



ЛПС-связывающие системы и эндотелиальная синтаза оксида азота у больных подагрой

Бублей К. В., Белоглазов А. В., Яцков И. А., Агеева Е. С., Келеджиева Э. В.

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

Аннотация

Актуальность. Подагра является распространённой воспалительной артропатией, характеризующейся гиперурикемией, окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией.

Цель. Изучить взаимосвязь между эндотоксин-связывающими системами и концентрацией эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) у пациентов с подагрой.

Материалы и методы. В исследование включены 41 пациент с подтверждённым диагнозом подагра согласно критериям классификации EULAR/ACR и 33 здоровых человека, формирующих контрольную группу. В плазме измеряли концентрации: вЧСРБ (высокочувствительный С-реактивный белок), NOS3 (nitric oxide synthase 3; эндотелиальная синтаза оксида азота 3) и BPI (Bactericidal/Permeability-Increasing Protein) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Для оценки связи между уровнями BPI и NOS3 применяли линейную регрессию и рассчитали коэффициент корреляции Пирсона (r), коэффициент детерминации (R^2) и уровень значимости (p). Использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics 26.0.

Результаты. У пациентов с подагрой выявлены повышенные уровни липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) и высокочувствительного С-реактивного белка, а также значительно сниженная концентрация BPI по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Регрессионный анализ показал статистически значимую положительную корреляцию между уровнями BPI и NOS3 ($r = 0,605$, $p < 0,001$), при этом 36,6 % дисперсии NOS3 объясняется изменениями концентрации BPI.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между системами врождённого иммунитета и эндотелиальной функцией при подагре. BPI может обладать протективным действием, поддерживающим функцию эндотелия в условиях хронического воспаления и окислительного стресса. В дальнейшем возможна разработка комплексной биомаркерной панели BPI+NOS3 для мониторинга или прогноза сосудистых осложнений и индивидуализации терапии при подагре.

Ключевые слова: подагра; BPI; LPS; LBP; NOS3; эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Бублей К. В., Белоглазов А. В., Яцков И. А., Агеева Е. С., Келеджиева Э. В. ЛПС-связывающие системы и эндотелиальная синтаза оксида азота у больных подагрой. *Качественная клиническая практика*. 2026;(2):140–148. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0033>. EDN: QALNGM.

Поступила: 20.03.2026. В доработанном виде: 22.04.2026. Принята к печати: 01.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

LPS-binding systems and endothelial nitric oxide synthase in gout patients

Konstantin V. Bubley, Vladimir V. Beloglazov, Igor A. Yatskov, Elizabeth S. Ageeva, Emilia V. Keledzhieva
Veradsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Abstract

Relevance. Gout is a common inflammatory arthropathy characterized by hyperuricemia, oxidative stress, and endothelial dysfunction.

Objective: To study the relationship between endotoxin-binding systems and the concentration of endothelial NO synthase (NOS3) in patients with gout.

Materials and methods. The study included 41 patients with a confirmed diagnosis of gout according to the EULAR/ACR classification criteria and 33 healthy people forming the control group. Plasma concentrations were measured: highly sensitive C-reactive protein (hsCRP) NOS3 (eNOS), BPI by solid-phase ELISA. Linear regression was used to assess the relationship

between BPI and NOS3 levels and the Pearson correlation coefficient (r), coefficient of determination (R^2), and significance level (p) were calculated. IBM SPSS Statistics 26.0 software was used.

Results. Patients with gout showed elevated levels of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and highly sensitive C-reactive protein, as well as significantly reduced BPI concentrations compared with the control group ($p < 0.001$). Regression analysis showed a statistically significant positive correlation between BPI and NOS3 levels ($r = 0.605$, $p < 0.001$), with 36.6 % of the NOS3 variance attributed to changes in BPI concentration.

Conclusion. The data obtained indicate a close relationship between innate immune systems and endothelial function in gout. BPI may have a protective effect that supports endothelial function in conditions of chronic inflammation and oxidative stress. In the future, it is possible to develop a comprehensive biomarker panel BPI+NOS3 for monitoring or predicting vascular complications and individualizing therapy for gout.

