



Биомаркеры липополисахарид-ассоциированных фенотипов у больных подагрой

Бублей К. В., Белоглазов А. В., Яцков И. А., Агеева Е. С., Гаффарова А. С.,
Усаченко Ю. В., Горлов А. А.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

Аннотация

Подагра является хроническим метаболическим заболеванием, занимающим значительное место среди глобальных хронических заболеваний. В 2020 году 55,8 миллиона человек во всём мире страдали подагрой, что соответствует 0,7% от всего человечества, и с каждым годом распространённость продолжает увеличиваться. Учитывая рост заболеваемости подагрой, возникает необходимость в разработке более персонализированных подходов к терапии пациентов с подагрой. Настоящее исследование посвящено выявлению различных подгрупп (фенотипов) пациентов с подагрой и описанию их особенностей на основе комплексного анализа иммунологических и метаболических биомаркеров в плазме.

С помощью кластерного анализа было идентифицировано три фенотипа:

- Фенотип «проницаемый кишечник», характеризуется самыми высокими уровнями липополисахарид-связывающего белка (LBP) — 26,1 [22,6; 30,7] нг/мл и зонулина — 74,7 [58,9; 120,1] нг/мл, а также высоким ИМТ — 31,38 [30,64; 35,06] кг/м² и повышенным уровнем TGF-β — 6,32 [3,33; 30,5] нг/мл.
- Фенотип «метаболический», для которого характерны самый высокий ИМТ — 39,79 [35,99; 40,89] кг/м², а также наиболее высокие уровни синтазы оксида азота 3 (NOS-3) — 6,6 [3,1; 8,5] нг/мл и BPI — 298 [249; 367,2] пг/мл.
- Фенотип с «гипореспондери по ЭТ», демонстрирующий низкие уровни большинства воспалительных и метаболических маркеров: LBP — 11,65 [10,27; 14,72] нг/мл, зонулина — 34,1 [23,8; 43,4] нг/мл, NOS-3 — 0 [0; 2,35] нг/мл, BPI — 64,6 [43,4; 87,7] пг/мл и низкий ИМТ — 29,15 [27,9; 29,4] кг/м².

Полученные данные позволяют предположить новые мишени для терапевтического воздействия, например путём влияния на проявления эндотоксинемии при подагре, на липополисахарид-связывающие системы и непосредственно на сам липополисахарид (ЛПС).

Ключевые слова: липополисахарид; подагра; фенотипы; эндотоксинемия; ЛСБ; BPI

Для цитирования: Бублей К. В., Белоглазов А. В., Яцков И. А., Агеева Е. С., Гаффарова А. С., Усаченко Ю. В., Горлов А. А. Биомаркеры липополисахарид-ассоциированных фенотипов у больных подагрой. *Качественная клиническая практика*. 2025;(4):90–98. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0009>. EDN: VNHDAB.

Поступила: 07.11.2025. **В доработанном виде:** 07.12.2025. **Принята к печати:** 17.12.2025. **Опубликована:** 25.12.2025

Biomarkers of lipopolysaccharide-associated phenotypes in gout patients
Konstantin V. Bubley, Vladimir A. Beloglazov, Igor A. Yatskov, Elizabeth S. Ageeva,
Anife S. Gaffarova, Yulia V. Usachenko, Alexander A. Gorlov
V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Abstract

Gout is a chronic metabolic disease that occupies a significant place among chronic diseases worldwide. In 2020, 55.8 million people worldwide suffered from gout, corresponding to 0.7% of all mankind, and the prevalence continues to increase annually. Given the increasing incidence of gout, more personalized approaches to the treatment of patients with gout need to be developed. This study aimed to identify various subgroups (phenotypes) of gout patients and describe their characteristics based on a comprehensive analysis of plasma immunological and metabolic biomarkers.

Three phenotypes were identified using cluster analysis:

- The "permeable intestine" phenotype is characterized by the highest levels of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) — 26.1 [22.6; 30.7] ng/ml and zonulin — 74.7 [58.9; 120.1] ng/ml, as well as a high BMI — 31.38 [30.64; 35.06] kg/m² and elevated levels of TGF-β — 6.32 [3.33; 30.5] ng/ml.

- The phenotype is "metabolic", which is characterized by the highest BMI — 39.79 [35.99; 40.89] kg/m², as well as the highest levels of nitric oxide synthase 3 (NOS-3) — 6,6 [3,1; 8,5] ng/ml and BPI — 298 [249; 367.2] pg/ml.
- The phenotype with "hyporesponders on LPS", demonstrating the low levels of most inflammatory and metabolic markers: LBP — 11.65 [10.27; 14.72] ng/ml, zonulin — 34.1 [23.8; 43.4] ng/ml, NOS-3-0 [0; 2.35] ng/ml, BPI — 64.6 [43.4; 87.7] pg/ml and the low BMI was 29.15 [27.9; 29.4] kg/m².

The data obtained suggest new targets for therapeutic effects, for example, by influencing the manifestations of endotoxemia in gout, LPS-binding systems, and LPS itself.

