

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОДАГРЫ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10041443>

Ширанова Ш.А

Ташкентской медицинской академии

Американские ученые выяснили, что кишечные анаэробы метаболизируют мочевую кислоту до ксантина или короткоцепочечных жирных кислот, что снижает ее концентрацию в крови. Как сообщается в журнале Cell, уничтожение микробиоты у мышей с дефицитом уриказы — фермента у млекопитающих, который метаболизирует мочевую кислоту, — значительно повышает содержание мочевой кислоты в крови животных, а антибиотики против анаэробных бактерий повышают риск развития подагры у людей. Подагра возникает из-за нарушений обмена пуринов — остатков ДНК и РНК. Пурины метаболизируются до плохо растворимой мочевой кислоты и при нарушенной работе почек (наследственной или приобретенной) или слишком большом поступлении ДНК и РНК с пищей ее соли накапливаются в крови, а затем выпадают в мелкие суставы (излюбленное место — большой палец ноги), вызывая сильную боль.

В европейской популяции распространенность подагры составляет до 2,5 процента, мужчины болеют намного чаще женщин, в США у 14,6 процента населения уровень мочевой кислоты в крови превышает нормальные значения. Существующие методы лечения подагры часто бывают малоэффективны или вызывают нежелательные реакции, снижающие качество жизни. Из-за этого врачи и ученые по всему миру ищут новые способы контроля концентрации мочевой кислоты. Поскольку кишечник играет немаловажную роль в утилизации мочевой кислоты, исследователи обращают все больше внимания на этот орган, как на потенциальную терапевтическую мишень при подагре. Однако биохимический процесс утилизации мочевой кислоты в кишечнике изучен недостаточно.

Команда ученых под руководством Дилана Додда (Dylan Dodd) из Медицинской школы Стэнфордского университета исследовала, как на обмен пуринов и мочевой кислоты влияет кишечный микробиом. Хотя известно, что анаэробные бактерии способны разлагать пурины, предыдущие исследования касались только бактерий почвы. Чтобы идентифицировать кишечные бактерии, потребляющие мочевую кислоту, ученые культивировали филогенетически разнообразную библиотеку штаммов бактерий кишечника человека с мочевой кислотой. Выяснилось, что анаэробы Actinobacteria, Firmicutes, Fusobacteria и Proteobacteria активно потребляют мочевую кислоту, чего не обнаружили у Bacteroidetes.

После этого ученые выяснили, что представители кишечного микробиома метаболизируют мочевую кислоту двумя путями: превращают мочевую кислоту в

ксантин или более полно расщепляют ее до лактата, ацетата, бутирата и короткоцепочечных жирных кислот. У *S. sporogenes* — как типичного представителя своей филогенетической линии — ученые идентифицировали гены, ответственные за экспрессию аммиаклиазы, пептидаз, карбамоилтрансферазы, оксидоредуктазы и амидогидролазы, которые способны восстанавливать и расщеплять связи в молекуле мочевой кислоты и метаболизировать ее до конечных продуктов. Кроме того, два факультативных кишечных анаэроба — *E. coli* и *Enterococcus faecalis* — смогли утилизировать мочевую кислоту только в анаэробных условиях. В целом, филогенетический анализ показал, что гены метаболизма мочевой кислоты широко распространены среди кишечных бактерий четырех типов, 19 семейств и 21 рода.

Чтобы проверить, может ли кишечный микробиом компенсировать дефицит уриказы — фермента, преобразующего мочевую кислоту в свободно растворимый аллантаин у негоминидных млекопитающих, — ученые обработали мышей без этого фермента антибиотиками против бактерий кишечного микробиома. Через несколько дней у них значительно повысилась концентрация мочевой кислоты и произошло острое повреждение почек, характерное для подагрической нефропатии.

После этого ученые проверили, как на развитие подагры у людей может влиять прием антибиотиков — клиндамицина против анаэробных бактерий и ко-тримоксазола против аэробных. Для этого они провели ретроспективное когортное исследование с участием 31 тысячи человек — 7,5 тысячи в группе клиндамицина и 23,5 тысячи в группе ко-тримоксазола. Выяснилось, что нарушение анаэробной части микробиома кишечника увеличивает риск развития подагры у людей. Также они обнаружили, что недостаток пищевых волокон после нарушения микробиома приводит к устойчивому нарушению регуляции метаболизма мочевой кислоты в кишечнике.

Результаты этого исследования на фундаментальном и клиническом уровне показывают, что кишечный микробиом принимает непосредственное и значимое участие в обмене мочевой кислоты, и что его нарушения могут привести к повышению концентрации мочевой кислоты и, как следствие, подагре. В дальнейшем эти знания помогут в разработке новых подходов лечения этой болезни.

Помимо очевидных эффектов и симптомов подагры у нее есть и неожиданные осложнения: после приступов подагры временно повышается риск инфаркта миокарда и инсульта.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ и др. Гиперурикемия и ее корреляты в Российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕРФ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(2):153-9.[Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al.Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results

of ESSE-RF epidemiological study). *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2014;10(2):153-9. (In Russ.).

