

С.М. Коваль
І.О. Снігурська
В.В. Божко
Д.К. Милославський
Л.М. Грідасова

ДУ «Національний інститут
терапії імені Л.Т. Малої
НАМН України», Харків

Ключові слова:

гіперурикемія, подагра, уратні
транспортери кишечнику,
кишкова мікробіота.

ПОРУШЕННЯ ПУРИНОВОГО ОБМІНУ ТА КИШКОВА МІКРОБІОТА

В огляді наводяться дані літератури щодо патогенезу гіперурикемії і подагри. Показано, що зараз подагру прийнято вважати більше аутоімунною патологією, ніж просто порушенням метаболізму сечової кислоти. Аналіз цитованих праць свідчить, що в даний час дослідники звертають пильну увагу не тільки на нирковий, але й на екстраренальний (інтестинальний) шлях виведення уратів. В огляді наводяться дані про основні уратні транспортери кишечнику. Також відзначена роль кишкової мікробіоти в метаболізмі пуринів. Показано, що хворі на подагру мають більш високу поширеність бактерій родів *Prevotella*, *Fusobacterium* і *Bacteroides*, тоді як здорові особи — більш високу чисельність бактерій родів *Roseburia*, *Butyrivibrio*, *Coprococcus* і *Faecalibacterium prausnitzii*. Також відзначено, що мікрофлора кишечнику бере участь у регульованих процесів неспецифічного запалення, які притаманні подагричному поліартриту. Разом з тим звертається увага, що схожі зміни якісного та кількісного складу кишкової мікробіоти виявляють не тільки при різних порушеннях пуринового обміну, але й при ожирінні, синдромі інсуліно-резистентності, артеріальній гіпертензії, атеросклерозі. Причинами можуть бути схожі для даних хвороб ланки патогенезу — переважання пресорних факторів ренін-ангіотензинової системи з гіперпродукцією вільних переокисних радикалів, блокадою продукції оксиду азоту, порушеннями ліпідного обміну, приєднанням та посиленням процесів неспецифічного запалення.

За даними літератури, поширеність подагри серед дорослого населення країн Європи становить 1–3%, а поширеність гіперурикемії (ГУЕ) — 4–20%. В Україні — 0,5–6% і 15–20% відповідно [3]. Показано, що підвищення рівня сечової кислоти (СК) в сироватці крові > 330 мкмоль/л протягом 3–5 років підвищує в 2–3 рази ризик розвитку артеріальної гіпертензії (АГ); в 3–5 разів — ризик розвитку кардіальних і цереброваскулярних захворювань [2].

Предиктором розвитку маніфестної подагри вважають безсимптомну ГУЕ, яка може тривати до декількох десятиліть. За даними Фремінгемського дослідження, ризик розвитку подагричного артриту прямо корелює з рівнями урикемії — при ГУЕ 70–79 мг/л подагричний поліартрит виникає у 17%, при 80–89 мг/л — у 25%, при урикемії вище 90 мг/л — у 90% хворих, незалежно від статі [18].

Відомо, що кінцевим продуктом деградації пуринів у людини є СК. Всього в організмі здорової людини міститься близько 1 г СК, і за добу відбувається обмін 50–70% її загальної кількості [8]. Нормальною верхньою межею СК в крові вважається для чоловіків — 70 мг/л і трохи вище; для жінок репродуктивного віку — до 60 мг/л; в період постменопаузи — до 70 мг/л [9].

СК переважно виділяється нирками. Нормальна урикозурія становить 620±75 мг/добу (нормальний

кліренс — 8,7±2,5 мл/хв, нормальна фракція СК, яка екскретується, — 7,3±2,9%, або 6–8%). Також відмічена невелика тубулярна секреція, і більше 90% профільтрованої СК піддається реабсорбції. У підсумку в остаточній сечі міститься тільки 3–10% від початкової кількості СК. Гіперурикозурією вважають екскрецію СК більше ніж 800 мг/добу — у чоловіків і більше ніж 750 мг/добу — у жінок і пов'язують головним чином з порушенням реабсорбції останньої [12].

Відповідно до сучасної класифікації ГУЕ може виникати:

- 1) при гіперпродукції СК (порушення метаболізму);
- 2) при зниженні ниркової екскреції СК;
- 3) як комбінація цих двох механізмів (змішана форма) [4].