Keywords: gout; BPI; LPS; LBP; NOS3; endothelial dysfunction

For citation: Bubley KV, Beloglazov AV, Yatskov IA, Ageeva ES, Keledzhieva EV. LPS-binding systems and endothelial nitric oxide synthase in gout patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika=Good Clinical Practice*. 2026;(2):140–148. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0033>. EDN: QALNGM.

Received: 20.03.2026. **Revision received:** 22.04.2026. **Accepted:** 01.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Введение / Introduction

Подагра — одна из наиболее распространённых воспалительных артропатий; она характеризуется отложением кристаллов моноурата натрия в тканях суставов [1, 2]. Ключевой фактор развития подагры — гиперурикемия (повышенный уровень мочевой кислоты в крови и активность ксантиноксидазы) [3]. Мочевая кислота является мощным антиоксидантом вне клетки, однако при высоких внутриклеточных концентрациях приобретает прооксидантные свойства, способствуя окислительному стрессу [4–6]. Таким образом, избыток мочевой кислоты способствует окислительному стрессу, воспалению и эндотелиальной дисфункции [3]. Важную роль в сосудистой функции играет эндотелиальная NO-синтаза (eNOS, NOS3), продуцирующая оксид азота (NO). NO регулирует сосудистый тонус, тормозит агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов [3]. При повышении уровня мочевой кислоты активность eNOS снижается — это проявляется уменьшением связывания eNOS с кальмодулином и снижением выработки NO [5]. Таким образом, при подагре нарушение функции eNOS может усугублять сосудистые и противовоспалительные механизмы. Липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) является белком острой фазы, который участвует в иммунных ответах, вызываемых компонентами клеточной стенки бактерий [6]. Нарушение кишечного барьера и изменение микробиоты кишечника могут увеличивать риск бактериальной транслокации и хронического воспаления, что, как предполагается, связано с повышением ЛСБ [6, 7]. Повышенный уровень ЛСБ в плазме связан с хроническим воспалением и метаболическим синдромом [6, 7]. У пациентов с метаболическим синдро-

мом и уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также у пациентов с ожирением, отмечаются более высокие уровни ЛСБ [6]. Белок BPI (bactericidal/permeability-increasing protein) — компонент врождённого иммунитета, обладающий антибактериальной и противовоспалительной активностью. BPI (55 кДа) способен элиминировать грамотрицательные бактерии и нейтрализовать эндотоксин (ЛПС) [8]. В экспериментальных моделях было показано, что BPI существенно снижает воспалительный ответ при артрите: например, у мышей с индуцированным моноуратами артритом введение BPI снижало инфильтрацию лейкоцитов и продукцию цитокинов [2]. На основании этих данных мы выдвинули гипотезу, что BPI (или семейство BPI) может оказывать протективный эффект при подагре, уменьшая транслокацию ЛПС и частично нейтрализуя окислительный стресс, связанный с ксантиноксидазой и мочевой кислотой. В этом контексте, роль эндогенных противовоспалительных белков, таких как BPI, в модуляции функции эндотелия при подагре остается неизученной.

Цель исследования / Objective

Изучить взаимосвязь между уровнем BPI и концентрацией эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) у пациентов с подагрой.

Материалы и методы / Materials and methods

В исследование был включён 41 пациент с подтверждённым диагнозом «подагра» согласно критериям классификации EULAR/ACR 2015 г., и 33 человека контрольной группы, сопоставимых по возрасту

и полу. Распределение по возрасту не соответствовало нормальному, поэтому количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Ме [Q1; Q3]. Медиана возраста пациентов составила 60 лет [52,5; 65,2], у контрольной группы — 52 года [45; 59] ($p=0,41$). Критериями исключения стали: возраст <18 лет; острые инфекционные, аутоиммунные или онкологические заболевания; хроническая болезнь почек стадий 4–5; острые и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта; прием антибиотиков или пробиотиков менее чем за месяц до начала исследования; беременность; отказ от участия; наследственная подагра. Все участники подписали информированное согласие. Исследование проведено согласно Хельсинкской

декларации всемирной медицинской организации, устанавливающей этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека, включая сбор и использование данных и биологического материала. Протокол исследования одобрен №6 заседанием Комитета по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» от 04.09.2025.