Keywords: lipopolysaccharide; gout; phenotypes; endotoxemia; LSB; BPI

For citation: Bubley KV, Beloglazov AV, Yatskov IA, Ageeva ES, Gaffarova AS, Usachenko YuV, Gorlov AA. Biomarkers of lipopolysaccharide-associated phenotypes in patients with gout. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(4):90–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0009>. EDN: VNHDAB.

Received: 07.11.2025. **Revision received:** 07.12.2025. **Accepted:** 17.12.2025. **Published:** 25.12.2025.

Введение / Introduction

Подагра — хроническое метаболическое и воспалительное заболевание, вызванное увеличенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови с дальнейшим образованием и отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в тканях организма. Клинически подагра проявляется рецидивирующим острыми приступами воспаления, чаще всего поражающими первый плюснефаланговый сустав стопы, хотя возможны и другие локализации. При отсутствии адекватного лечения и контроля заболевание может прогрессировать до хронической артропатии, приводя к повреждению костно-суставного аппарата, ограничению подвижности и деформации мелких и крупных суставов. Кроме того, подагра может способствовать развитию хронической почечной недостаточности и повреждению сосудов по всему организму, вызывая эндотелиальную дисфункцию [1, 2].

В 2020 году 55,8 миллиона человек по всему миру страдали подагрой, при этом стандартизированная по возрасту распространенность составила 659,3 на 100 000, что на 22,5% больше, чем в 1990 году [3].

Учитывая значительную гетерогенность подагры в клинических проявлениях, тяжести и вариабельность ответа на терапию в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов, необходимо учитывать фундаментальные биологические различия, способные влиять на течение заболевания и риск развития сопутствующих патологий. В этом контексте использование методов кластеризации пациентов приобретает особую ценность для выявления различных фенотипов, что открывает путь к персонализированной медицине [4, 5].

Липополисахарид (ЛПС) или эндотоксин (ЭТ) — это компонент клеточной стенки грамотрицательной флоры, основным источником которого является кишечник [6, 7]. ЛПС играет значительную роль

в индукции системного воспаления [6]. Основным механизмом, посредством которого ЛПС влияет на воспаление, связан с его способностью активировать врожденную иммунную систему, в частности, через Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) [8–11]. У пациентов с подагрой часто наблюдается дисбиоз — нарушение баланса кишечной микрофлоры с увеличением доли грамотрицательных бактерий [12]. Это, в сочетании с повышенной проницаемостью кишечного барьера вызывает метаболическую эндотоксинемию [12]. Метаболическая эндотоксемия — это такое состояние, при котором в кровотоке обнаруживается повышенное содержание ЛПС [12]. Попадая в кровь, ЛПС связывается с липополисахарид-связывающим белком (LBP), который оказывает провоспалительный эффект на иммунные клетки через внутриклеточный сигнальный каскад, что приводит к активации транскрипционного фактора NF-κB и последующей выработке фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α), интерлейкина-1 бета (IL-1β), интерлейкина-6 (IL-6) [6–12].

Метаболическая эндотоксемия инициирует ожирение и инсулинорезистентность, которые являются известными факторами риска для сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [13]. Повышение уровней LBP в плазме при эндотоксинемии связан с метаболическим синдромом и ожирением, а также положительно коррелирует с маркерами воспаления, что дополнительно увеличивает сердечно-сосудистый риск [14]. Увеличенный уровень циркуляции ЛПС при гиперурикемии способствует метаболической дисфункции и повреждению сосудов, вызывая инсулинорезистентность и развитие атеросклероза [15, 16].

Вместе с тем, интегральный ответ на ЛПС зависит от функционального состояния ЭТ-реализующих и ЭТ-лимитирующих систем [14, 18–20]. Комплексного изучения ЭТ-связывающих систем у больных

с подагрой, согласно данным из индексируемых отечественных и международных источников, ранее не проводилось.

Учитывая метаболическую природу патогенеза подагры и роль метаболической эндотоксинемии, для исследования были выбраны следующие биомаркеры:

- липополисахарид-связывающий белок (LBP): белок острой фазы, отражающий воздействие бактериального ЛПС и системное воспаление [14];
- зонулин крови: один из ключевых регуляторов проницаемости межклеточных плотных контактов кишечника, служащий маркером повышенной кишечной проницаемости [21];
- синтаза оксида азота 3 (NOS-3): эндотелиальная синтаза оксида азота, имеющая значение для сосудистого гомеостаза. Её дисфункция связана с метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями [22];
- бактерицидный/повышающий проницаемость белок (BPI): белок врождённого иммунитета, обладающий мощными антимикробными и эндотоксин-нейтрализующими свойствами [18];
- трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β): TGF- β , плейотропный цитокин, участвующий в регуляции иммунитета, воспаления и фиброза [23];
- индекс массы тела (ИМТ): Показатель ожирения, тесно связанный с метаболическим синдромом и системным воспалением [14].

Выбор данных маркеров обусловлен их тесной связью с системным воспалением, метаболической дисфункцией и влиянием на сердечно-сосудистую систему, что в совокупности актуально для патогенеза подагры.

Цель исследования / The purpose of the study: выявить лабораторные фенотипы подагры на основе взаимосвязи ЭТ-реализующих и ЭТ-лимитирующих систем с воспалительными и метаболическими параметрами.

