

Патогенетическая связь микробиома и метаболических нарушений на фоне артериальной гипертензии и подагры у пациентов с сахарным диабетом

С.Д. Синоюшкина¹, <https://orcid.org/0000-0001-9325-1746>, ss.snowflake@yandex.ru

А.В. Горинова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1105-5088>, alena_gorinova@mail.ru

А.С. Белоусова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2322-6497>, alinka.belous2002@yandex.ru

Ю.А. Сорокина¹, <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>, zwx@inbox.ru

О.В. Занозина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>, zwx2@mail.ru

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1

² Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

Резюме

Кардиометаболические заболевания являются одной из актуальных проблем современной медицины. В настоящее время большое внимание уделяется изучению вопроса общности патогенеза сахарного диабета, подагры и артериальной гипертензии. Одной из фармакологических мишеней является коррекция кишечного микробиома и дисбиоза как неотъемлемого звена развития системного воспаления и эндотоксинемии, в т. ч. приводящих к развитию данных патологий. В статье приведены результаты научных исследований, посвященных изучению влияния кишечного микробиома на развитие кардиометаболических заболеваний. Основной целью исследований является поиск рациональной фармакологической терапии кишечного дисбиоза для лечения коморбидных больных. Доказано, что совместно со стандартной медикаментозной терапией, учитывая патогенетические особенности развития кардиометаболических заболеваний, целесообразно применение препаратов, влияющих на кишечный микробиом. Основным классическим подходом можно назвать применение пробиотических препаратов, содержащих живые бактерии. Перспективным направлением стало применение пребиотиков совместно с пробиотическими препаратами для поддержки роста нормофлоры кишечника. Однако данный подход требует длительного периода коррекции флоры, что подтолкнуло к идее использования постбиотиков – сигнальных молекул – продуктов жизнедеятельности микрофлоры для более направленного и быстрого воздействия на патологические процессы как в кишечнике, так и на систему органов в целом. Такой подход дал начало развитию синбиотиков – комплекса микроорганизмов, факторов роста и метаболитов, что позволило более эффективно воздействовать на дисбиотические процессы при различных патологиях, в т. ч. дислипидемии и кардиоваскулярных заболеваниях. Коррекция нарушения проницаемости кишечного барьера поможет предотвратить развитие системных осложнений, связанных с хроническими патологиями. В статье также приведена авторская схема патогенеза кардиометаболических заболеваний, основанная на изучении актуальных научных исследований.

Ключевые слова: микрофлора, дисбиоз, эндотоксемия, пробиотики, пребиотики, постбиотики, синбиотики, кардиометаболические заболевания, системное воспаление

Для цитирования: Синоюшкина СД, Горинова АВ, Белоусова АС, Сорокина ЮА, Занозина ОВ. Патогенетическая связь микробиома и метаболических нарушений на фоне артериальной гипертензии и подагры у пациентов с сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2024;18(16):292–301. <https://doi.org/10.21518/ms2024-386>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic relationship of microbiome and metabolic disorders on the background of hypertension and gout: Potential targets of pharmacotherapy

Snezhana D. Sinyushkina¹, <https://orcid.org/0000-0001-9325-1746>, ss.snowflake@yandex.ru

Alena V. Gorinova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1105-5088>, alena_gorinova@mail.ru

Alina S. Belousova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2322-6497>, alinka.belous2002@yandex.ru

Yulia A. Sorokina¹, <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>, zwx@inbox.ru

Olga V. Zanozina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>, zwx2@mail.ru

¹ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

² Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

Abstract

Cardiometabolic diseases are one of the urgent problems of modern medicine. Currently, much attention is being paid to the study of the common pathogenesis of diabetes mellitus, gout and hypertension. One of the pharmacological targets is the correction of the intestinal microbiome and dysbiosis, as an integral link in the development of systemic inflammation and endotoxemia, leading to the development of these pathologies. The article presents the results of scientific research devoted to the study of the effect of the intestinal microbiome on the development of cardiometabolic diseases. The main goal of the research is to find a rational pharmacological therapy of intestinal dysbiosis for the treatment of comorbid patients. It has been proved that, together with standard drug therapy, taking into account the pathogenetic features of the development of cardiometabolic diseases, it is advisable to use drugs that affect the intestinal microbiome. The main classical approach is the use of probiotic drugs containing live bacteria. The use of probiotics in combination with probiotic drugs to support the growth of intestinal normoflora has become a promising direction. However, this approach requires a long period of correction of the microflora, which prompted the idea of using postbiotics – signaling molecules – products of the vital activity of the microflora for a more targeted and rapid effect on pathological processes, both in the intestine and on the organ system as a whole. This approach promotes the beginning of the development of synbiotics, a complex of microorganisms, growth factors and metabolites that made it possible to more effectively influence on dysbiotic processes in various pathologies, including dyslipidemia and cardiovascular diseases. Correction of intestinal barrier permeability disorders will help prevent the development of systemic complications associated with chronic pathologies. The article also presents the author's scheme of the pathogenesis of cardiometabolic diseases, based on the study of current scientific research.

Keywords: microflora, dysbiosis, endotoxemia, probiotics, prebiotics, postbiotics, synbiotics, cardiometabolic diseases, systemic inflammation

For citation: Sinyushkina SD, Gorinova AV, Belousova AS, Sorokina YuA, Zanozina OV. Pathogenetic relationship of microbiome and metabolic disorders on the background of hypertension and gout: Potential targets of pharmacotherapy. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(16):292–301. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-386>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время неуклонно возрастает заболеваемость различными хроническими заболеваниями, ассоциированными с метаболическими нарушениями [1, 2]. В частности, такие заболевания, как сахарный диабет (СД), подагра и артериальная гипертензия (АГ), могут быть объединены термином «кардиометаболические заболевания». Кроме этого, не являются редкостью случаи коморбидной патологии. По данным зарубежных исследований, наиболее частым сочетанием патологических состояний является одновременное наличие у пациентов СД и сердечно-сосудистых заболеваний [3]. В свою очередь, гиперурикемия является фактором риска развития и прогрессирования гипертензии, атеросклероза, инсулинорезистентности, СД и хронической болезни почек (ХБП) [4].

Актуальным вопросом является поиск точек соприкосновения в патогенезе представленных нозологий. Одним из направлений, занимающихся данным вопросом, является изучение влияния кишечного микробиома и дисбиоза на развитие кардиометаболических заболеваний [5]. В исследованиях активно описываются механизмы влияния дисбаланса кишечной микробиоты на развитие нарушений углеводного обмена, эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, нарушения регуляции артериального давления, нарушения пуринового обмена, увеличение веса и мн. др. Основным ограничением исследований является проблема интерпретации полученных данных. Ввиду многообразия состава микрофлоры и вариабельности показателей вызывает затруднение выявление взаимосвязи того или иного патологического сдвига в организме пациента с определенным микробиомом. Тем не менее на данный момент уже сформированы некоторые метаболические

фенотипы хронических заболеваний – сахарный диабет, болезнь Альцгеймера, ожирение, даже аутизм, что создает предпосылки к созданию и подбору фармакотерапевтических подходов для коррекции и профилактики нарушений микробиоты. В данной статье будут рассмотрены данные изменения в контексте поиска общих патогенетических звеньев, а также возможные подходы фармакологической коррекции.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

Одной из патологий, в отношении патогенеза которой активно изучается роль дисбиоза кишечной микробиоты, является СД 2-го типа. В частности, авторы отмечают, что значимый вклад в патогенетические механизмы развития СД вносит снижение содержания в составе микробиома кишечника *Akkermansia muciniphila* [6–8], что приводит к нарушению целостности муцинового слоя [9]. Муциновый барьер слизистой оболочки кишки предотвращает хроническое воспаление [10]. При этом сам вид данных микроорганизмов признан противовоспалительным агентом и является нормальной составляющей микробиома, определяется в кале здорового человека [11].