Блок-схема отражает поток участников исследования (рис. 1). Всего в анализ вошли 74 человека: 41 пациент с подтвержденной подагрой (по критериям EULAR/ACR 2015) и 33 человека контрольной группы. Все включенные пациенты завершили исследование и вошли в финальный анализ. Потерь при наблюдении не было.

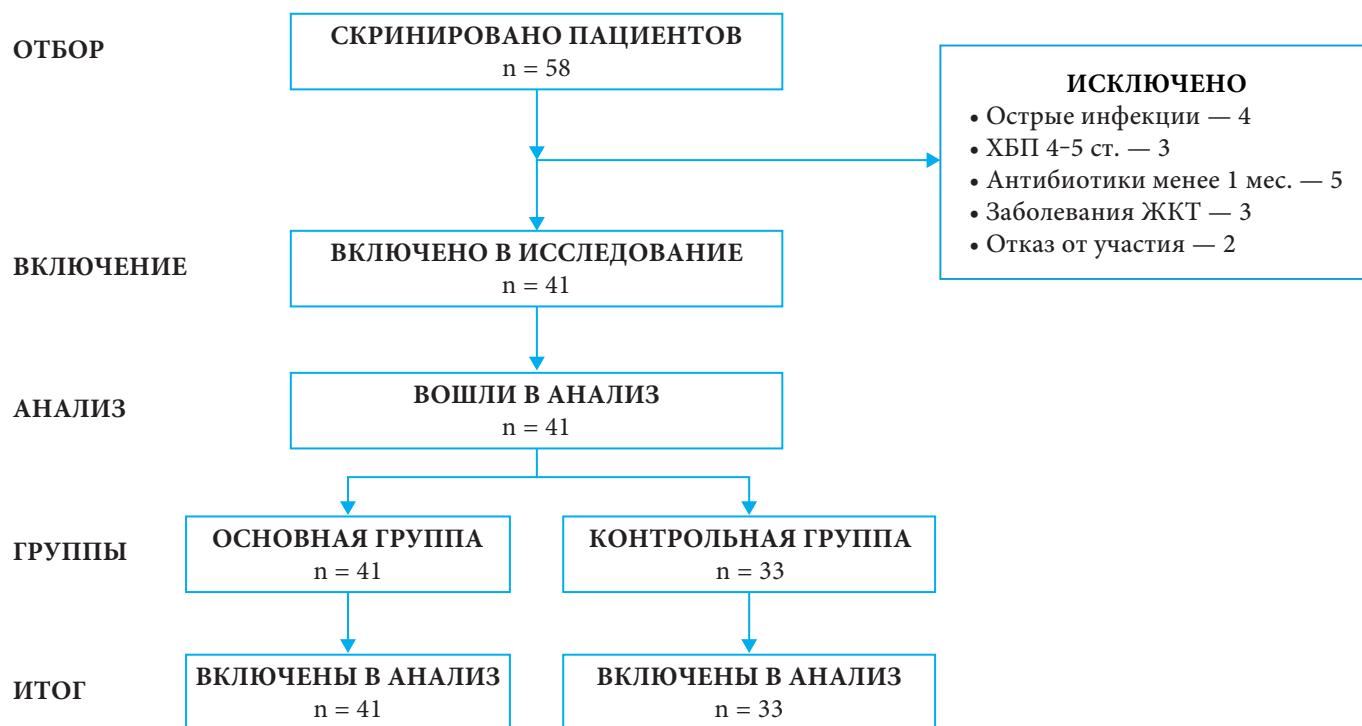


Рис. 1. Блок-схема потока пациентов (STROBE)

Fig. 1. Patient flow chart (STROBE)

Дополнительно исследуемая группа была разделена на подгруппы:

- Артериальная гипертензия (АГ) — где Группа 0 — это без заболевания, Группа 1 — наличие заболевания артериальная гипертензия.
- Сахарный диабет 2-го типа (СД 2 типа) — где Группа 0 — это без заболевания, Группа 1 — наличие сахарного диабета 2-го типа.