Материалы и методы / Materials and methods

Наблюдательное поперечное исследование типа «случай-контроль». В исследовании приняли участие 80 пациентов с подтверждённым диагнозом подагры согласно критериям классификации EULAR/ACR 2015 г. Пациенты с подагрой были набраны в период с 2024 по 2025 гг. в ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко». Критериями исключения были: возраст до 18 лет, наличие острых инфекций, аутоиммунных и онкологических заболеваний, хроническая болезнь

почек 4–5 стадии, острые и хронические заболевания ЖКТ, приём антибиотиков и пробиотиков менее чем за 1 месяц до начала исследования, беременность, отказ на участие в исследовании, первичная подагра.

Все участники подписали информированное согласие. Исследование проведено согласно хельсинкской декларации всемирной медицинской организации 1964 года, устанавливающую этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека, включая сбор и использование данных и материалов.

Сбор образцов крови проводился утром натощак. После сбора кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут.

Измерение концентрации липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), зонулина плазмы, NOS-3, BPI, TGF- β в плазме проводилось методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА), с использованием наборов Cloud Clone corp. (Китай, Хубей).

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро — Уилка при $n < 50$ и Колмогорова — Смирнова при $n > 50$. Выделение кластеров проводилось с помощью двухшаговой кластеризации, группирующими переменными выступали BPI и LBP. Для сравнения количественных переменных в трёх независимых группах использовались непараметрические критерии Краскела — Уоллиса с последующим попарным сравнением с коррекцией Бонферрони. Качественные данные сравнивались с использованием критерия хи-квадрат Пирсона.

Данные пациентов представлены в таблице 1.

В исследование было включено 80 пациентов с подагрой (основная группа) и 52 человека контрольной группы, сопоставимых по возрасту и полу.

Медианный возраст пациентов основной группы составил 60 лет [52,5; 65,2], контрольной — 52 года [45; 59] ($p=0,41$). Мужчины преобладали как в основной (78%), так и в контрольной группе (73%), различий не выявлено ($p=0,62$).

Уровень LBP был статистически значимо выше у пациентов с подагрой по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Также в основной группе отмечались более высокие уровни зонулина и BPI ($p < 0,001$). Показатели воспаления, такие как СРБ также выше в исследуемой группе ($p < 0,001$).

Таким образом, группы были сопоставимы по основным демографическим признакам, но различались по биохимическим и иммунологическим показателям, что отражает особенности патогенеза подагры.

Таблица 1

Характеристика пациентов и группы контроля

Table 1

Characteristics of patients and control groups

Параметр		Пациенты с подагрой (n=80)	Группа контроля (n=52)	p
Пол	Муж., абс. (%)	64 (78%)	38 (73%)	0,620
	Жен., абс. (%)	18 (22%)	14 (27%)	
Возраст, полных лет		60,5 [52,5; 65,2]	52 [45; 59]	0,410
Длительность заболевания, лет		1 [1; 4,25]	-	-
LBP, нг/мл		14,25 [10,9; 18,5]	1,14 [0,43; 2,82]	<0,001*
зонулин, нг/мл		41,2 [31,3; 58,3]	11,5 [8,63; 15,8]	<0,001*
NOS-3, нг/мл		0,28 [0; 3,125]	0,46 [0,01; 0,1]	0,924
BPI, пг/мл		68,2 [45,2; 116,2]	395,0 [145,0; 895,0]	<0,001*
TGF-β, нг/мл		1,94 [0,97; 5,63]	2,79 [0,17; 11,1]	0,803
ИМТ, кг/м ²		29,9 [28,4; 33,7]	21,1 [19,1; 24,3]	0,006
СРБ вч, мг/мл		3,7 [3,05; 4,46]	0,17 [0,09–0,33]	<0,001*
ЛПС, нг/мл		33,8 [14,4; 60,4]	9,5 [8,4; 12,3]	0,03*

Примечание: * — достоверно при $p < 0,05$.

Note: * — significant at $p < 0.05$.

Результаты / Results

С помощью двухэтапного кластерного анализа выявлено три подгруппы пациентов, каждая из которых демонстрирует уникальные профили по изме-

ренным клиническим параметрам и биомаркерам. Эти различия были статистически значимыми для большинства маркеров, что подчёркивает истинную гетерогенность в популяции пациентов с подагрой (табл.2).

Таблица 2

Характеристики кластеров пациентов с подагрой Me [Q1; Q3]

Table 2

Characteristics of clusters of patients with gout Me [Q1; Q3]