У ряді досліджень були визначені уратні транспортери, які регулюють процеси екскреції і реабсорбції солей СК. До основних належать селективні транспортери, такі як URAT1/SLC2 (urate transporter 1) і OAT4 (organic anion transporter 4) і мультиспецифічні переносники — OAT1, OAT3, ABCG2/BCRP (ATP-binding cassette sub-family G member 2) [37], а також переносник вуглеводів GLUT9/SLC2A9 (Glucose Transporter Type 9) [41]. Встановлено, що мутації, які викликають повну відсутність активності URAT1, призводять до практично повно-

го припинення реабсорбції СК. Активність транспортера знаходиться також в прямій залежності від рівня в крові тестостерону і у зворотній залежності від концентрації естрогенів. Мабуть, цим механізмом пояснюється більш високий ризик розвитку ГУЕ у чоловіків і у жінок в постменопаузальний період [4]. Виявлено, що дисфункція уратного переносника ABCG2 є однією з головних причин розвитку подагри [28, 37]. Показано, що мінорний алель ABCG2 (C421A) відмічено в популяції у 80% осіб, він асоційований з більш високим ступенем ГУЕ у чоловіків, ніж у жінок [29]. GLUT9 є менш значущим транспортером СК, проте він поряд з URAT1 асоційований із ризиком гіперурикозурії і уратного нефролітазу. Гіперурикозурія, яка викликана дисфункцією цього транспортера, може поєднуватися з глюкозурією і виникає при значному споживанні фруктози (це може бути одним із пояснень уратного нефролітазу при зловживанні продуктами, що містять фруктозу) [12]. Разом з тим помічено, що у пацієнтів з подагрою при зниженні екскреторної функції нирок, наприклад, при нирковій недостатності, нирками виводиться тільки близько 40% СК. Встановлено, що у даних пацієнтів зростає роль позаниркового шляху виведення СК — інтестинально-го [22, 50].

Останнім часом встановлено зв'язок між подагричною нефропатією і захворюваннями кишечника. Так, в цілому в популяції утворення каменів з урату амонію становлять менше 1% всіх каменів. Разом з тим така форма сечокам'яної хвороби виявлена у 37% хворих із синдромом подразненого кишечника і 25% пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника. Однією з причин розвитку каменів з урату амонію при захворюваннях кишечника називають дегідратацію і зміну складу кишкової мікробіоти (КМ) [16].

Відомо, що в організмі тварин синтезується фермент уриказа, який розщеплює надлишок СК до водорозчинної субстанції — алантоїну. Даний фермент у людини не виробляється. Разом з тим мікроорганізми, які знаходяться у кишечнику людини, що є КМ, мо-

жуть використовувати СК як метаболічний субстрат, переробляючи її до алантоїну і вуглекислого газу [34].

За сучасними уявленнями, КМ — це сукупність різних видів мікроорганізмів, які населяють кишечник людини. Виділяється порожнинна мікрофлора — мікроорганізми, які знаходяться в просвіті кишечника, і пристінкова, мукозна мікрофлора — мікроорганізми, які знаходяться в пристінковому слизі.

На сьогодні відомо більше 50 родів і більше 500 видів бактерій, які за типом метаболізму діляться на протеолітичні (кишкова паличка, бактероїди, протей, клостридії) і цукролітичні (біфідобактерії, лактобактерії, ентерококи) [42].

Основні функції КМ наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Основні функції кишкової мікробіоти [24]	
Травлення	Розщеплення харчових волокон, обмін жовчаних кислот, синтез травних ферментів
Синтетична функція	Синтез вітамінів: К, В ₁ , В ₂ , В ₃ , В ₅ , В ₆ , В ₁₂ ; коротколанцюгових жирних кислот (ацетат, бутират, пропіонат та ін.), амінокислот (аргінін, глутамін та ін.)
Детоксикаційна функція	Нейтралізація ксенобіотиків і ліків, азотовмісних речовин, холестерину, білірубину та ін.
Захисна функція	Бере участь в стимуляції розвитку лімфоїдного апарату у новонароджених; формуванні колонізаційної резистентності кишечника; проліферації плазматичних клітин; фагоцитарної активності моноцитів; синтезі імуноглобуліну А, інтерферонів
Регуляторна функція	Участь в регуляції імунної, ендокринної та нервової систем

Для характеристики КМ додатково введено термін «ентеротипи» — стійкі кластери на основі мікробного складу в зразках з кишечника людини, які визначаються переважанням тих чи інших ключових родів бактерій [39]. За даними дослідження американської популяції (Human Microbiome Project — HMP) і європейської популяції (Metagenomics of human intestinal tract — MetaHit), у дорослих кишкова мікрофлора представлена двома переважними типами бактерій: *Bacteroidetes* і *Firmicutes*.