2. Барскова ВГ, Елисеев МС, Денисов ИС и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(6):15-8. [Barskova VG, Eliseev MS, Denisov IS, et al. The rate of metabolic syndrome and comorbidities in patients with gout: data of a multicenter trial. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(6):15-8. (In Russ.).]

3. Елисеев МС, Выходец ИТ, Круглова ИВ и др. Распространенность гиперурикемии у профессиональных спортсменов и ее роль в генезе различных патологических состояний и обменных нарушений. *Современная ревматология*. 2018;12(3):82-8. [Eliseev MS, Vykhodets IT, Kruglova IV, et al. Prevalence of hyperuricemia in professional athletes and its role in the genesis of various pathological conditions and metabolic disturbances. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):82-8. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-82-88.

4. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2039-52. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00346-9.

5. Mendez-Salazar EO, Martinez-Nava GA. Uric acid extrarenal excretion: the gut microbiome as an evident yet understated factor in gout development. *Rheumatol Int*. 2022 Mar; 42(3):403-12. doi: 10.1007/s00296-021-05007-x.

6. Salem F, Kindt N, Marchesi JR, et al. Gut microbiome in chronic rheumatic and inflammatory bowel diseases: Similarities and differences. *United European Gastroenterol J*. 2019 Oct;7(8):1008-32. doi: 10.1177/2050640619867555. Epub 2019 Aug 1.

7. Yin J, Sternes PR, Wang M, et al. Shotgun metagenomics reveals an enrichment of potentially cross-reactive bacterial epitopes in ankylosing spondylitis patients, as well as the effects of TNFi therapy upon microbiome composition. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):132-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215763. Epub 2019 Oct 29.

8. Zhang X, Zhang D, Jia H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015 Aug;21(8):895-905. doi: 10.1038/nm.3914.

9. Scher JU, Ubeda C, Artachoet A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jan; 67(1):128-39. doi: 10.1002/art.38892.

10. Chu Y, Sun S, Huang Y, et al. Metagenomic analysis revealed the potential role of gut microbiome in gout. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2021 Aug 9;7(1):66. doi: 10.1038/s41522-021-00235-2.

11. Guo Z, Zhang J, Wang Z, et al. Intestinal microbiota distinguish gout patients from healthy humans. *Sci Rep*. 2016 Feb 8;6:20602. doi: 10.1038/srep20602.

12. Shao T, Shao L, Li H, et al. Combined signature of the fecal microbiome and metabolome in patients with gout. *Front Microbiol.* 2017 Feb 21;8:268. doi: 10.3389/fmicb.2017.00268. eCollection 2017.
13. de Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: Causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr.* 2012 Apr 4; 4:12. doi: 10.1186/1758-5996-4-12.
14. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, et al. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda).* 2005 Apr;20:125-33. doi: 10.1152/physiol.00039.2004.
15. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. 2002. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* 2002 May 23;417(6887):447-52. doi: 10.1038/nature742.
16. Woodward OM, Kottgen A, Coresh J, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Jun 23;106(25):10338-42. doi: 10.1073/pnas.0901249106. Epub 2009 Jun 8.
17. Sorensen LB. Role of the intestinal tract in the elimination of uric acid. *Arthritis Rheum.* 1965 Oct;8(5):694-706. doi: 10.1002/art.1780080429.
18. Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun.* 2012 Apr 3;3:764. doi: 10.1038/ncomms1756.
19. Dalbeth N, Gosling A, Gaffo A, et al. Gout. *Lancet.* 2021 May 15;397(10287):1843-1855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00569-9. Epub 2021 Mar 30.
20. Crane JK. 2013. Role of host xanthine oxidase in infection due to enteropathogenic and Shiga toxigenic *Escherichia coli*. *Gut Microbes.* Sep-Oct 2013;4(5):388-91. doi: 10.4161/gmic.25584.
21. Karlsson JL, Barker HA. Tracer experiments on the mechanism of uric acid decomposition and acetic acid synthesis by *Clostridium- aciduri*. *J Biol Chem.* 1949 Apr;178(2):891-902.
22. Roxon JJ, Ryan AJ, Wright SE. Reduction of tartrazine by a proteus species isolated from rats. *Food Cosmet Toxicol.* 1966 Aug;4(4):419-26. doi: 10.1016/s0015-6264(66)80583-7.
23. Hsieh CY, Lin HJ, Chen CH, et al. Chronic kidney disease and stroke. *Lancet Neurol.* 2014 Nov;13(11):1071. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70199-1.
24. Aida Eshmurzaeva, Marif Karimov, Iskandar Mavlyanov, Marina Sibirkina, Nigora Tukhtaeva, Bekhzod Abdullaev. The Incidence of Anemia in Patients with Rheumatoid Arthritis // *British journal of Medicine&Medical Research.* 2016. 13(11): pp 1-7, (14.00.00; № 5)
25. Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А. Эндогенные патологические факторы как причина системной воспалительной реакции при ревматоидным артрите // *Терапевтический вестник Узбекистана.* – Ташкент, 2016.-№ 2-3. –С.103-106. (14.00.00; №7)