В условиях дисбаланса кишечного микробиома и снижения содержания *A. muciniphila* имеет место нарушение целостности кишечного барьера с повышением проницаемости слизистой оболочки, что, в свою очередь, поддерживает поступление липополисахарида (ЛПС) в систему кровообращения [12]. Определенную роль в поддержании барьерной функции слизистой кишечника, регуляции его проницаемости и снижении эндотоксинемии принимают микроорганизмы рода *Bifidobacterium*, содержание которых у пациентов с сахарным диабетом также снижено [13].

Повышенная продукция ЛПС у пациентов с дисбиозом обусловлена превалированием в составе микробиома грамотрицательных микроорганизмов (некоторые штаммы *Bacteroides*, *Proteobacteria*, *Enterobacter*, *Escherichia*), в ходе разрушения мембраны которых он и выделяется [14]. Данный агент, в свою очередь, обеспечивает метаболическую эндотоксинемию и хроническое вялотекущее воспаление, лежащие в основе патогенеза сахарного диабета [15]. Также отмечается, что ЛПС является стимулятором продукции цитокинов, провоцирующих инсулинорезистентность. Механизм реализации данного эффекта заключается в следующем: ЛПС является лигандом для Toll-подобных рецепторов 4-го типа (TLR-4), которые запускают синтез провоспалительных цитокинов, способных нарушать пострецепторную реализацию инсулинового сигнала [16], а также индуцируют апоптоз β -клеток поджелудочной железы [17].

В настоящее время изучается прогностическая и клиническая ценность *A. muciniphila*. В частности, в исследовании [8] показано, что уменьшение содержания данных микроорганизмов отмечается на субклиническом этапе прогрессирования СД, соответственно, может быть применено на ранних этапах диагностики. Авторы работы [18] отмечают снижение *A. muciniphila* в составе микробиома пациентов с СД, а также отрицательную корреляцию между их содержанием и уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c). Отмечается отрицательная корреляция между *A. muciniphila* и избыточным весом и гипергликемией [19].

Ранее обсуждался тот факт, что у пациентов с СД обеднены микроорганизмы, продуцирующие короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Стоит отметить, что данные сигнальные молекулы участвуют в регуляции углеводного обмена за счет следующих механизмов:

- взаимодействуя с рецепторами свободных жирных кислот GPR43 и GPR119, КЦЖК стимулируют секрецию инкретина глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) энтероэндокринными клетками [20–22];
- ГПП-1, в свою очередь, стимулируют выработку инсулина β -клетками поджелудочной железы за счет стимулирования их пролиферации и ингибирования апоптоза [23–25];
- КЦЖК стимулируют экспрессию переносчика глюкозы 4-го типа (GLUT4), соответственно, увеличивают поглощение ее клетками организма [26];
- КЦЖК могут оказывать воздействие на метаболизм глюкозы в печени, подавляя гликолиз и глюконеогенез и увеличивая гликогеногенез, способствуя снижению уровня глюкозы крови [27].

Для пациентов с СД характерно снижение содержания бактерий, вырабатывающих КЦЖК, что приводит к нарушению описанных выше регуляторных механизмов, снижению инкретинового эффекта и развитию инсулинорезистентности [6, 7].

ПОДАГРА

В основе патогенеза подагры лежит повышение уровня мочевой кислоты в крови (гиперурикемия). Но не только клинически манифестная подагра, но и субклиническая

гиперурикемия способствует прогрессированию нарушений углеводного обмена. В вопросе развития гиперурикемии, в свою очередь, наибольший интерес в настоящее время представляет сопутствующий дисбиоз, поскольку около 30% экскреции мочевой кислоты приходится на кишечник [28]. При изучении метаболизма пуринов у пациентов с подагрой было выявлено, что они в основном расщепляются ксантиноксидазой до мочевой кислоты, при этом дальнейший этап ее кишечной экскреции нарушен, что и вызывает гиперурикемию [29, 30].

Экскреция мочевой кислоты через кишечник происходит при участии ксантиноксидазы, продуцируемой, в частности, *Escherichia coli* [31] и способствующей превращению ксантина, продукта пуринового обмена, в мочевую кислоту, а также ряда других ферментов – уриказы, аллантаиназы и аллантаоиказы, которые последовательно расщепляют мочевую кислоту до мочевины и продуцируются представителями рода *Lactobacillus* [32]. По данным литературы, отмечается, что у пациентов с гиперурикемией и подагрой наблюдается дисбаланс в составе кишечного микробиома в виде повышения содержания *E. coli* [31] и снижения *Lactobacillus* [29], в результате чего в кишечнике пациентов с данной патологией наблюдается усиленное образование мочевой кислоты, которая в дальнейшем не способна полностью метаболизироваться в безопасный продукт обмена. В исследовании [33] в результате анализа состава кишечной микробиоты пациентов с СД и высоким, средним, низким содержанием мочевой кислоты, соответственно, было выявлено, что в первой группе преобладали такие микроорганизмы, как *Escherichia* и *Shigella*, что подтверждает описанную выше гипотезу.

Lactobacillus paracasei подавляют активность белка NLRP3, основного компонента одноименной инфлам-массы, участвующей в активной выработке провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-18) в макрофагах [34] и развитии острого приступа подагрического артрита [35], и, наоборот, увеличивают продукцию противовоспалительных цитокинов, включая ИЛ-10 [36]. В условиях сниженного у пациентов с подагрой содержания представителей *Lactobacillus* данный защитный механизм нарушен.

Также отмечается, что у лиц с гиперурикемией снижено содержание *Bifidobacterium*, соответственно, имеет место нарушение проницаемости кишечного барьера [37]. Это важно рассмотреть в совокупности с еще одной особенностью кишечного микробиома таких пациентов – повышение общего содержания грамотрицательных микроорганизмов, в частности, некоторые исследования показали, что значительно увеличивается количество *Bacteroides* [38, 39]. Продукт распада их клеточной стенки (ЛПС), попадая в системный кровоток, провоцирует образование провоспалительных цитокинов через стимуляцию TLR4 и поддерживает хроническое воспаление как важный компонент патогенеза подагры [40–42].

В исследовании [29] было показано, что у пациентов с подагрой отмечается значительное снижение *Faecalibacterium prausnitzii*, – это бутират-продуцирующие

микроорганизмы, обладающие защитными свойствами в отношении хронического воспаления. В частности, продуцируемый ими бутират резко снижает активность провоспалительного ИЛ-12 при одновременном повышении противовоспалительного ИЛ-10 [43]. Также он обладает ингибирующим воздействием на деацетилазу гистонов, подавляя продукцию провоспалительного ИЛ-1 β в макрофагах [44]. Бутират способствует нормализации функции кишечного барьера за счет поддержания стабильности и целостности эпителиального барьера путем регуляции экспрессии белков плотных соединений (tight junction proteins – TJ), таких как клаудин и белки окклюдующих соединений (zonula occludens) [45–47].