Параметр	Кластер 1 (n=50)	Кластер 2 (n=18)	Кластер 3 (n=12)	p
Возраст, лет	63,5 [60,5; 70,5]	56 [49; 57]	61 [57; 65]	0,10
Длительность заболевания, лет	1 [1; 6]	1 [1; 1]	2 [1; 6]	0,32
LBP, нг/мл	26,1 [22,6; 30,7]	13,1 [10,7; 14,1]	11,65 [10,27; 14,72]	<0,001* $p_{1-2}=0,007^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$
зонулин, нг/мл	74,7 [58,9; 120,1]	42,9 [27,9; 56,3]	34,1 [23,8; 43,4]	<0,001* $p_{1-3} < 0,001^*$
NOS-3, нг/мл	0,9 [0; 1,9]	6,6 [3,1; 8,5]	0 [0; 2,35]	0,011* $p_{2-3}=0,009^*$
BPI, пг/мл	75,6 [42,4; 90,4]	298 [249; 367,2]	64,6 [43,4; 87,7]	<0,001* $p_{1-2}=0,007^*$ $p_{2-3} < 0,001^*$
TGFβ1, нг/мл	6,32 [3,33; 30,5]	0,96 [0,7; 1,54]	1,94 [1,02; 3,1]	0,017* $p_{1-2}=0,021^*$
ИМТ, кг/м ²	31,38 [30,64; 35,06]	39,79 [35,99; 40,89]	29,15 [27,8; 29,4]	0,029* $p_{2-3}=0,029^*$
СРБ вч, мг/мл	4,28 [3,78; 4,45]	3,1 [2,99; 3,88]	3,67 [3,24; 4,49]	0,420
ЛПС, нг/мл	77,7 [46,5; 130,9]	29,1 [9,9; 79,5]	79,6 [32,8; 151,0]	0,295

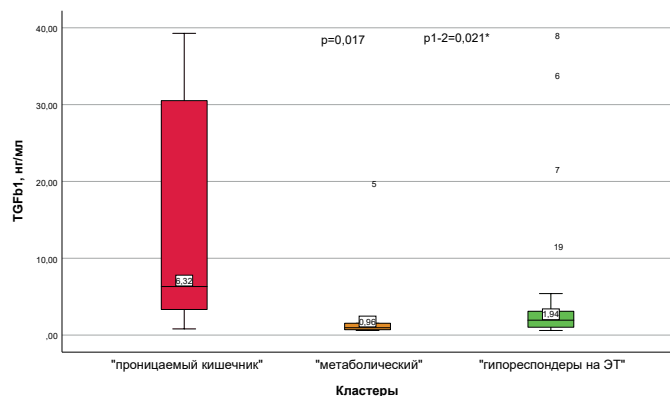


Рис. 1. Уровень TGFβ1 у пациентов с подагрой в 3-х кластерах

Fig. 1. TGFβ1 levels in patients with gout in 3 clusters

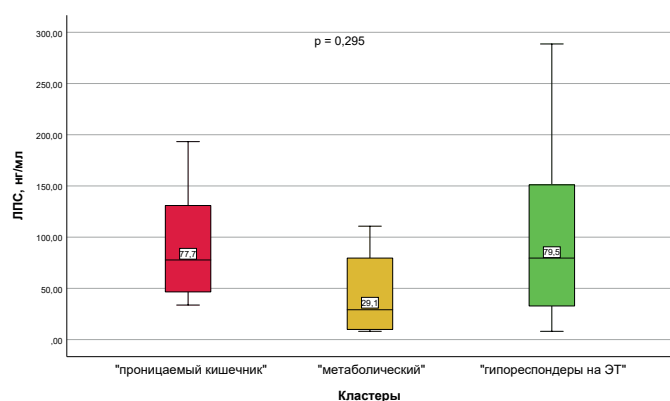


Рис. 2. Уровень липополисахаридов у пациентов с подагрой в 3-х кластерах

Fig. 2. Lipopolysaccharide levels in patients with gout in 3 clusters

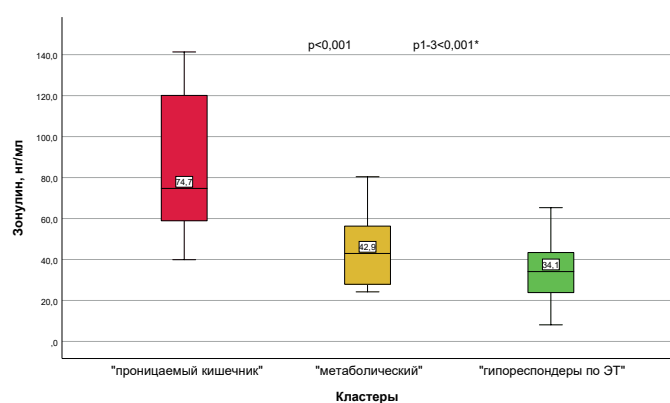


Рис. 3. Уровень зонулина у пациентов с подагрой в 3-х кластерах

Fig. 3. Zonulin levels in patients with gout in 3 clusters

Кластер 1: характеризовался самыми высокими уровнями LBP — 26,1 [22,6; 30,7] нг/мл ($p \leq 0,001$) и высоким уровнем зонулина — 74,7 [58,9; 120,1] нг/мл по сравнению с 3 кластером ($p \leq 0,001^*$ $p1-3 < 0,001^*$), что указывает на возможную увеличенную кишечную проницаемость и эндотоксинемию.