Таблиця 2

Основні типи та роди бактерій кишкового мікробіома людини (за даними досліджень HMP і MetaHit)

Дослідження HMP		Дослідження MetaHit	
Типи та роди бактерій		Типи та роди бактерій	
<i>Bacteroidetes</i> – 75,7%	<i>Bacteroides</i> – 51,1% <i>Alistipes</i> – 12,3% <i>Prevotella</i> – 5,7% Інші – 6,6%	<i>Bacteroidetes</i> – 45,8%	<i>Bacteroides</i> – 21,8% <i>Alistipes</i> – 8,6% <i>Prevotella</i> – 11,8% Інші – 3,6%
<i>Firmicutes</i> – 20,5%	<i>Eubacterium</i> – 6,9% <i>Ruminococcus</i> – 3,7% <i>Faecalibacterium</i> – 3,5% <i>Dialister</i> – 2,3% <i>Roseburia</i> – 1,5% <i>Butyrivibrio</i> – 1,5% Інші – 2,6%	<i>Firmicutes</i> – 46,8%	<i>Eubacterium</i> – 14,7% <i>Ruminococcus</i> – 6,0% <i>Faecalibacterium</i> – 5,7% <i>Dialister</i> – 4,0% <i>Roseburia</i> – 3,9% <i>Butyrivibrio</i> – 3,0% Інші – 6,0%
<i>Proteobacteria</i>	<i>Sutterella</i> – 1,1% <i>Escherichia</i> – 0,8% Інші – 0,2%	<i>Proteobacteria</i>	<i>Sutterella</i> – 0,6% <i>Escherichia</i> – 1,0% Інші – 1,0%
<i>Verrucomicrobia</i>	<i>Akkermansia</i> – 0,9%	<i>Verrucomicrobia</i>	<i>Akkermansia</i> – 2,3%
<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacterium</i> – 0,4%	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacterium</i> – 2,1%
Інші – 0,3%		Інші – 0,5%	

В значно меншій кількості випадків відмічають такі типи, як *Proteobacteria* і *Actinobacteria* (табл. 2) [12].

Основні типи та роди бактерій КМ людини представлені в табл. 2. Накопичені дані свідчать про те, що порушення балансу мікрофлори кишечника можуть відігравати важливу роль у розвитку та прогресуванні ГУЕ і подагри [12, 14, 49].

Так, в кишечнику виявлені наступні транспортери уратів: ABCG2/BCRP; MRP2 (Multidrug resistance-associated protein 2); MRP4 (Multidrug resistance-associated protein 4); GLUT9; NPT4 (microsomal phosphate transporter); OAT10 (organic anion transporter 10); YgfU (high-capacity transporter for uric acid in *Escherichia coli*) [6, 47].

Показано, що у пацієнтів з подагрою в кишечнику є більша кількість бактерій родів *Prevotella*, *Fusobacterium spp.* і *Bacteroides spp.* порівняно зі здоровими особами. У той же час здорові особи мають більш високу чисельність таких представників КМ, як родини *Enterobacteriaceae*, які виробляють бутират, включаючи роди *Roseburia*, *Butyrivibrio spp.* і *Coprococcus spp.*, а також бактерії *Faecalibacterium prausnitzii*, яка має ще й протизапальні властивості [7, 26]. Також у хворих на подагру виявлений певний «дисбаланс» кишкових метаболітів: підвищення рівня ацетату, сукцинату, глюкози, аланіну і зниження фенілаланіну, аспартату, валіну та цитруліну [23, 40, 44, 46]. При цьому, виявлено, що ацетат, який залучений в процеси запалення, регулює стан Т-клітин, інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-8, ІЛ-1 β , фактора некрозу пухлин (ФНП- α) [46]; сукцинат через фактор, індукований гіпоксією, 1 α (Hypoxia-inducible factor 1-alpha — HIF-1 α) також індукує підвищення ІЛ-1 β [44], а глюкоза сприяє активації Т-клітин [23]. В експерименті *in vitro* виявлено, що аланін підвищує експресію ІЛ-6 і пригнічує експресію ФНО- α в моноцитах цільної крові, оброблених ліпополісахаридами. У той же час глютамін пригнічує експресію ІЛ-6 і ФНП- α в зазначених клітинах [40].