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

АГ представляет собой мультифакториальное заболевание, одним из звеньев патогенеза которого в настоящее время рассматривают нарушение состава кишечного микробиома. Дисбиоз, ассоциированный с повышением артериального давления, демонстрируется как на лабораторных животных [48], так и в исследованиях пациентов [49].

Один из механизмов, который играет роль в нарушении регуляции артериального давления, считают увеличение представительства фила *Proteobacteria* – грам-отрицательных микроорганизмов [50], при разрушении клеточной стенки которых происходит избыточное образование ЛПС [51]. Эндотоксинемия и синдром системного воспалительного ответа в настоящее время также рассматриваются как звенья патогенеза АГ [52]. Другое нарушение, позволяющее реализовываться описанному механизму, выявленное у лиц, страдающих повышением артериального давления, – снижение содержания КЦЖК-продуцирующих микроорганизмов и нарушение целостности кишечного барьера вследствие этого [53]. В исследовании [54] были проанализированы маркеры функциональной полноценности эпителиального барьера кишечника: у пациентов с артериальной гипертензией относительно здоровых лиц были повышены ЛПС, зонулин и белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP), что указывает на нарушение барьерной функции кишечника и активацию компенсаторных и защитных механизмов.

Отмечается, что КЦЖК также являются важными сигнальными молекулами, поскольку способны через активацию GPR41 и GPR43 рецепторов вызывать сосудорасширяющий эффект, тем самым снижать уровень артериального давления [55, 56]. Таким образом, КЦЖК ассоциируются с более низким артериальным давлением [57, 58], а при развитии АГ содержание их продуцентов в микробиоме снижается [59].

ЛПС как активатор выработки провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6), в свою очередь, негативно воздействует на регуляцию деятельности сердечно-сосудистой системы. В экспериментах на животных было показано, что ЛПС через стимуляцию TLR4 приводит к усилению выброса норадреналина и вегетативной дисфункции в виде увеличения ЧСС, а также ослабляет чувствительность барорецепторного рефлекса [60].

Определенную роль в прогрессировании артериальной гипертензии, особенно у пациентов с хронической болезнью почек, играют уремические токсины, являющиеся метаболитами микробиоты кишечника, в частности индоксилсульфат (indoxylsulfate – IS) [61]. В норме триптофан метаболизируется представителями кишечного микробиома в индол и индолуксусную кислоту, а печенью – в индоксилсульфат, после чего связанные с альбумином фракции экскретируются почками путем тубулярной канальцевой секреции, а несвязанные токсины выводятся посредством клубочковой фильтрации [62, 63]. В свою очередь, при хронической болезни почек почечная экскреция данного уремического токсина нарушается, соответственно, его концентрация в крови повышается [64, 65]. В исследованиях отмечают следующие возможные негативные воздействия индоксилсульфата: он может способствовать развитию тубулоинтерстициального фиброза, снижать жизнеспособность подоцитов почечного клубочка, а также индуцировать заболевания периферических сосудов и тромбоз сосудистого русла [66–68]. Таким образом, это может провоцировать развитие нефрогенной артериальной гипертензии (как ренопаренхиматозной, так и реноваскулярной).

Еще один уремический токсин, который играет роль в прогрессировании почечной патологии и ассоциированной с ней артериальной гипертензии, – триметиламин-N-оксид (ТМАО), являющийся продуктом распада холина, фосфатидилхолина и пищевого L-карнитина, повышение концентрации которого ассоциировано с увеличением представительства бактерий рода *Prevotella*, которое также характерно для лиц с артериальной гипертензией [69]. ТМАО стимулирует тубулярный интерстициальный фиброз [70], его уровень значительно повышен у пациентов с хронической болезнью почек по сравнению со здоровыми лицами [71]. Он провоцирует образование атеросклеротических бляшек за счет стимуляции накопления холестерина макрофагами и образования пенных клеток [72], а также стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов и поддерживает системное воспаление [73].

ОБЩНОСТЬ ПАТОГЕНЕЗА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДИСБИОЗА

Если перейти к рассмотрению патогенеза описанных ранее патологий в контексте коморбидности, то можно выделить основной механизм – эндотоксинемия и поддержание хронического воспаления. На уровне микробиома это связано с повышением содержания у пациентов различных представителей грам-отрицательных микроорганизмов и, соответственно, ЛПС [5], с одной стороны. С другой стороны, уменьшение содержания микроорганизмов, участвующих в поддержании целостности кишечного барьера (КЦЖК-продуцирующие микроорганизмы, *A. muciniphila*, *Bifidobacterium*), приводит к повышению его проницаемости и поступлению ЛПС в системный кровоток [6, 74, 75]. Через активацию TLR4-рецепторов ЛПС индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6).

В настоящее время рассматривается вопрос взаимосвязи кардиометаболических заболеваний и метаболического синдрома с хроническим воспалением. Например, в литературе отмечается, что между концентрацией провоспалительных цитокинов и повреждением рецепторов инсулина есть положительная корреляция, а с транслокацией GLUT4 на плазматическую мембрану – отрицательная, что провоцирует инсулинорезистентность [76, 77]. При подагре провоспалительные цитокины способствуют усугублению повреждающего воздействия на суставы, а также развитию подагрических приступов [78]. Маркеры воспалительных реакций сейчас также рассматриваются как неблагоприятные прогностические факторы развития сердечно-сосудистой патологии [61].

На рисунке представлена разработанная авторским коллективом схема патогенеза, обобщающая описанные выше данные и определяющая общие механизмы воздей-

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В КОНТЕКСТЕ КОРРЕКЦИИ КИШЕЧНОГО ДИСБИОЗА И ОБЩНОСТИ ПАТОГЕНЕЗА КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Подбор и оптимизация терапевтических подходов с учетом особенности патогенетических механизмов становятся все более актуальным для коморбидных пациентов [5]. В данном разделе предлагаем рассмотреть