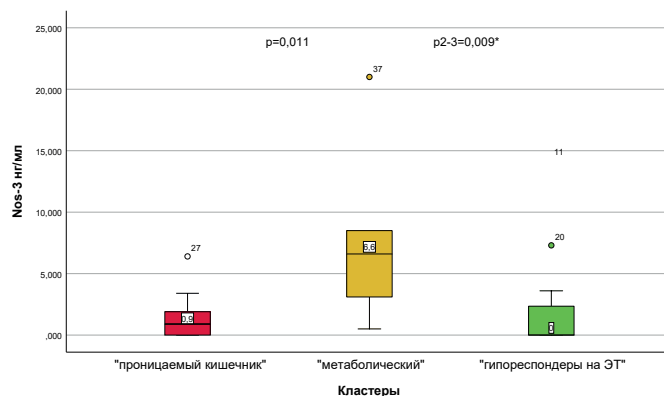


Рис. 4. Уровень NOS-3 у пациентов с подагрой в 3-х кластерах

Fig. 4. NOS-3 levels in patients with gout in 3 clusters

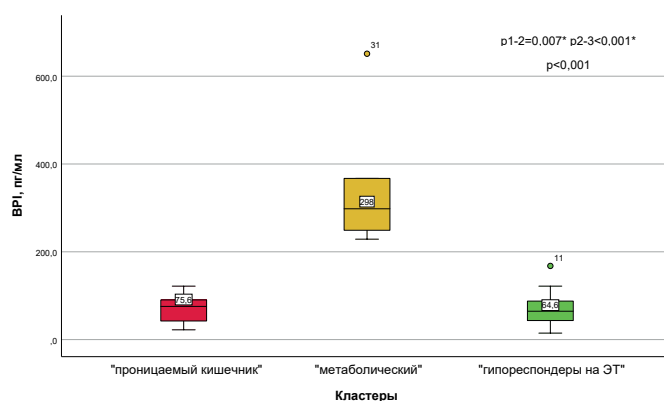


Рис. 5. Уровень бактерицидного/повышающего проницаемость белка у пациентов с подагрой в 3-х кластерах

Fig. 5. BPI level in patients with gout in 3 clusters

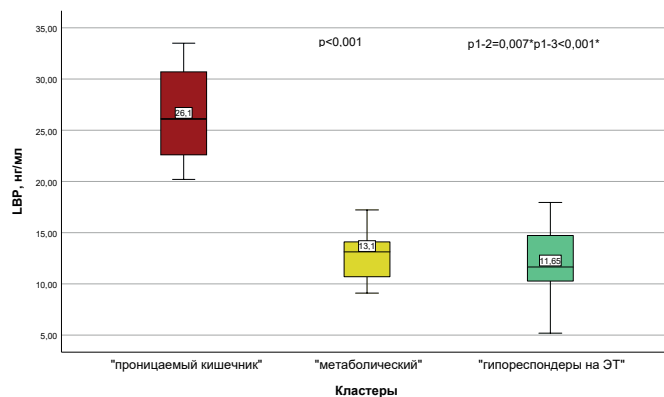


Рис. 6. Уровень бактерицидного/повышающего проницаемость белка у пациентов с подагрой в 3-х кластерах

Fig. 6. LBP level in patients with gout in 3 clusters

В данном кластере также отмечен высокий уровень TGF-β — 6,32 [3,33; 0,52] нг/мл.

Кластер 2: отличался высоким ИМТ — 39,79 [35,99; 40,89] кг/м² по сравнению с 3 кластером ($p=0,029^*$ $p2-3=0,029^*$), что свидетельствует о наличии ожирения. В данном кластере также были зафиксированы

наиболее высокие уровни NOS-3—6,6 [3,1; 8,5] нг/мл ($p=0,011^* p2-3=0,009^*$) и BPI — 298 [249; 367,2] пг/мл.

Кластер 3: Фенотип «гипореспондеры по ЛПС» демонстрировал самые низкие уровни большинства воспалительных и метаболических маркеров: LBP — 11,65 [10,27; 14,72] нг/мл ($p < 0,001^* p1-2=0,007^* p1-3 < 0,001^*$), зонулина — 34,1 [23,8; 43,4] нг/мл ($p < 0,001^* p1-3 < 0,001^*$), NOS-3—0 [0; 2,35] нг/мл ($p=0,011^* p2-3=0,009^*$), BPI — 64,6 [43,4; 87,7] пг/мл ($p < 0,001^* p1-2=0,007^* p2-3 < 0,001^*$), а также самый низкий ИМТ — 29,15 [27,8; 29,4] кг/м² ($p=0,029^* p2-3=0,029^*$).

Обсуждение / Discussion

Настоящее исследование направлено на углублённое понимание патогенеза подагры через призму иммунологических и метаболических взаимодействий, в частности с участием липополисахарида. В данном исследовании выявлено несколько уникальных фенотипов, позволяющих делать вывод о наличии значительной гетерогенности патогенеза подагры и её осложнений.

Особое внимание в этом исследовании было уделено роли ЛПС и липополисахарид-связывающим системам в патогенезе подагры. Выявлены особые уровни LBP, зонулина и BPI у пациентов с подагрой в каждом из фенотипов, которые могут свидетельствовать об участии не только метаболического аспекта в патогенезе подагры, но и иммунологического. Например, как указано в литературных источниках, при изменении микрофлоры кишечника, которая участвует в метаболизме мочевой кислоты, уменьшается её выведение, что провоцирует гиперурикемию [12, 14, 15]. Изменённый состав микробиоты вызывает метаболическую эндотоксинемию, обусловленную хроническим поступлением ЛПС в кровоток, и может являться постоянным источником низкоинтенсивного системного воспаления, что представляет собой значимый фактор в инициации и прогрессировании подагры [12, 14, 15].