В останнє десятиліття відзначається підвищений інтерес до системних аутозапальних захворювань, під якими розуміють групу розладів, що характеризуються генетичною схильністю до надмірної активації вродженого імунітету [38]. На даний час подагра також розглядається як системний запальний процес. При цьому запалення розвивається не тільки в зоні пошкодження — місцях відкладення кристалів натрієвої солі СК, але є реакцією всього організму [25]. Проведений інтегративний аналіз деяких захворювань (подагра, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, анкілозуючий спондиліт і ревматоїдний артрит) показав, по-перше, що подагра більш схожа на аутоімунні захворювання, ніж на метаболічні, і, по-друге, що особливості мікробіому можуть відігравати свою роль у прогресуванні цих нозологій [17].

У відповідь на гостру подагричну атаку макрофаги фагоцитують кристали СК і створюють каркас для формування специфічних білків в цитоплазмі — інфламасом. Інфламасоми — це білкові олігомерні комплекси, які запускають процес трансформації

цієї неактивного про-ІЛ-1 β в біологічно активний ІЛ-1 β , який вивільняється з клітини і є основним медіатором запалення при подагрі [35]. Вважається, що відкладення кристалів моноурату натрію призводить до активації нуклеотидзв'язуючого домена і сімейства генів, багатих на лейцин (nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing gene family — NLRP3). Стимулом для активації NLRP3 також є дестабілізація фаголізосом, генерація внутрішньоклітинних активних форм кисню, зниження внутрішньоклітинної концентрації калію і підвищення — кальцію [1]. Надалі активізується цілий ряд прозапальних цитокінів-хемокінів: ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , простагландинів, кінінів, вільних радикалів, що, в свою чергу, сприяє підвищенню проникності судинної стінки і міграції нейтрофілів [33].

Суттєва роль в реалізації зазначених запальних змін належить і КМ. Показано, що КМ тісно пов'язана з клітинною системою імунітету — макрофагами, дендритними клітинами, Т- і В-лімфоцитами хазяїна [27]. Антигени мікроорганізмів, що заселяють кишечник, є неспецифічними стимуляторами запалення, підсилюють інфільтрацію тканини лімфоцитами і макрофагами, індукують продукцію ІЛ-12, який призводить до зниження синтезу ІgE, що, в свою чергу, зумовлює пригнічення реакцій по відношенню до бактеріальних компонентів нормальної мікрофлори [43]. Метаболіти бактерій-коменсалів здатні модулювати імунну відповідь макроорганізму. Так, коротколанцюгові жирні кислоти беруть участь у регуляції запального процесу в кишечнику при артриті і алергії, контролюють функцію епітеліальних і запальних клітин. Жовчні кислоти, які синтезуються бактеріями-коменсалами, пригнічують вироблення прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-1 β та інтерферону (ІFN)- γ шляхом пригнічення активності нуклеарного фактора каппа В (NF- κ B) через G-рецептор жовчних кислот і ядерний рецептор NR1H4 в макрофагах [10].

З'являються дані про те, що урадливі терапія змінює якісний і кількісний склад мікробіоти кишечника [29]. У свою чергу, призначення пробіотиків позитивно впливає на пуриновий обмін. Відомо, що представники виду *E. coli* шляхом вироблення ферменту ксантиноксидази беруть участь в деградації пуринів до алантоїну, алантоїнази і сечовини. З'явилися відомості, що такі ж ензими синтезують бактерії родів *Lactobacillus* і *Pseudomonas* [47]. В експериментальних дослідженнях на мишах показано, що *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* сприяють редукції процесів запалення і ГУЕ [15]. Інші штами пробіотиків (особливо ті, які містять лактобактерії) сприяють деградації проміжних форм пуринів (інозиту і гуанозину). *Enterobacteriaceae spp.* може сприяти деградації уратів і забезпечувати імуностимулюючий ефект у здорових людей [48].

Разом з тим відомо, що ГУЕ і подагра тісно асоційовані з компонентами метаболічного синдрому: ожирінням, інсулінорезистентністю, АГ, а також — з цукровим діабетом 2-го типу, атеросклерозом, ішемічною хворобою серця [31, 32]. Спільними

патогенетичними механізмами всіх цих станів вважають блокаду продукції оксиду азоту, порушення обміну ліпідів, активацію ренін-ангіотензинової системи в бік пресорних факторів, гіперпродукцію вільних перекисних радикалів з наступним приєднанням процесів неспецифічного запалення (інфламасом, нейтрофілів, макрофагів та ін.) [11, 19, 45].