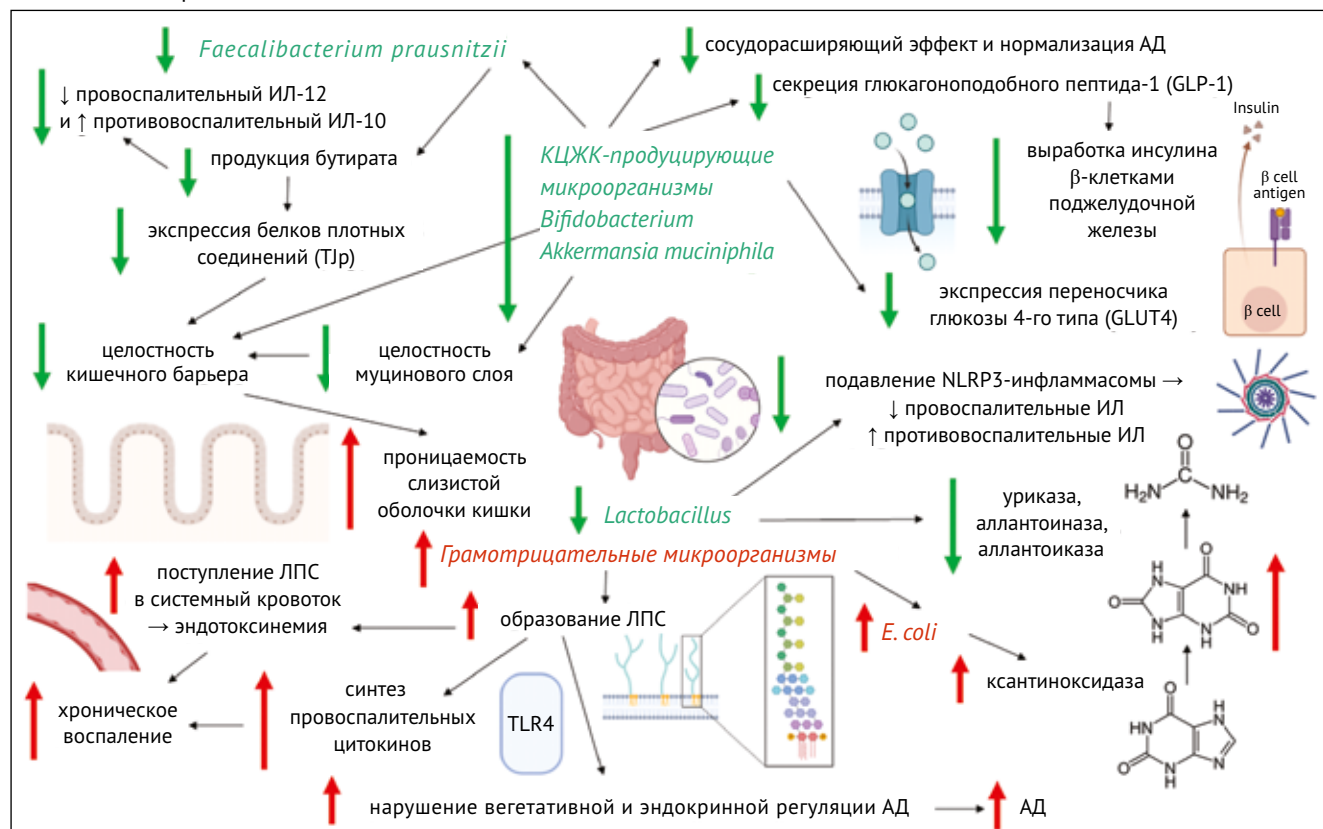
возможности медикаментозной терапии с двух позиций: опосредованное воздействие лекарственных препаратов на кишечный микробиом и связанные с ним эффекты и непосредственная коррекция дисбиоза пробиотическими штаммами.

Многие лекарственные препараты, успешно использующиеся в терапии рассмотренных нами ранее кардиометаболических заболеваний, обладают способностью косвенно регулировать состав кишечной микробиоты либо корректировать ассоциированные с ней метаболические изменения. В частности, один из наиболее изученных лекарственных препаратов первого ряда – метформин обладает благоприятным влиянием на состав кишечного микробиома: он увеличивает относительную численность родов *Akkermansia*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, а также КЦЖК-продуцирующих микроорганизмов [79–81]. Это приводит к восстановлению целостности кишечного барьера, уменьшению уровня метаболической эндотоксинемии, восстановлению реализации инкретинового эффекта. Современными препаратами в терапии СД 2-го типа являются глиптины или ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), влияние которых на состав микробиома активно изучается. В частности, в работах [82, 83] на лабораторных животных с сахарным диабетом было выявлено увеличение содержания КЦЖК-продуцирующих микроорганизмов.

Отдельно стоит остановиться на рассмотрении плейотропных эффектов ряда противодиабетических

● **Рисунок.** Общие механизмы патогенеза сахарного диабета, подагры и артериальной гипертензии, связанные с изменением состава кишечного микробиома

● **Figure.** Common pathogenic mechanisms of diabetes mellitus, gout and arterial hypertension, associated with changes in gut microbiome composition



препаратов, оказывающих воздействие на уровень мочевой кислоты. Механизм действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ2) заключается в снижении реабсорбции натрия и глюкозы в проксимальных канальцах почек, что приводит к увеличению доставки натрия в *macula densa* и активации тубулогломерулярной обратной связи, вазоконстрикции афферентных артериол и снижению внутриклубочкового давления [84, 85]. Таким образом, помимо антигипергликемического эффекта, данные препараты проявляют антигипертензивный и нефропротективный эффекты [86], поэтому являются важной составляющей терапии не только СД 2-го типа, но и хронической сердечной недостаточности и ХБП [87]. В настоящее время в экспериментах изучается влияние этих препаратов на метаболизм мочевой кислоты. В частности, отмечается, что ингибирование НГЛТ2 снижает внутриклеточные уровни гипоксантина путем подавления активности ферментов, обеспечивающих активность пентозофосфатного пути как источника рибозы для синтеза пуриновых оснований [88]. Основным гипотетическим механизмом, описываемым в литературе, является способность данных препаратов вызывать усиление почечной экскреции мочевой кислоты [89–91]. Среди других противодиабетических препаратов способность корректировать уровень мочевой кислоты описана у ИДПП-4, в частности, отмечается, что линаглиптин может эффективнее других препаратов этой группы работать у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и гиперурикемией [92].

В патогенезе гиперурикемии особую роль уделяют неадекватно повышенной активности ксантиноксидазы, приводящей к повышенному образованию мочевой кислоты. Отмечается, что активность этого фермента положительно коррелирует с инсулинорезистентностью, индексом массы тела, низкосистемным воспалением [93], а также негативным клиническим исходом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [94]. В терапии гиперурикемии и подагры распространен аллопуринол, однако в настоящее время широко изучаются непуринные селективные ингибиторы ксантиноксидазы, которые демонстрируют органопротективные эффекты [95] и корректируют метаболизм пуринов на модели ишемически-реперфузионного повреждения почек у мышей [96].

Применение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является основой терапии артериальной гипертензии, обладая рядом сопутствующих эффектов: эти препараты обеспечивают снижение внутриклубочкового давления и клубочковой гиперfiltrации [97–99] и, соответственно, нефропротективный эффект, снижают пред- и постнагрузку на сердце и оказывают кардиопротективный эффект, а также уменьшают индуцированный ангиотензином II окислительный стресс, воспаление и фиброз [100]. В экспериментах изучается воздействие лекарственных препаратов данной группы на кишечный микробиом: в работах описывается увеличение *Lactobacillus* [101], *Bifidobacterium* и КЦЖК-продуцентов [102] у спонтанно-гипертензивных крыс при применении сартанов.

Наряду со стандартной медикаментозной терапией, учитывая патогенетические особенности развития кардиометаболических заболеваний, отмечается целесообразность применения препаратов, влияющих на кишечный микробиом. Пробиотики – препараты на основе живых представителей штаммов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, которые позволяют подавлять воспаление, защищать и восстанавливать слизистый барьер кишечника, подавляя хроническое затяжное воспаление [103].

В настоящее время оценивается целесообразность добавления пробиотических добавок в качестве дополнительного метода коррекции гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом. В метаанализе [104] отмечено, что уровень HbA1c (8 исследований, 489 пациентов, $p=0,02$), уровень глюкозы крови натощак (14 исследований, 842 пациента, $p=0,003$) и резистентность к инсулину (8 исследований, 524 пациента, $p<0,00001$) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа статистически значимо снижались в случае, если они принимали пробиотики.