Идентифицированные кластеры отражают различные патофизиологические пути, лежащие в основе подагры.

Кластер 1: «проницаемый кишечник». Особенностью данного фенотипа является одновременное повышенное содержание в плазме крови зонулина и липополисахарид-связывающего белка (LBP). Зонулин — это белок, участвующий в формировании межклеточных контактов энтероцитов, и его повышенное содержание может свидетельствовать об увеличенной проницаемости кишечника [21], что способствует усилению парацеллюлярного транспорта

в слизистой оболочке кишечника [21]. LBP, в свою очередь, является белком острой фазы, который опосредует иммунные реакции, вызванные продуктами клеточной стенки грамотрицательной флоры [14]. Повышенный уровень LBP служит маркером бактериальной транслокации и системной эндотоксинеми.

Совместно высокие уровни зонулина и LBP в этом кластере указывают на нарушение кишечного барьера, что, в свою очередь, способствует системному воспалению у пациентов с подагрой. Постоянный приток микробных антигенов и провоспалительных медиаторов, вызванный активацией иммунной системы при участии LBP, может способствовать хроническому низкоинтенсивному системному воспалению. Такое воспаление способно обострять приступы подагры и в значительной степени способствовать развитию и прогрессированию метаболического синдрома и ССЗ. В данном фенотипе также заметно повышен уровень трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) (Me 6,32 нг/мл). TGF-β представляет собой плеiotропный цитокин со сложными функциями. Хотя он считается супрессором интенсивного воспаления [23], он также играет важную роль в индукции фиброза, часто связанного с хроническими фазами воспалительных заболеваний [24]. Существуют данные о том, что избыточная экспрессия TGFBR1 и TGFBR2 в синовиальной оболочке крыс действует как мощный индуктор коллаген-индуцированного артрита [24]. В данном случае повышение TGF-β можно интерпретировать как компенсаторную попытку организма подавить чрезмерную воспалительную реакцию, что согласуется с его иммуносупрессорной ролью. Однако, учитывая хронический характер заболевания, обусловленный осью «кишечник-воспаление», повышенный TGF-β также может указывать на продолжающиеся профибротические процессы. В контексте воспалительного артрита, такого как подагра, это может свидетельствовать о повреждении суставов и ремоделировании тканей. Это подчеркивает сложный, контекстно-зависимый характер сигнализации TGF-β, где первоначальная защитная реакция в хронических условиях может способствовать развитию патологии.

Кластер 2: фенотип «Метаболический». Данный фенотип назван метаболическим, учитывая его высокий ИМТ 39,79 [35,99; 40,89] кг/м², по сравнению с 3-м кластером. В данном кластере также были зафиксированы высокие уровни NOS-3—6,6 [3,1; 8,5] нг/мл и BPI — 298 [249; 367,2] пг/мл. Уровень NOS-3, как маркер эндотелиальной функции, может указывать на значительные нарушения сосудистого гомеостаза в этом фенотипе, что согласуется с высокой распро-

странённостью сердечно-сосудистых заболеваний при подагре, особенно у пациентов с ожирением [6, 22, 25, 26]. Хотя eNOS продуцирует защитный NO, её функция может быть нарушена в условиях окислительного стресса, что приводит к снижению биодоступности NO, несмотря на потенциально нормальные или даже повышенные уровни фермента [22]. Важно отметить, что гиперурикемия при подагре способствует усилению фосфорилирования eNOS по Thr495 через сигнальный путь протеинкиназы C, что уменьшает взаимодействие между eNOS и кальмодулином, тем самым снижая выработку NO и активность eNOS, что может приводить к эндотелиальной дисфункции [26]. Снижение биодоступности оксида азота, вырабатываемого эндотелием, является ключевым звеном между этими метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистым риском [25]. Высокие уровни NOS-3 в этом кластере с выраженным ожирением могут указывать на компенсаторную регуляцию фермента в ответ на хронический метаболический стресс, воспаление и окислительный стресс. Сочетание ожирения, высокого NOS-3 и очень высокого BPI представляет собой сложную картину. Повышенный уровень BPI в этом контексте может отражать стремление организма к нейтрализации высокого уровня циркулирующего ЛПС, который может быть результатом метаболической перегрузки и хронического воспаления [18, 19]. Однако в данном кластере маркер зонулин статистически значимого отличия не имел в сравнении с 1-м и 3-м кластерами. Учитывая, что ожирение само по себе может являться провоспалительным состоянием и тесно связано с системным воспалением [25], можно предположить, что такое большое количество BPI связано с компенсаторным ответом организма на системное низкоинтенсивное воспаление. BPI обладает антагонистическим эффектом к LBP и осуществляет противовоспалительную активность, уменьшая взаимодействия LBP-CD14, тем самым блокируя их интернализацию TLR4 [20].