Уровни биомаркеров ЛСБ, ВРІ и NOS3 сравнили, чтобы исключить влияние этих заболеваний на уровни биомаркеров.

Венозную кровь забирали у пациентов в условиях стационара ревматологического отделения ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко» и центрифугировали (3000 об/мин, 10 мин). В плазме измеряли концентрации: ЛСБ, NOS3 (eNOS), ВРІ методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (производства Cloud-Clone corp., Китай) с помощью оборудования: микропланшетный ридер Synergy H1 производства BioTek. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Ме [Q1; Q3], где Ме — медиана, Q1 — первый квартиль (25-й перцентиль), Q3 — третий квартиль (75-й перцентиль).

Для оценки связи между уровнями BPI и NOS3 применяли линейную регрессию и рассчитали коэффициент корреляции Пирсона (r), коэффициент детерминации (R^2) и уровень значимости (p). Анализ различий между группами по уровню BPI и NOS3 выполняли с использованием U-критерия Манна-Уитни. Использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics 26.

Результаты / Results

Уровень ЛСБ и высокочувствительного СРБ был статистически значимо выше у пациентов с подагрой по сравнению с контролем ($p < 0,001$), что может говорить о системной активации воспалительного ответа, также, возможно, связано с усилением транслокации кишечного эндотоксина (липополисахарида грамотрицательной флоры) в лимфу и портальную кровь. Также в основной группе больных подагрой отмечались более низкий уровень BPI ($p < 0,001$), что может свидетельствовать о дисбалансе эндотоксинлимитирующих систем

в условиях хронического окислительного стресса на фоне высокой концентрации мочевой кислоты, эти факторы, вероятно, «истощают» запасы BPI. Мужчины преобладали как в основной (78 %), так и в контрольной группе (73 %), различий не выявлено ($p=0,62$).

Проведён регрессионный анализ, который показал положительную корреляцию между уровнями BPI и NOS3. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$Y_{\text{NOS}} = 0,148 + 0,022 \times X_{\text{BPI}}$$

При увеличении концентрации BPI на 1 пг/мл ожидается прирост NOS3 примерно на 0,022 нг/мл. Коэффициент корреляции составил $r = 0,605$, что по шкале Чеддока соответствует значительной тесноте связи. Уровень значимости составил ($p < 0,001$), т.е. связь статистически достоверна. Коэффициент детерминации $R^2=0,366$ указывает, что около 36,6 % дисперсии уровня NOS3 объясняется изменениями концентрации BPI.

Таблица 1

Характеристики пациентов и контрольной группы

Table 1

Characteristics of patients and control group

Параметр		Пациенты с подагрой (n=41)	Группа контроля (n=33)	P
Пол	Муж., абс. (%)	32 (78 %)	24 (73 %)	0,620
	Жен., абс. (%)	9 (22 %)	9 (27 %)	
Возраст, полных лет		60,5 [52,5; 65,2]	52 [45; 59]	0,410
Длительность заболевания, лет		1 [1; 4,25]	-	-
Ожирение, абс. (%)		15 (42 %)	-	-
СД2, абс. (%)		16 (46 %)	-	-
АГ, абс. (%)		25 (61 %)	-	-
ИМТ, кг/м ²		26,1 [24,3; 30,2]	21,1 [19,1; 24,3]	0,006
ЛСБ, нг/мл		14,25 [10,9; 18,5]	1,14 [0,43; 2,82]	<0,001*
вЧСРБ, мг/мл		3,7 [3,05; 4,46]	0,17 [0,09; 0,33]	<0,001*
NOS3, нг/мл		0,28 [0; 3,125]	0,046 [0,01; 0,1]	0,924
BPI, пг/мл		68,2 [45,2; 116,2]	395,0 [145,0; 895,0]	<0,001*

Примечание: * — достоверно при $p < 0,05$; СД2 — сахарный диабет 2 типа; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ЛСБ — липополисахарид связывающий белок; вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; NOS3 — эндотелиальная синтаза оксида азота 3; BPI — Bactericidal/Permeability-Increasing Protein.

