 Feb;10(2):249-261. doi: 10.1016/j.apsb.2019.10.007. Epub 2019 Oct 30.
30. Guo Z, Zhang J, Wang Z. Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients from Healthy Humans. *Sci Rep*. 2016 Feb 8;6:20602. doi: 10.1038/srep20602.
31. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*. 2019 May;569(7758):641-648. doi: 10.1038/s41586-019-1238-8. Epub 2019 May 29.
32. Hall JA, Bouladoux N, Sun CM, et al. Commensal DNA Limits Regulatory T Cell Conversion and Is a Natural Adjuvant of Intestinal Immune Responses. *Immunity*. 2008 Oct 17;29(4):637-49. doi: 10.1016/j.immuni.2008.08.009. Epub 2008 Oct 2.
33. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Nunez G. Gut Microbiota: Role in Pathogen Colonization, Immune Responses, and Inflammatory Disease. *Immunol Rev*. 2017 Sep;279(1):70-89. doi: 10.1111/imr.12567.
34. Xing SC, Meng DM, Chen Y, et al. Study on the Diversity of Bacteroides and Clostridium in Patients With Primary Gout. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Mar;71(2):707-15. doi: 10.1007/s12013-014-0253-5.
35. 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.
36. Szulinska M, Loniewski I, van Hemert S, et al. Dose-Dependent Effects of Multispecies Probiotic Supplementation on the Lipopolysaccharide (LPS) Level and Cardiometabolic Profile in Obese Postmenopausal Women: A 12-Week Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2018 Jun 15;10(6):773. doi: 10.3390/nu10060773.
37. Garcia-Arroyo FE, Gonzaga G, Munoz-Jimenez I, et al. *PLoS One*. 2018 Aug 24;13(8):e0202901. doi: 10.1371/journal.pone.0202901. eCollection 2018.
38. Lin X, Shao T, Huang L, et al. Simiao Decoction Alleviates Gouty Arthritis by Modulating Proinflammatory Cytokines and the