Кластер 3: фенотип «гипореспондеры на ЭТ». Этот фенотип демонстрировал низкие уровни большинства воспалительных и метаболических маркеров: LBP — 11,65 [10,27; 14,72] нг/мл, зонулина — 34,1 [23,8; 43,4], BPI — 64,6 [43,4; 87,7] пг/мл. При этом уровень NOS-3-0 [0; 2,35] нг/мл ниже, чем во втором кластере (0,011* $p_{2-3}=0,009^*$), что может говорить о возможной эндотелиальной дисфункции. Парадоксально, уровни ЛПС не отличались статистически между кластерами, что предполагает, что фенотип обусловлен сниженной чувствительностью к ЛПС (гипореактивностью на молекулярном уровне) или различиями в составе микробиоты, а не простыми

изменениями концентрации ЛПС. Это может быть связано с более ранней стадией заболевания, меньшей длительностью или более эффективным ответом на терапию, что требует дальнейшего изучения.

Выявление данных имеет существенное клиническое значение. Персонализированный подход к терапии подагры, основанный на фенотипировании, способен обеспечить более эффективное воздействие на ключевые патогенетические звенья у каждого пациента. Например, для пациентов с фенотипом «проницаемый кишечник» могут быть эффективны меры, направленные на восстановление целостности кишечного барьера, модификации микрофлоры кишечника с использованием про- и пребиотиков, восстановление защитного слизистого слоя, повышающее содержание простагландина E2, а также использование тактик для снижения эндотоксинемии. Также можно рекомендовать модификацию образа жизни, увеличение или персонализированный подбор физических упражнений, специфическую модификацию и адаптацию противоподагрической диеты в дополнении к основному лечению подагры. Для «метаболического» фенотипа приоритетными будут меры по снижению веса в сочетании со стратегиями по улучшению функции эндотелия и снижению сердечно-сосудистого риска.

Ограничения настоящего исследования / Study Limitations включают относительно небольшую выборку пациентов и поперечный дизайн, который не позволяет установить причинно-следственные связи. Дальнейшие исследования, включая длительные и с более крупными когортами, необходимы для подтверждения полученных фенотипов, изучения их стабильности во времени и оценки их прогностической значимости для ответа на терапию и развития осложнений.

Заключение / Conclusion

Настоящее исследование показало гетерогенность подагры на иммунологическом и метаболическом уровнях, выявив три различных фенотипа заболевания. Эти фенотипы характеризуются специфическими профилями биомаркеров, связанными с проницаемостью кишечника, метаболической дисфункцией и воспалительной нагрузкой. Полученные данные подчёркивают важность учёта индивидуальных патофизиологических особенностей при подагре и открывают новые возможности для разработки персонализированных стратегий диагностики и терапии, направленных на снижение эндотоксинемии и системного воспаления.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бублей Константин Викторович — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

Автор ответственный за переписку

e-mail: bubley.99@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8960-602X>

РИНЦ SPIN-код: 6563-5349

Белоглазов Владимир Алексеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренней медицины № 2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

e-mail: biloglazov@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

РИНЦ SPIN-код: 7455-2188

Яцков Игорь Анатольевич — к. м. н., доцент кафедры внутренней медицины № 2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

e-mail: egermd@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

РИНЦ SPIN-код: 2395-5710

Агеева Елизавета Сергеевна — д. м. н., доцент кафедры медицинской биологии, зав. кафедрой медицинской биологии, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

РИНЦ SPIN-код: 9958-7298

Гаффарова Анифе Севриевна — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

e-mail: anife.gaffarova96@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8757-9585>

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

ABOUT THE AUTHORS

Konstantin V. Bubley — Assistant Professor of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S. I. Georgievsky Medical Institute, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: bubley.99@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8960-602X>

RSCI SPIN-code: 6563-5349

Vladimir A. Beloglazov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S. I. Georgievsky Medical Institute, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

e-mail: biloglazov@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>

RSCI SPIN-code: 7455-2188

Igor A. Yatskov — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S. I. Georgievsky Medical Institute, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

e-mail: egermd@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>

RSCI SPIN-code: 2395-5710

Elizabeth S. Ageeva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Biology, Associate Professor of the Department of Biology of the Order of the Red Banner of Labor of the S. I. Georgievsky Medical Institute, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

e-mail: ageevaeliz@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>

RSCI SPIN-code: 9958-7298

Anife S. Gaffarova — Assistant Professor of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S. I. Georgievsky Medical Institute, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

e-mail: anife.gaffarova96@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8757-9585>

Усаченко Юлия Владимировна — к. м. н., доцент кафедры внутренней медицины № 2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация
e-mail: muravskaya_yuliya@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5904-986X>
РИНЦ SPIN-код: 4685-9649

Горлов Александр Александрович — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация
e-mail: alexander_gorloff@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3429-0686>
РИНЦ SPIN-код: 4168-7897

Yulia V. Usachenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 2 of the 2nd Medical Faculty of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Order of the Red Banner of Labor, S. I. Georgievsky Medical Institute, Simferopol, Russian Federation
e-mail: muravskaya_yuliya@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5904-986X>
RSCI SPIN-code: 4685-9649

Alexander A. Gorlov — Assistant Professor of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S. I. Georgievsky Medical Institute, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
e-mail: alexander_gorloff@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3429-0686>
RSCI SPIN-code: 4168-7897