Следующее поколение пробиотиков, таких как *F. prausnitzii* и *A. muciniphila*, показало многообещающие результаты у пациентов с гиперурикемией [105]. В работе [33] авторы отмечают, что важно нормализовать у пациентов с гиперурикемией содержание в микробиоме КЦЖК-продуцирующих микроорганизмов, в частности *Faecalibacterium*, для нормализации продукции бутирата и целостности кишечного барьера. *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus gasseri* потенциально могут использоваться в качестве пробиотиков для ликвидации гиперурикемии за счет утилизации промежуточных продуктов пуринового метаболизма [106] и, соответственно, снижения уровня мочевой кислоты у пациентов с нарушением ряда реакций пуринового обмена вследствие дисбиоза [107].

Изучается возможность применения пробиотических штаммов и у пациентов с артериальной гипертензией. Исследования, проведенные у таких пациентов, а также на животных моделях показали, что мероприятия, направленные на изменение микробиоты кишечника (обогащенная пищевыми волокнами диета и пробиотики) приводили к снижению артериального давления. Так, применение пробиотического штамма *Lactobacillus murinus* у лабораторных животных, находившихся на высокосолевого диеты, приводило к нормализации артериального давления. Приведенные примеры показывают значительную роль дисбиотических изменений кишечной микробиоты в развитии артериальной гипертензии [61, 64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимый вклад вносит рациональное питание и соблюдение определенной диеты. Так, например, избыточное поступление лейцина с пищевыми продуктами при высокобелковой диете (молочные и мясные продукты (говядина), яйца, соевые бобы, арахис, миндаль) приводит к сдвигу в микрофлоре кишечника, что, в свою очередь, стимулирует воспаление в эндотелии сосудов и прогрессирование атеросклероза [108]. Однако подобный тип рациона питания считается необходимым для роста

нормальной микрофлоры, наряду с пребиотиками и пищевыми волокнами растительного происхождения. Пребиотики представляют собой различные соединения, необходимые для поддержания роста полезной микрофлоры. Невозможно колонизировать кишечник необходимыми микроорганизмами без дополнительных факторов роста, поэтому колонии могут просто погибнуть при агрессивном росте патогенной микрофлоры. Основными источниками служат пектины, инулин, олигомеры маннозы, фруктаны [109, 110]. Они широко представлены в продуктах питания, но для получения терапевтической концентрации требуется большой объем пищевых продуктов, что в ряде случаев не представляется возможным или будет неэффективным из-за превалирования патогенной флоры и/или подавления нормофлоры.

Комплексный подход – рациональная фармакотерапия основного заболевания, диета, прием пробиотических и пребиотических препаратов, способствующих более эффективному контролю заболевания, снижению интенсивности прогрессирования осложнений. Так, например, синбиотические препараты (состоящие из микроорганизмов и пребиотиков) не только эффективно снижали уровень общего холестерина, инсулинорезистентности, но и способствовали снижению артериального давления и вязкости крови [111]. Помимо пребиотических и синбиотических препаратов, перспективным подходом представляется использование постбиотиков. Определение постбиотиков было опубликовано ISAPP в 2021 г. и относится к получению неживых микроорганизмов и/или их компонентов, которое приносит пользу для здоровья хозяина [112]. Они включают широкий спектр компонентов,

таких как инактивированные микробные клетки, компоненты клеточной стенки, функциональные белки, пептиды, КЦЖК, полиамины, витамины, бактериоцины и другие биологически активные метаболиты. Точный состав постбиотиков, образующихся в результате метаболизма пробиотиков, зависит от используемого пробиотического штамма, условий роста и доступных для ферментации субстратов. Данный аспект позволяет направленно воздействовать на тот или иной процесс – снижение воспалительного процесса, проницаемости, уровня липидов, минуя длительный этап нормализации состава микрофлоры, что не исключает ее коррекции в последующем для снижения интенсивности прогрессирования патологии [113]. Некоторые постбиотики уже нашли свое место в терапии некоторых заболеваний, например синдроме раздраженной кишки [114], анемии [115], колоректальном раке [116].

В настоящее время кишечный дисбиоз рассматривается как неотъемлемая часть патогенеза многих заболеваний, в т. ч. кардиометаболических, к которым можно отнести сахарный диабет, подагру, артериальную гипертензию. В основе развития данных патологий лежит в т. ч. развитие хронического системного воспаления и эндотоксинемии вследствие нарушения состава микробиома и проницаемости кишечного барьера. Понимание этой общности патогенеза стоит также учитывать и при назначении пациентам, в особенности коморбидным, медикаментозной терапии.



Поступила / Received 15.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2024
Принята в печать / Accepted 09.09.2024

Список литературы / References

- Newgard CB. Metabolomics and Metabolic Diseases: Where Do We Stand? *Cell Metabolism*. 2017;25(1):43–56. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.018>.
- Xu C, Cao Z. Cardiometabolic diseases, total mortality, and benefits of adherence to a healthy lifestyle: a 13-year prospective UK Biobank study. *J Transl Med*. 2022;20(1):234. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03439-y>.
- Zemedikun DT, Gray LJ, Khunti K, Davies MJ, Dhalwani NN. Patterns of Multimorbidity in Middle-Aged and Older Adults: An Analysis of the UK Biobank Data. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(7):857–866. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.012>.
- Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, Kalaitzidis R, Liamis G. Uric acid and incident chronic kidney disease in dyslipidemic individuals. *Cur Med Res Opin*. 2018;34(7):1193–1199. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1372157>.
- Wang Z, Li Y, Liao W, Huang J, Liu Y, Li Z et al. Gut microbiota remodeling: A promising therapeutic strategy to confront hyperuricemia and gout. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:935723. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.935723>.
- Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathog*. 2021;13(1):50. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00446-0>.
- Zhao L, Lou H, Peng Y, Chen S, Zhang Y, Li X. Comprehensive relationships between gut microbiome and faecal metabolome in individuals with type 2 diabetes and its complications. *Endocrine*. 2019;66(3):526–537. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02103-8>.
- Yassour M, Lim MY, Yun HS, Tickle TL, Sung J, Song YM et al. Sub-clinical detection of gut microbial biomarkers of obesity and type 2 diabetes. *Genome Med*. 2016;8(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0271-6>.
- Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(22):9066–9071. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>.
- Grondin JA, Kwon YH, Far PM, Haq S, Khan WI. Mucins in Intestinal Mucosal Defense and Inflammation: Learning From Clinical and Experimental Studies. *Front Immunol*. 2020;11:2054. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02054>.
- Li J, Yang G, Zhang Q, Liu Z, Jiang X, Xin Y. Function of *Akkermansia muciniphila* in type 2 diabetes and related diseases. *Front Microbiol*. 2023;14:1172400. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1172400>.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761–1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>.
- Sedighi M, Razavi S, Navab-Moghadam F, Khamseh ME, Alaei-Shahmiri F, Mehrdash A et al. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Microbial Pathogenesis*. 2017;111:362–369. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.08.038>.
- Qin X, Zou H. The role of lipopolysaccharides in diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol*. 2022;22(1):86. <https://doi.org/10.1186/s12886-022-02296-z>.
- Gomes JMG, Costa JDA, Alfenas RDCG. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism*. 2017;68:133–144. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.009>.
- Grinevich VN, Tkacheva ON, Egshatyan LV, Sas EI, Efimov OI. Contribution of the gut microbiota to the pathogenesis of insulin resistance (literature review). *Profil Med*. 2015;18(1):54. <https://doi.org/10.17116/profmed201518154-58>.
- Sikalidis AK, Maykish A. The Gut Microbiome and Type 2 Diabetes Mellitus: Discussing A Complex Relationship. *Biomedicine*. 2020;8(1):8. <https://doi.org/10.3390/biomedicine8010008>.
- Shih CT, Yeh YT, Lin CC, Yang LY, Chiang CP. *Akkermansia muciniphila* is Negatively Correlated with Hemoglobin A1c in Refractory Diabetes. *Microorganisms*. 2020;8(9):1360. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091360>.
- Gao X, Huynh BT, Guillemot D, Glaser P, Opatowski L. Inference of Significant Microbial Interactions From Longitudinal Metagenomics Data. *Front Microbiol*. 2018;9:2319. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02319>.

20. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E et al. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein – Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012;61(2):364–371. <https://doi.org/10.2337/db11-1019>.
21. Mandøe MJ, Hansen KB, Hartmann B, Rehfeld JF, Holst JJ, Hansen HS. The 2-monoacylglycerol moiety of dietary fat appears to be responsible for the fat-induced release of GLP-1 in humans. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(3):548–555. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.106799>.
22. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>.
23. Sternini C, Anselmi L, Rozengurt E. Enteroendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(1):73–78. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3282f43a73>.
24. Amato A, Cinci L, Rotondo A, Serio R, Fausone-Pellegrini MS, Vannucchi MG et al. Peripheral motor action of glucagon-like peptide-1 through enteric neuronal receptors: GLP-1 and intestinal motility. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(6):664. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01476.x>.
25. Covasa M, Stephens RW, Todorean R, Cobuz C. Intestinal Sensing by Gut Microbiota: Targeting Gut Peptides. *Front Endocrinol*. 2019;10:82. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00082>.
26. He J, Zhang P, Shen L, Niu L, Tan Y, Chen L et al. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6356. <https://doi.org/10.3390/ijms21176356>.
27. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(10):577–591. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.128>.
28. Méndez-Salazar EO, Vázquez-Mellado J, Casimiro-Soriguer CS, Dopazo J, Çubuk C, Zamudio-Cuevas Y et al. Taxonomic variations in the gut microbiome of gout patients with and without tophi might have a functional impact on urate metabolism. *Mol Med*. 2021;27(1):50. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00311-5>.
29. Guo Z, Zhang J, Wang Z, Ang KY, Huang S, Hou Q et al. Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients from Healthy Humans. *Sci Rep*. 2016;6(1):20602. <https://doi.org/10.1038/srep20602>.
30. Xing SC, Meng DM, Chen Y, Jiang G, Liu XS, Li N et al. Study on the Diversity of Bacteroides and Clostridium in Patients with Primary Gout. *Cell Biochem Biophys*. 2015;71(2):707–715. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0253-5>.
31. Crane JK, Naeher TM, Broome JE, Boedeker EC. Role of Host Xanthine Oxidase in Infection Due to Enteropathogenic and Shiga-Toxigenic Escherichia coli. McCormick BA, ed. *Infect Immun*. 2013;81(4):1129–1139. <https://doi.org/10.1128/IAI.01124-12>.
32. Hsieh CY, Lin HJ, Chen CH, Lai ECC, Yang YHK. Chronic kidney disease and stroke. *Lancet Neurol*. 2014;13(11):1071. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70199-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70199-1).
33. Zhang W, Wang T, Guo R, Cui W, Yu W, Wang Z et al. Variation of Serum Uric Acid Is Associated With Gut Microbiota in Patients With Diabetes Mellitus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;11:761757. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.761757>.
34. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237–241. <https://doi.org/10.1038/nature04516>.
35. Joosten LA, Netea MG, Mylona E, Koenders MI, Malireddi RK, Oosting M et al. Engagement of fatty acids with toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3237–3248. <https://doi.org/10.1002/art.27667>.
36. Yamazaki T, Ohshio K, Sugamata M, Morita Y. Lactic acid bacterium, *Lactobacillus paracasei* KW3110, suppresses inflammatory stress-induced caspase-1 activation by promoting interleukin-10 production in mouse and human immune cells. *PLoS ONE*. 2020;15(8):e0237754. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237754>.
37. Елисеєв МС, Харламова ЕН, Желябина ОВ, Лила АМ. Микробиота как новый патогенетический фактор развития хронической гиперурикемии и подагры. Часть I: современное состояние проблемы. *Современная ревматология*. 2022;16(5):7–12. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-5-7-12>.
38. 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*. 2022;16(5):7–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-5-7-12>.
39. Henson MA. Interrogation of the perturbed gut microbiota in gouty arthritis patients through in silico metabolic modeling. *Eng Life Sci*. 2021;21(7):489–501. <https://doi.org/10.1002/elsc.202100003>.
40. Chu Y, Sun S, Huang Y, Gao Q, Xie X, Wang P et al. Metagenomic analysis revealed the potential role of gut microbiome in gout. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2021;7(1):66. <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00235-2>.
41. Vaure C, Liu Y. A Comparative Review of Toll-Like Receptor 4 Expression and Functionality in Different Animal Species. *Front Immunol*. 2014;5:316. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00316>.
42. Lv Q, Xu D, Zhang X, Yang X, Zhao P, Cui X et al. Association of Hyperuricemia With Immune Disorders and Intestinal Barrier Dysfunction. *Front Physiol*. 2020;11:524236. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.524236>.
43. Xu D, Lv Q, Wang X, Cui X, Zhao P, Yang X et al. Hyperuricemia is associated with impaired intestinal permeability in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317(4):G484–G492. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00151.2019>.
44. Säemann MD, Böhmig GA, Osterreicher CH, Burtscher H, Parolini O, Diakos C et al. Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *FASEB J*. 2000;14(15):2380–2382. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0359fje>.
45. Cleophas MC, Crişan TO, Lemmers H, Toenhake-Dijkstra H, Fossati G, Jansen TL et al. Suppression of monosodium urate crystal-induced cytokine production by butyrate is mediated by the inhibition of class I histone deacetylases. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):593–600. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206258>.
46. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM et al. Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470–1481. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>.
47. Wang HB, Wang PY, Wang X, Wan YL, Liu YC. Butyrate Enhances Intestinal Epithelial Barrier Function via Up-Regulation of Tight Junction Protein Claudin-1 Transcription. *Dig Dis Sci*. 2012;57(12):3126–3135. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2259-4>.
48. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189–200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>.
49. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017;5(1):14. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0222-x>.
50. Verhaar BJH, Collard D, Prodan A, Levels JHM, Zwirderman AH, Bäckhed F et al. Associations between gut microbiota, faecal short-chain fatty acids, and blood pressure across ethnic groups: the HELIUS study. *Eur Heart J*. 2020;41(44):4259–4267. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa704>.
51. Razavi AC, Potts KS, Kelly TN, Bazzano LA. Sex, gut microbiome, and cardiovascular disease risk. *Biol Sex Differ*. 2019;10(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0240-z>.
52. Raetz CRH, Whitfield C. Lipopolysaccharide Endotoxins. *Annu Rev Biochem*. 2002;71(1):635–700. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414>.
53. Kotrova AD, Shishkin AN, Ermolenko EI, Saraykina DA, Volovnikova VA. Gut microbiota and hypertension. *Arter Gipertenz*. 2021;26(6):620–628. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-6-620-628>.
54. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(4):198–206. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0248-8>.
55. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(6):701–718. <https://doi.org/10.1042/CS20180087>.
56. Ivanova AYU, Rysenkova EYu, Smirnova MD, Fofanova TV, Medvedev OS. Antioxidant effect of gut microbiota on cardiovascular system. *Kardio Vestn*. 2021;16(2):15. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211602115>.
57. Busnelli M, Manzini S, Chiesa G. The Gut Microbiota Affects Host Pathophysiology as an Endocrine Organ: A Focus on Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2019;12(1):79. <https://doi.org/10.3390/nu12010079>.
58. Huat J, Leenders J, Taminiau B, Descy J, Saint-Remy A, Daube G et al. Gut Microbiota and Fecal Levels of Short-Chain Fatty Acids Differ Upon 24-Hour Blood Pressure Levels in Men. *Hypertension*. 2019;74(4):1005–1013. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12588>.
59. Sun S, Lulla A, Sioda M, Winglee K, Wu MC, Jacobs DRJr et al. Gut Microbiota Composition and Blood Pressure: The CARDIA Study. *Hypertension*. 2019;73(5):998–1006. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109>.
60. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM et al. Gut Dysbiosis Is Linked to Hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1331–1340. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>.
61. Masson GS, Nair AR, Dange RB, Silva-Souares PP, Michelini LC, Francis J. Toll-Like Receptor 4 Promotes Autonomic Dysfunction, Inflammation and Microglia Activation in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus: Role of Endoplasmic Reticulum Stress. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0122850. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122850>.
62. Barantsevich NE, Konradi AO, Barantsevich EP. Arterial hypertension: The role of gut microbiota. *Arter Gipertenz*. 2020;25(5):460–466. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466>.
63. Suchy-Dacey AM, Laha T, Hoofnagle A, Newitt R, Sirich TL, Meyer TW et al. Tubular Secretion in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2148–2155. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014121193>.