Виявлено, що при даних патологічних станах склад КМ також відрізнявся від такого у здорових осіб. Показано, що в осіб з надмірною масою тіла та ожирінням знижена кількість представників родин *Christensenellaceae*, *Rikenellaceae*, родів *Bifidobacterium*, *Oscillospira*, а також менше бактерії, яка розщеплює муцин, — *Akkermansia muciniphila* [5, 21, 36]. Виявлений зворотно пропорційний зв'язок кількості бактерій *Akkermansia muciniphila* з індексом маси тіла і рівнем тригліцеридів в плазмі крові [20]. Внесок КМ в процесі атеросклерозу сьогодні пояснюється сигнальним шляхом триметиламін-N-оксиду, який утворюється при окисненні метаболіту кишкових бактерій — триметиламіну в печінці людини. Останній синтезується бактеріями з холіну, який міститься в продуктах тваринного походження. Встановлено, що рівень триметиламін-N-оксиду в плазмі крові корелює з певними видами бактерій: найчастіше він підвищений за наявності енетротипу II (переважання роду *Prevotella*), меншою мірою — за наявності енетротипу I (переважання роду *Bacteroides*) [35].

Таким чином, в останні десятиліття виявлено безліч факторів, які беруть участь в патогенезі ГУЕ і подагри: генетика, спосіб життя, дієта, вплив навколишнього середовища, процеси системного запалення, наявність коморбідної патології та інші. Однак жоден із них повністю не пояснює до кінця механізми розвитку даних захворювань, і тому пошук можливих причин триває. КМ позиціонується зараз як один з таких факторів. Поки ці дослідження нечисленні і суперечливі за отриманими результатами. Це, можливо, пояснюється різницею генетичного фону популяцій, статтю, віком обстежених, різноманіттям кишкової мікрофлори, наявністю супутніх хвороб. Тривалі дослідження з визначення ролі КМ, можливо, дозволять ідентифікувати біомаркери ГУЕ і подагри. Дедалі більше розуміння тісної взаємодії кишкової мікрофлори з макроорганізмом може привести до відкриття нових терапевтичних мішеней, створення індивідуалізованого підходу до корекції порушень обміну пуринів і, можливо, розробки превентивних заходів, спрямованих на запобігання розвитку та прогресуванню даних порушень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Белозоров А.П. (2014) Инфламмосомы и их роль в патологии // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія: біологія. Вип. 21, № 1112: 20–25.
2. Дзяк В.Г., Хомазюк Т.А. (2010) Подагра: «капкан» метаболічних проблем. ТОВ Роял Принт, Дніпропетровськ, 112 с.
3. Коваленко В.М. (ред.) (2013) Національний підручник з ревматології. Київ., 672 с.
4. Коваль С.Н., Божко В.В., Мисниченко О.В. (2009) Нарушение пуринового обмена и артериальная гипертензия. Український ревматологічний журнал, № 4: 75–80.
5. Коваль С.М., Снігурська І.О., Юшко К.О. (2020) Філоліти мікробіоти кишечника у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням. Патологія. Т. 17, № 3(50): 313–318. DOI: 10.14739/2310–1237. 2020.3.221771.
6. Кондратюк В.Є., Тарасенко О.М. (2018) Сучасний погляд на патогенетичні аспекти подагри (огляд літератури). Український ревматологічний журнал, № 4 (74): 32–37.
7. Кондратюк В.Є., Тарасенко О.М., Натрус Л.В., Пономарьова І.Г. (2019) Гіпоурикемічна ефективність синбіотики в комплексному лікуванні хворих на подагру. Український терапевтичний журнал, № 1: 75–84. doi.org/ 10.30978/UTJ2019-1-75.
8. Михайлів Л.М. (2016) Сучасний стан проблеми ранньої діагностики та адекватного лікування подагри. Проблеми остеології, № 2(19): 8–14.
9. Палієнко І.А., Кармазіна О.М. (2014) Лікування подагри. «Видавництво АСТ-ПРЕС – Україна». Київ. 159 с.
10. Подолинская Н., Выхристенко Л. (2017) Роль кишечной микрофлоры в регуляции иммунного ответа при ревматоидном артрите. Иммунопатология, аллергология, инфектология, № 1: 37–45. doi: 10.14427/jipai.2017.1.37.
11. Шуба Н.М. (2015) Гиперурикемия – мультиморбидная патология. Укр. ревматол. журн., № 1(59): 72–83.
12. Arora T., Bäckhed F. (2016) The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. J. Intern. Med. Vol. 280; № 4: 339–349.
13. Benn C., Dua P., Gurrell R. et al. (2018) Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. Front Med.; 5 (160).
14. Boulangé C.L., Neves A.L., Chilloux J. et al. (2016) Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. Genome Med. 20: 8(1):42. doi.org/10.1186/s13073–016–0303–2.
15. Chen R.J. et al. (2017) Evaluating the urate-lowering effects of different microbial fermented extracts in hyperuricemic models accompanied with a safety study. J. Food Drug. Anal., Vol. 25 (3): 597–606. doi: 10.1016/j.jfda.
16. Chou Y.H., Huang C.N., Li W.M. et al. (2012) Clinical study of ammonium acid urate urolithiasis. Kaohsiung J. Med. Sci., № 28 (5): 259–64.
17. Chu Y., Huang Y., Huang Q. et al. (2019) Metagenomic Study Revealed the Potential Role of the Gut Microbiome in Gout. MedRxiv preprint 27.12.2019. doi.org/10.1101/ 2019.12.21.19014142.
18. Cullerton B.F. (1999) Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death. The Framingham Heart Study. B.F. Cullerton, M.G.Larson, W.B. Kannel, D. Levy. Annals of Internal Medicine, Vol. 131: 8–10.
19. Fadeienko G.D., Kolesnikova O.V., Vysotska O.V. et al. (2019) Vascular aging factors in individuals with different cardiovascular risk. Global Journal of Medical Research: F Diseases. Vol.19, Issue 2: 21–28.
20. Fu J., Bonder M., Carmen Cenit M. et al. (2015) The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. Circulation Research. 117: 817–24. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306807.
21. Goodrich J.K., Waters J.L., Poole A.C. et al. (2014) Human genetics shape the gut microbiome. Cell. 159(4): 789–799. doi.org/10.1016.
22. Hosomi A., Nakanishi T., Fujita T. et al. (2012) Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP. ABCG2. PLoS One.; 7(2): e30456.
23. Jacobs S., Herman C., Maciver N. et al. (2008) Glucose uptake is limiting in T cell activation and requires CD28-mediated Akt-dependent and independent pathways. J. Immunol. Apr 1; 180(7): 4476–86.
24. Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C. et al. (2015) Role of the normal gut microbiota. World J. Gastroenterol. Aug 7; 21(29): 8787–8803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
25. Jansen T., Janssen M. (2017) The American College of Physicians and the 2017 guideline for them management of acute and recurrent gout: treat to avoiding symptoms versus treat to target. Clin. Rheumatol., 36: 2399–2402.