Список литературы / References

- Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med.* 2007 May;120(5):442-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.06.040. PMID: 17466656.
- Russo E, Verzola D, Cappadona F, et al. The role of uric acid in renal damage - A history of inflammatory pathways and vascular remodeling. *Vessel Plus.* 2021;5:15. doi: 10.20517/2574-1209.2021.11.
- GBD 2021 Gout Collaborators. Global, regional, and national burden of gout, 1990-2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2024 Aug;6(8):e507-e517. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00117-6.
- Qi H, Sun M, Terkeltaub R, Merriman TR, et al. Hyperuricemia Subtypes Classified According to Renal Uric Acid Handling Manifesting Distinct Phenotypic and Genetic Profiles in People With Gout. *Arthritis Rheumatol.* 2024 Jul;76(7):1130-1140. doi: 10.1002/art.42838.
- Dalbeth N, Choi HK, Terkeltaub R. Review: Gout: A Roadmap to Approaches for Improving Global Outcomes. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jan;69(1):22-34. doi: 10.1002/art.39799.
- Violi F, Cammisotto V, Bartimoccia S, et al. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2023 Jan;20(1):24-37. doi: 10.1038/s41569-022-00737-2.
- Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol.* 1996 Nov;4(11):430-5. doi: 10.1016/0966-842x(96)10057-3.
- Michelsen KS, Doherty TM, Shah PK, Arditi M. TLR signaling: an emerging bridge from innate immunity to atherogenesis. *J Immunol.* 2004 Nov 15;173(10):5901-7. doi: 10.4049/jimmunol.173.10.5901.
- Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009 Jun;49(6):1877-87. doi: 10.1002/hep.22848.
- Pang J, Xu W, Zhang X, et al. Significant positive association of endotoxemia with histological severity in 237 patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jul;46(2):175-182. doi: 10.1111/apt.14119.
- Carpino G, Del Ben M, Pastori D, et al. Increased Liver Localization of Lipopolysaccharides in Human and Experimental NAFLD. *Hepatology.* 2020 Aug;72(2):470-485. doi: 10.1002/hep.31056.
- Qi P, Li L, Zhang J, Ren L, Xie X. The dual regulatory effects of intestinal microorganisms and their metabolites in gouty arthritis pathogenesis: a balance between promotion and inhibition. *Front Immunol.* 2025 Jun 18;16:1591369. doi: 10.3389/fimmu.2025.1591369.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007 Jul;56(7):1761-72. doi: 10.2337/db06-1491.
- Lim PS, Chang YK, Wu TK. Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein is Associated with Chronic Inflammation and Metabolic Syndrome in Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2019;47(1-3):28-36. doi: 10.1159/000492778.
- Lv Q, Zhou J, Wang C, et al. A dynamics association study of gut barrier and microbiota in hyperuricemia. *Front Microbiol.* 2023 Nov 27;14:1287468. doi: 10.3389/fmicb.2023.1287468.
- Системная эндотоксинемия. Гомеостаз и общая патология / М.Ю. Яковлев. – М.: Наука, 2021. – 184 с. [Systemic endotoxemia. Homeostasis and general pathology. Yakovlev MYu. Moscow: Nauka; 2021. (In Russ.)]. ISBN 978-5-02-040858-6.
- Schultz H, Weiss JP. The bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in infection and inflammatory disease. *Clin Chim Acta.* 2007 Sep;384(1-2):12-23. doi: 10.1016/j.cca.2007.07.005.
- Aquino-Domínguez AS, de Los Ángeles Romero-Tlalolini M, Torres-Aguilar H, et al. Bactericidal/Permeability-Increasing Protein (BPI), a Novel Antimicrobial Molecule in Human Breast Milk with Immune Potential. *Microorganisms.* 2025 Jan 8;13(1):115. doi: 10.3390/microorganisms13010115.
- Guzmán-Beltrán S, Juárez E, Cruz-Muñoz BL, et al. Bactericidal Permeability-Increasing Protein (BPI) Inhibits Mycobacterium tuberculosis Growth. *Biomolecules.* 2024 Apr 13;14(4):475. doi: 10.3390/biom14040475.
- Pepe G, Corica D, Currò M, et al. Fasting and meal-related zonulin serum levels in a large cohort of obese children and adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Feb 8;15:1329363. doi: 10.3389/fendo.2024.1329363.
- Tran N, Garcia T, Anika M, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. *Am J Biomed Sci Res.* 2022;15(2):153-177.
- Sanjabi S, Oh SA, Li MO. Regulation of the Immune Response by TGF-β: From Conception to Autoimmunity and Infection. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017 Jun 1;9(6):a022236. doi: 10.1101/cshperspect.a022236.
- Sisto M, Ribatti D, Lisi S. Organ Fibrosis and Autoimmunity: The Role of Inflammation in TGFβ-Dependent EMT. *Biomolecules.* 2021 Feb 18;11(2):310. doi: 10.3390/biom11020310.
- Huang PL. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2009 Aug;20(6):295-302. doi: 10.1016/j.tem.2009.03.005.
- Li P, Zhang L, Zhang M, et al. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: A mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *Int J Mol Med.* 2016 Apr;37(4):989-97. doi: 10.3892/ijmm.2016.2491.