Note: * — significant at $p < 0,05$; T2DM — type 2 diabetes mellitus; AG — arterial hypertension; BMI — body mass index; LBP — lipopolysaccharide binding protein; hCRP — high-sensitivity C-reactive protein; NOS3 — endothelial nitric oxide synthase 3; BPI — Bactericidal/Permeability-Increasing Protein.

При сравнении уровней биомаркеров ЛСБ, BPI и Nos-3 между группами пациентов с наличием и отсутствием АГ и СД 2 типа получились следующие результаты (табл. 2). Для большинства сравниваемых пар значимых статистических различий не выявлено ($p > 0,05$). Для ЛСБ отмечена тенденция к более высоким уровням у пациентов с АГ по сравнению с пациентами без АГ (медианы 14,35 и 11,45 соответственно; $p = 0,066$), однако уровень значимости не достиг порога. По остальным биомаркерам различия между группами по АГ и СД 2 типу отсутствуют (p варьируют от 0,15 до 0,53). Таким образом, на данной выборке ассоциаций между исследуемыми биомаркерами и наличием АГ или СД 2 типа не обнаружено.

Таблица 2

Расчёт критерия Манна-Уитни между биомаркерами и подгруппами Сахарного диабета 2 типа.

Где (группа 0) — это отсутствие заболевания, (группа 1) — наличие заболевания

Table 2

Calculation of the Mann-Whitney criterion between biomarkers and subgroups of type 2 diabetes mellitus.

Where (group 0) is the absence of the disease, (group 1) is the presence of the disease

Маркеры	Группа 0 (n=17)	Группа 1 (n=16)	p
ЛСБ	12,40	14,18	0,377
BPI	84,80	64,60	0,149
NOS3	1,40	0,0335	0,244

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

Note: * — statistically significant at $p < 0.05$.

Таблица 3

Расчёт критерия Манна-Уитни между биомаркерами и подгруппами Артериальной гипертензии.

Где (группа 0) — это отсутствие заболевания, (группа 1) — наличие заболевания

Table 3

Calculation of the Mann-Whitney criterion between biomarkers and subgroups of Arterial hypertension.

Where (group 0) is the absence of the disease, (group 1) is the presence of the disease

Маркеры	Группа 0 (n=8)	Группа 1 (n=25)	p
ЛСБ	11,45	14,35	0,066
BPI	75,60	80,20	0,531
NOS3	1,55	0,50	0,443

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

Note: * — statistically significant at $p < 0.05$.

Обсуждение / Discussion

Впервые в данном исследовании выявлена значимая положительная корреляция между уровнями BPI и NOS3 у пациентов с подагрой, что представляет особый клинический интерес. Данная ассоциация отражает сложное взаимодействие между системами врождённого иммунитета и эндотелиальной функции в патогенезе подагры. BPI, как ключевой компонент антибактериального ответа, и NOS3, регулирующий сосудистый тонус и эндотелиальную функцию, формируют интегральную ось, отражающую степень сосудистого воспаления и дисфункции эндотелия. Клиническая значимость выявленной корреляции BPI-NOS3 заключается в перспективах использования этих биомаркеров для комплексной оценки сосудистых осложнений при подагре. Комбинированное определение BPI и NOS3 может служить основой для индивидуализации терапевтических подходов, позволяя выделить пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Более того, данная биомаркерная панель открывает возможности для мониторинга раннего сосудистого повреждения, что критически важно для своевременной коррекции терапии и предотвращения прогрессирования атеросклеротических изменений.