26. **Karkman A., Lehtimäki J., Ruokolainen L.** (2017) The ecology of human microbiota: dynamics and diversity in health and disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* Vol. 1399: 78–92. doi:10.1111/nyas.13326.

27. **Kelsall B.** (2008) Recent progress in understanding the phenotype and function of intestinal dendritic cells and macrophages. *Mucosal Immunol.*, 1: 460–469.

28. **Kho Z.Y., Lal S.K.** (2018) The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front. Microbiol.*, 14.08.2018. doi.org/10.3389/fmicb.2018.01835.

29. **Kim H.W., Yoon E.J., Jeong S.H. et al.** (2017) The effect of uric acid lowering treatment on the microbiome in gout patients. *Arthritis Rheumatol.*, 69 (suppl. 10).

30. **Kolz M., Johnson T., Sanna S. et al.** (2009) Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet.*; 5(6): 1–10. doi: 10.1371/journal.pgen.1000504.

31. **Koval S., Snegurskaya I., Bozhko V. et al.** (2014) Intercommunication between purine, carbohydrate metabolisms and processes of inflammation in patients with essential hypertension and metabolic syndrome. *Journal of Hypertension.* 32(e-Suppl. 1): 363.

32. **Li J., Zhao F., Wang Y. et al.** (2017) Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*; 5(1): 14. doi: 10.1186/s40168-016-0222-x.

33. **Terkeltaub R.** (editor) (2011) *Tophus biology and pathogenesis of monosodium urate crystal-induced inflammation. Gout and other crystal deposition arthropathies.* Philadelphia, PA: Elsevier: 59–71.

34. **Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S. et al.** (2016) Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int. J. Cardiol.*, 213: 8–14.

35. **Marques F.Z., Mackay C.R., Kaye D.M.** (2018) Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat. Rev. Cardiol.* 15(1): 20–32. doi: 10.1038/nrcardio.2017.120.

36. **Moran-Ramos S., López-Contreras B.E., Canizales-Quintero S.** (2017) Gut Microbiota in Obesity and Metabolic Abnormalities: A Matter of Composition or Functionality? *Archives of Medical Research.*; 48(8): 735–53. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.11.003.