63. Lin CJ, Chen HH, Pan CF, Chuang CK, Wang TJ, Sun FJ et al. p-cresylsulfate and indoxyl sulfate level at different stages of chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal*. 2011;25(3):191–197. <https://doi.org/10.1002/jcla.20456>.
64. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):938–947. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq580>.
65. Ellis RJ, Small DM, Vesey DA, Johnson DW, Francis R, Vitetta L et al. Indoxyl sulphate and kidney disease: Causes, consequences and interventions. *Nephrology*. 2016;21(3):170–177. <https://doi.org/10.1111/nep.12580>.
66. Fujii H, Goto S, Fukagawa M. Role of Uremic Toxins for Kidney, Cardiovascular, and Bone Dysfunction. *Toxins*. 2018;10(5):202. <https://doi.org/10.3390/toxins10050202>.
67. Motojima M, Hosokawa A, Yamato H, Muraki T, Yoshioka T. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF- κ B and free radical in proximal tubular cells. *Kidney Int*. 2003;63(5):1671–1680. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00906.x>.
68. Kim SM, Song IH. The clinical impact of gut microbiota in chronic kidney disease. *Korean J Intern Med*. 2020;35(6):1305–1316. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.411>.
69. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(5):576–585. <https://doi.org/10.1038/nm.3145>.
70. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatista-Boyle B et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-Oxide (TMAO) Pathway Contributes to Both Development of Renal Insufficiency and Mortality Risk in Chronic Kidney Disease. *Circ Res*. 2015;116(3):448–455. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305360>.
71. Missailidis C, Hällqvist J, Qureshi AR, Barany P, Heimbürger O, Lindholm B et al. Serum Trimethylamine-N-Oxide Is Strongly Related to Renal Function and Predicts Outcome in Chronic Kidney Disease. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0141738. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141738>.
72. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57–63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>.
73. Chen K, Zheng X, Feng M, Li D, Zhang H. Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide Contributes to Cardiac Dysfunction in Western Diet-Induced Obese Mice. *Front Physiol*. 2017;8:139. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00139>.
74. Ohira H, Tsutsui W, Fujioka Y. Are Short Chain Fatty Acids in Gut Microbiota Defensive Players for Inflammation and Atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(7):660–672. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17006>.
75. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS ONE*. 2010;5(2):e9085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>.
76. Kojta I, Chacińska M, Blachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020;12(5):1305. <https://doi.org/10.3390/nu12051305>.
77. Schnabel RB, Hasenfuß G, Buchmann S, Kahl KG, Aeschbacher S, Osswald S et al. Heart and brain interactions: Pathophysiology and management of cardio-psycho-neurological disorders. *Herz*. 2021;46(2):138–149. <https://doi.org/10.1007/s00059-021-05022-5>.
78. Klück V, Liu R, Joosten LAB. The role of interleukin-1 family members in hyperuricemia and gout. *Joint Bone Spine*. 2021;88(2):105092. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.105092>.
79. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017;23(7):850–858. <https://doi.org/10.1038/nm.4345>.
80. Rodriguez J, Hiel S, Delzenne NM. Metformin: old friend, new ways of action—implication of the gut microbiome? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(4):294–301. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000468>.
81. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2014;63(5):727–735. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303839>.
82. Yan X, Feng B, Li P, Tang Z, Wang L. Microflora Disturbance during Progression of Glucose Intolerance and Effect of Sitagliptin: An Animal Study. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2093171. <https://doi.org/10.1155/2016/2093171>.
83. Zhang Q, Xiao X, Li M, Yu M, Ping F, Zheng J et al. Vildagliptin increases butyrate-producing bacteria in the gut of diabetic rats. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0184735. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184735>.
84. Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, Tang SCW, Nangaku M. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. *Nephrology*. 2021;26(6):491–500. <https://doi.org/10.1111/nep.13860>.
85. Packer M. Fetal Reprogramming of Nutrient Surplus Signaling, O-GlcNAcylation, and the Evolution of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2023;34(9):1480–1491. <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000177>.
86. Lingli X, Wenfang X. Characteristics and molecular mechanisms through which SGLT2 inhibitors improve metabolic diseases: A mechanism review. *Life Sci*. 2022;300:120543. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120543>.
87. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorespiratory Effects. *Circulation*. 2020;142(11):1028–1039. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691>.
88. Lu YP, Zhang ZY, Wu HW, Fang LJ, Hu B, Tang C et al. SGLT2 inhibitors improve kidney function and morphology by regulating renal metabolic reprogramming in mice with diabetic kidney disease. *J Transl Med*. 2022;20(1):420. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03629-8>.
89. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761–772. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0406-8>.
90. Novikov A, Fu Y, Huang W, Freeman B, Patel R, van Ginkel C et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;316(1):F173–F185. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00462.2018>.
91. Suik DL, Van Baar MJB, Van Bommel EJM, Iqbal Z, Krebber MM, Vallon V et al. SGLT2 Inhibition and Uric Acid Excretion in Patients with Type 2 Diabetes and Normal Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(5):663–671. <https://doi.org/10.2215/CJN.11480821>.
92. Liu Z, Kong H, Zhang B. Narrative literature review of antidiabetic drugs' effect on hyperuricemia: elaborating actual data and mechanisms. *J Cosmet Laser Ther*. 2024;13(6):e240070. <https://doi.org/10.1530/EC-24-0070>.
93. Washio K, Kusunoki Y, Murase T, Nakamura T, Osugi K, Ohigashi M et al. Xanthine oxidoreductase activity is correlated with insulin resistance and subclinical inflammation in young humans. *Metabolism*. 2017;70:51–56. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.031>.
94. Otaki Y, Watanabe T, Kinoshita D, Yokoyama M, Takahashi T, Toshima T et al. Association of plasma xanthine oxidoreductase activity with severity and clinical outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017;228:151–157. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.077>.
95. Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, Kimura H, Watanabe K, Tani Y et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(6):1044–1053. <https://doi.org/10.1007/s10157-015-1095-1>.
96. Tani T, Okamoto K, Fujiwara M, Katayama A, Tsuruoka S. Metabolomics analysis elucidates unique influences on purine / pyrimidine metabolism by xanthine oxidoreductase inhibitors in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury. *Mol Med*. 2019;25(1):40. <https://doi.org/10.1186/s10020-019-0109-y>.
97. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest*. 1986;77(6):1925–1930. <https://doi.org/10.1172/JCI112521>.
98. Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease. Ingelfinger JR, ed. *N Engl J Med*. 2016;375(21):2096–2098. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1608564>.
99. Packer M. Hyperuricemia and Gout Reduction by SGLT2 Inhibitors in Diabetes and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(2):371–381. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.030>.
100. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med*. 2010;2(7):247–257. <https://doi.org/10.1002/emmm.201000080>.
101. Xiong Y, He Y, Chen Z, Wu T, Xiong Y, Peng Y et al. Lactobacillus induced by irbesartan on spontaneously hypertensive rat contribute to its antihypertensive effect. *J Hypertens*. 2024;42(3):460–470. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003613>.
102. Dong S, Liu Q, Zhou X, Zhao Y, Yang K, Li L et al. Effects of Losartan, Atorvastatin, and Aspirin on Blood Pressure and Gut Microbiota in Spontaneously Hypertensive Rats. *Molecules*. 2023;28(2):612. <https://doi.org/10.3390/molecules28020612>.
103. Jia Q, Li H, Zhou H, Zhang X, Zhang A, Xie Y et al. Role and Effective Therapeutic Target of Gut Microbiota in Heart Failure. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019:5164298. <https://doi.org/10.1155/2019/5164298>.
104. Tao YW, Gu YL, Mao XQ, Zhang L, Pei YF. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Transl Med*. 2020;18(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02213-2>.
105. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, Tsigalou C, Dalamaga M. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2020;9(3):179–192. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00379-w>.
106. Wang H, Mei L, Deng Y, Liu Y, Wei X, Liu M et al. Lactobacillus brevis DM9218 ameliorates fructose-induced hyperuricemia through inosine degradation and manipulation of intestinal dysbiosis. *Nutrition*. 2019;62:63–73. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.018>.
107. Hamada T, Hisatome I, Wakimizu T, Kato M, Gotou T, Koga A et al. Lactobacillus gasseri PA-3 reduces serum uric acid levels in patients with marginal

- hyperuricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2022;41(4):361–369. <https://doi.org/10.1080/15257770.2022.2039702>.
108. Zhang X, Kapoor D, Jeong SJ, Fappi A, Stitham J, Shabrish V et al. Identification of a leucine-mediated threshold effect governing macrophage mTOR signalling and cardiovascular risk. *Nat Metab*. 2024;6(2):359–377. <https://doi.org/10.1038/s42255-024-00984-2>.
 109. Yadav MK, Kumari I, Singh B, Sharma KK, Tiwari SK. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022;106(2):505–521. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11646-8>.
 110. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):605–616. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>.
 111. Oniszczuk A, Oniszczuk T, Gancarz M, Szymańska J. Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases. *Molecules*. 2021;26(4):1172. <https://doi.org/10.3390/molecules26041172>.
 112. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):649–667. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6>.
 113. Ji J, Jin W, Liu SJ, Jiao Z, Li X. Probiotics, prebiotics, and postbiotics in health and disease. *MedComm*. 2023;4(6):e420. <https://doi.org/10.1002/mco2.420>.
 114. Kavita OmH, Chand U, Kushawaha PK. Postbiotics: An alternative and innovative intervention for the therapy of inflammatory bowel disease. *Microbial Res*. 2024;279:127550. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2023.127550>.
 115. Zakrzewska Z, Zawartka A, Schab M, Martyniak A, Skoczeń S, Tomasik PJ, Wędrychowicz A. Prebiotics, Probiotics, and Postbiotics in the Prevention and Treatment of Anemia. *Microorganisms*. 2022;10(7):1330. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071330>.
 116. Kvakova M, Kamalova A, Stofilova J, Benetina V, Bertkova I. Probiotics and postbiotics in colorectal cancer: Prevention and complementary therapy. *World J Gastroenterol*. 2022;28(27):3370–3382. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i27.3370>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.А. Сорокина, О.В. Занозина
 Концепция и дизайн исследования – Ю.А. Сорокина
 Написание текста – С.Д. Синоюшкина, А.В. Горинова, А.С. Белоусова
 Сбор и обработка материала – С.Д. Синоюшкина, А.В. Горинова, А.С. Белоусова
 Обзор литературы – С.Д. Синоюшкина, А.В. Горинова, А.С. Белоусова, Ю.А. Сорокина
 Анализ материала – Ю.А. Сорокина, О.В. Занозина
 Редактирование – Ю.А. Сорокина
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.А. Сорокина, О.В. Занозина

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia A. Sorokina, Olga V. Zanozina
 Study concept and design – Yulia A. Sorokina
 Text development – Snezhana D. Sinyushkina, Alena V. Gorinova, Alina S. Belousova
 Collection and processing of material – Snezhana D. Sinyushkina, Alena V. Gorinova, Alina S. Belousova
 Literature review – Snezhana D. Sinyushkina, Alena V. Gorinova, Alina S. Belousova, Yulia A. Sorokina
 Material analysis – Yulia A. Sorokina, Olga V. Zanozina
 Editing – Yulia A. Sorokina
 Approval of the final version of the article – Yulia A. Sorokina, Olga V. Zanozina

Информация об авторах:

Синоюшкина Снежана Дмитриевна, студент лечебного факультета, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; ss.snowflake@yandex.ru
Горинова Алена Владиславовна, студент лечебного факультета, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; alena_gorinova@mail.ru
Белоусова Алина Сергеевна, студент лечебного факультета, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; alinka.belous2002@yandex.ru
Сорокина Юлия Андреевна, к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; zwx@inbox.ru
Занозина Ольга Владимировна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии имени В.Г. Вогралика, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; заведующая отделением эндокринологии, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; zwx2@mail.ru

Information about the authors:

Snezhana D. Sinyushkina, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; ss.snowflake@yandex.ru
Alena V. Gorinova, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; alena_gorinova@mail.ru
Alina S. Belousova, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; alinka.belous2002@yandex.ru
Yulia A. Sorokina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; zwx@inbox.ru
Olga V. Zanozina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Head of the Department of Endocrinology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; zwx2@mail.ru