- Gut Ecosystem. *Front Pharmacol.* 2020 Jun 24;11:955. doi: 10.3389/fphar.2020.00955. eCollection 2020.
39. Buzard J, Bishop C, Talbott JH. Recovery in Humans of Intravenously Injected Isotopic Uric Acid. *J Biol Chem.* 1952 May;196(1):179-84.
40. Crane JK. Role of Host Xanthine Oxidase in Infection Due to Enteropathogenic and Shiga-Toxigenic Escherichia Coli. *Gut Microbes.* 2013;4:388-91. doi: 10.4161/gmic.25584
41. Yun Y, Yin H, Gao Z, et al. Intestinal Tract Is an Important Organ for Lowering Serum Uric Acid in Rats. *PLoS One.* 2017 Dec 21;12(12):e0190194. doi: 10.1371/journal.pone.0190194. eCollection 2017.
42. 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):403-412. doi: 10.1007/s00296-021-05007-x. Epub 2021 Sep 29.
43. Ramazzina I, Costa R, Cendron L, et al. An Aminotransferase Branch Point Connects Purine Catabolism to Amino Acid Recycling. *Nat Chem Biol.* 2010 Nov;6(11):801-6. doi: 10.1038/nchembio.445. Epub 2010 Sep 19.
44. 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. *PLoS One.* 2014 Sep 3;9(9):e105577. doi: 10.1371/journal.pone.0105577. eCollection 2014.
45. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al. Effects of the Gut Microbiota on Host Adiposity Are Modulated by the Short-Chain Fatty-Acid Binding G Protein-Coupled Receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Oct 28;105(43):16767-72. doi: 10.1073/pnas.0808567105. Epub 2008 Oct 17.
46. Hsu YJ, Chiu CC, Li YP, et al. Effect of Intestinal Microbiota on Exercise Performance in Mice. *J Strength Cond Res.* 2015 Feb;29(2):552-8. doi: 10.1519/JSC.0000000000000644.
47. 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.
48. 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.
49. Nieuwdorp M, Gilijamse PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the Microbiome in Energy Regulation and Metabolism. *Gastroenterology.* 2014 May;146(6):1525-33. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.008. Epub 2014 Feb 19.
50. Tremaroli V, Backhed F. Functional Interactions Between the Gut Microbiota and Host Metabolism. *Nature.* 2012 Sep 13;489(7415):242-9. doi: 10.1038/nature11552.
51. Macia L, Tan J, Vieira AT, et al. Metabolite-Sensing Receptors GPR43 and GPR109A Facilitate Dietary Fibre-Induced Gut Homeostasis Through Regulation of the Inflammation. *Nat Commun.* 2015 Apr 1;6:6734. doi: 10.1038/ncomms7734.
52. Kim M, Qie Y, Park J, Kim CH. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host Microbe.* 2016 Aug 10;20(2):202-14. doi: 10.1016/j.chom.2016.07.001. Epub 2016 Jul 28.
53. Vieira AT, Galvao I, Macia LM, et al. Dietary Fiber and the Short-Chain Fatty Acid Acetate Promote Resolution of Neutrophilic Inflammation in a Model of Gout in Mice. *J Leukoc Biol.* 2017 Jan;101(1):275-284. doi: 10.1189/jlb.3A1015-453RRR. Epub 2016 Aug 5.
54. Lyu LC, Hsu CY, Yeh CY, et al. A Case-Control Study of the Association of Diet and Obesity With Gout in Taiwan. *Am J Clin Nutr.* 2003 Oct;78(4):690-701. doi: 10.1093/ajcn/78.4.690.
55. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, et al. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Health and Disease. *Adv Immunol.* 2014;121:91-119. doi: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9.
56. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, et al. Activation of Gpr109a, Receptor for Niacin and the Commensal Metabolite Butyrate, Suppresses Colonic Inflammation and Carcinogenesis. *Immunity.* 2014 Jan 16;40(1):128-39. doi: 10.1016/j.immuni.2013.12.007. Epub 2014 Jan 9.
57. Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, et al. Suppressive Effect of Short-Chain Fatty Acids on Production of Proinflammatory Mediators by Neutrophils. *J Nutr Biochem.* 2011 Sep;22(9):849-55. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.07.009. Epub 2010 Dec 16.
58. Puertollano E, Kolida S, Yaqoob P. Biological Significance of Short-Chain Fatty Acid Metabolism by the Intestinal Microbiome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014 Mar;17(2):139-44. doi: 10.1097/MCO.0000000000000025.
59. Елисеев МС, Харламова ЕН, Желябина ОВ, Лиля АМ. Микробиота как новый патогенетический фактор развития хронической гиперурикемии и подагры. Часть I: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2022;16(5):7-12. [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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-7-12
60. Kim JK, Choi MS, Kim JY, et al. Ginkgo Biloba Leaf Extract Suppresses Intestinal Human Breast Cancer Resistance Protein Expression in Mice: Correlation With Gut Microbiota. *Biomed Pharmacother.* 2021 Aug;140:111712. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111712. Epub 2021 May 16.
61. Елисеев МС, Харламова ЕН, Желябина ОВ, Лиля 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. [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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-7-11
62. Fujita K, Yamada H, Iijima M, Ichida K. Electrochemical analysis of uric acid excretion to the intestinal lumen: Effect of serum uric acid-lowering drugs and 5/6 nephrectomy on intestinal uric acid levels. *PLoS One.* 2019 Dec 31;14(12):e0226918. doi: 10.1371/journal.pone.0226918. eCollection 2019.
63. 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):3979-3989. doi: 10.1080/10408398.2021.1874287. Epub 2021 Jan 22.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.08.2023/15.09.2023/20.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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 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

Коньшко Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-6547-9425>

Коньшко Г.С. <https://orcid.org/0009-0002-1915-1127>