37. **Nigam S.K., Bhatnagar V.** (2018) The Systems Biology of Uric Acid Transporters: The Role of Remote Sensing and Signaling. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* Jul; 27(4): 305–313. doi: 10.1097/MNH.0000000000000427.

38. **Ombrello M.J., Kastner D.L.** (2011) Autoinflammation in 2010: expanding clinical spectrum and broadening therapeutic horizons. *Nat. Rev. Rheumatol.*; 7(2): 82–4.

39. **Rajilić-Stojanović M., de Vos W.M.** (2014) The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 38(5): 996–1047. doi: 10.1111/1574-6976.12075.

40. **Raspé C., Weimann A., Czeslick E. et al.** (2013) Glutamine and alanine-induced differential expression of intracellular il-6, il-8, and tnf- α in Lps-stimulated monocytes in human whole-blood. *Cytokine*; 62(1): 52–7.

41. **Ruiz A., Gautschi I., Schild L. et al.** (2018) Human Mutations in SLC2A9 (Glut9) Affect Transport Capacity for Urate. *Front Physiol.*; 9: 476. doi: 10.3389/fphys.2018.00476.

42. **Sender R. et al.** (2016) Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biol.* Blackwell Publishing company. Vol. 14, №8: e1002533.

43. **Shao T., Shao L., Li H. et al.** (2017) Combined signature of the fecal microbiome and metabolome in patients with gout. *Front Microbiol.*, 8: 268.

44. **Tannahill G., Curtis A., Adamik J. et al.** (2013) Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature.* 496 (7444): 238–42. doi: 10.1038/nature11986.

45. **Tassone E.J., Cimellaro A., Perticone M. et al.** (2018) Uric acid impairs insulin signaling by promoting Enpp1 binding to insulin receptor in human umbilical vein endothelial cells. *Front Endocrinol. (Lausanne)*; 9: 98.

46. **Vieira S., Castelli S., Desideri A.** (2015) Importance of a stable topoisomerase IB clamping for an efficient DNA processing: Effect of the Lys (369) Glu mutation. *Int. J. Biol. Macromol.*, 81: 76–82.

47. **Xu X., Li C., Zhou P., Jiang T.** (2016) Uric acid transporters hiding in the intestine. *Pharmaceutical Biology*, Volume 54, Issue 12: 3151–3155. doi.org/10.1080/13880209.2016.1195847.

48. **Yamanaka H., Taniguchi A., Tsuboi H. et al.** (2019) Hypouricaemic effects of yoghurt containing *Lactobacillus gasseri* PA-3 in patients with hyperuricaemia and/or gout: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mod. Rheum. J.* Vol. 29: 146–150. doi:10.1080/14397595.2018.1442183.

49. **Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J. et al.** (2012) Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, v. 486: 222–227.

50. **Zhou D., Liu Y., Zhang X., et al.** (2014) Functional polymorphisms of the ABCG2 Gene Are Associated with Gout Disease in the Chinese Han Male Population. *International Journal of Molecular Sciences.*; 15(5): 9149–9159. doi: 10.3390/ijms15059149.

НАРУШЕНИЯ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

С.Н. Коваль, И.А. Снегурская, В.В. Божко, Д.К. Мирославский, Л.Н. Гридасова

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины» (г. Харьков)

Резюме. В обзоре приводятся данные литературы о патогенезе гиперурикемии и подагры. Показано, что сейчас подагру можно считать больше аутоиммунной патологией, нежели просто нарушением метаболизма мочевой кислоты. Анализ цитируемых работ показывает, что сейчас обращается внимание не только на почечный, но и на экстрапочечный (интестинальный) путь выведения уратов. Приводятся данные об основных уратных транспортерах кишечника, отмечена роль кишечной микробиоты в метаболизме пуринов. Показано, что больные подагрой имеют более высокую распространенность бактерий родов *Prevotella*, *Fusobacterium* и *Bacteroides*, тогда как здоровые лица — более высокую численность бактерий родов *Roseburia*, *Butyrivibrio*, *Coprococcus* и *Faecalibacterium prausnitzii*. Также отмечено, что микрофлора кишечника принимает участие в регулировании процессов неспецифического воспаления, которые характерны для подагрического полиартрита. Обращается внимание, что похожие изменения качественного и количественного состава кишечной микробиоты выявляют не только при нарушениях обмена пуринов, но и при ожирении, синдроме инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, атеросклерозе. Причинами могут быть общие для данных патологий звенья патогенеза — преобладание прессорных факторов ренин-ангиотензиновой системы с последующими гиперпродукцией свободных перекисных радикалов, блокадой продукции оксида азота, нарушениями липидного обмена, присоединением и усугублением процессов неспецифического воспаления.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, уратные транспортеры кишечника, кишечная микробиота.

PURIN METABOLISM DISORDERS AND INTESTINAL MICROBIOTA

S. Koval., I. Snigurska, V. Bozhko,
D. Miloslavsky, L. Gridasova

GI «L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine» (Kharkiv)

Abstract. The review provides literature data on the pathogenesis of hyperuricemia and gout. It has been shown that gout is now considered more an autoimmune pathology than just of uric acid metabolism disorder. The cited works analysis shows that at present researchers pay attention not only to the renal, but also to the extra renal (intestinal) way of urate excretion. The review provides data on the main urate transporters of the intestine. The role of gut microbiota in purine metabolism has also been noted. It was shown that patients with gout have a higher prevalence of bacteria of the families Prevotella, Fusobacterium and Bacteroides, while healthy individuals have a higher abundance of Roseburia, Butyrivibrio, Coprococcus and Faecalibacterium prausnitzii species. It is also noted that

the intestinal microflora is involved in the processes of nonspecific gout polyarthritis inflammation. However, it is noted that similar changes in the qualitative and quantitative composition of the intestinal microbiota are detected not only in various disorders of purine metabolism, but also in obesity, insulin resistance, arterial hypertension, atherosclerosis. The reasons may be the links of pathogenesis common to these pathologies — the predominance of pressor factors of the renin-angiotensin system, followed by overproduction of free peroxide radicals, blockade of nitric oxide production, lipid metabolism disorders, attachment and aggravation of nonspecific inflammation processes.

Key words: hyperuricemia, gout, intestinal urate transporters, intestinal microbiota.

Адреса для листування

Коваль Сергій Миколайович — доктор медичних наук, професор, завідувач відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» 61039, Харків, просп. Любові Малої, 2А

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

PRAC о результатах исследования случаев миокардита после вакцинации

По материалам www.ema.europa.eu

Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA) оценил последние данные об известном риске возникновения миокардита и перикардита после введения вакцины против COVID-19 Comirnaty и Spikevax (ранее — вакцина против COVID-19 от Moderna). В этот обзор вошли два крупных европейских эпидемиологических исследования. Одно было проведено с использованием данных французской национальной системы здравоохранения (Epi-phare), а другое — основано на данных Северного регистра (Nordic registry).

Результат обзора в целом подтверждает риск развития миокардита и перикардита, который уже отражен в информации об этих двух вакцинах, и предоставляет дополнительную информацию о данных состояниях. Так, частота возникновения обоих этих состояний в целом обозначена как «очень редко», и им может быть подвержен до 1 из 10 000 вакцинированных людей. Кроме того, данные показывают, что риск развития миокардита после вакцинации наиболее высок у молодых мужчин.

PRAC рекомендовал соответствующим образом обновить информацию о продуктах.

Миокардит и перикардит могут развиваться в течение нескольких дней после вакцинации, в основ-

ном — на протяжении 14 дней, чаще — после второй дозы.

Что касается **Comirnaty**, французское исследование показывает, что в течение 7 дней после введения второй дозы было зафиксировано около **0,26 дополнительных случаев** миокардита у лиц мужского пола в возрасте 12–29 лет **на 10 000** по сравнению с лицами, не подвергавшимися воздействию вакцины. В исследовании Nordic в течение 28 дней после получения второй дозы отмечено **0,57 дополнительных случаев** миокардита у мужчин в возрасте 16–24 лет на 10 000 по сравнению с лицами, не подвергавшимися воздействию препарата.

В случае **Spikevax** французское исследование показало, что в течение 7 дней после второй дозы было отмечено около **1,3 дополнительных случаев** миокардита у лиц мужского пола в возрасте 12–29 лет на 10 000 по сравнению с теми, кто не подвергался воздействию вакцины. Исследование Nordic показывает, что в течение 28 дней после приема второй дозы Spikevax зафиксировано около **1,9 дополнительных случаев** миокардита у лиц мужского пола в возрасте 16–24 лет на 10 000 по сравнению с лицами, не подвергавшимися воздействию.

EMA подтверждает, что преимущества всех разрешенных вакцин против COVID-19 продолжают перевешивать их риски, учитывая вероятность заболевания COVID-19 и связанных с ним осложнений, и, как показывают научные данные, они уменьшают количество смертей и госпитализаций из-за COVID-19.