Защитный сосудистый эффект BPI может реализовываться через его противовоспалительное действие, включающее связывание и инактивацию липополисахарида (ЛПС) в крови, а также антагонистический эффект по отношению к липополисахарид-связывающему белку (ЛСБ) [9–11]. В литературных источниках указано, что BPI способен снижать секрецию IL-8 эпителиальными клетками, инфицированными *E. coli*; кроме того, противовоспалительный эффект BPI может реализоваться через инактивацию внутриклеточного воспалительного каскада при взаимодействии комплекса эндотоксин + ЛСБ с CD14/TLR4-рецепторами на клетках моноцитарно-макрофагального ряда [12]. Следует также учитывать, что BPI относится к семейству BPI-подобных белков, которые участвуют в метаболизме липидов и патогенезе некоторых сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Специфический изомер BPIFB4 (bactericidal/permeability-increasing fold-containing family B member 4), особенно вариант, ассоциированный с долголетием (LAV-BPIFB4), оказывает значительное влияние на эндотелий и активность eNOS [13]. LAV-BPIFB4 фосфорилируется по остатку Ser75, после чего связывается с белками 14-3-3 и Hsp90, образуя комплекс BPIFB4 — HSP90—

14-3-3, что способствует активации eNOS (в частности, через фосфорилирование eNOS по Ser1177) [13]. Этот комплекс индуцирует фосфорилирование eNOS по Ser1177, что приводит к выработке оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках [13]. Классическая активация NOS3 требует наличия внеклеточного Ca^{2+} , однако существуют и альтернативные пути: например, BPI может способствовать вазорелаксации, опосредованной эндотелиальным гиперполяризующим фактором (EDHF) [14]. Кроме того, BPI действует как антиангиогенный фактор, индуцируя апоптоз в эндотелиальных клетках и связываясь с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) [15]. Имеются также данные о том, что BPI влияет на компенсаторные механизмы организма, вызванные эндотоксинемией и окислительным стрессом: BPI ослабляет вызванные ЛПС изменения сосудистой реактивности, ингибируя экспрессию iNOS, что приводит к восстановлению чувствительности сосудов к вазоконстрикторам [16].

Существуют исследования, демонстрирующие тесную взаимосвязь между изменениями кишечной микробиоты, эндотоксинемией и развитием системного воспаления при подагре [17]. Дисбиоз кишечника приводит к повышению проницаемости кишечного барьера и транслокации липополисахарида (ЛПС) в системный кровоток, что инициирует каскад воспалительных реакций через активацию Toll-подобных рецепторов, в частности TLR4 [17, 18]. Липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) служит ключевым медиатором этого процесса, обеспечивая связывание эндотоксина и его презентацию комплексу CD14/TLR4/MD2 на иммунных клетках, что запускает провоспалительный сигнальный каскад [17, 18]. Эндотоксинемия способствует развитию окислительного стресса, нарушению функции эндотелия и активации провоспалительных цитокинов, что усугубляет метаболические нарушения и сосудистые осложнения при подагре [17, 18]. В этом контексте BPI и ЛСБ представляют собой интегральные маркеры, отражающие состояние оси «кишечник — эндотоксинемия — системное воспаление», что определяет их высокое клиническое значение для оценки тяжести заболевания и прогнозирования сосудистых осложнений [17, 18].

Можно предположить, что повышенный уровень ЛСБ у пациентов с подагрой, который мы наблюдали, является ответом на транслокацию бактериальных компонентов, а сниженная концентрация BPI может быть обусловлена десинхронизацией соотношения ЛСБ/BPI. Это предположение согласуется с данными о значительно более высоком уровне

BPI к ЛПС по сравнению с ЛСБ (K_d BPI $\approx$ 2,6 нМ против K_d LBP $\approx$ 58 нМ для липида A). Следовательно, снижение уровня BPI потенциально может быть связано с его «затратой» на инактивацию провоспалительных свойств ЛПС, а также с общим окислительным стрессом, характерным для гиперурикемии [17, 18].

Нейтрализуя эндотоксины [19, 20], BPI может опосредованно защищать эндотелиальные клетки от избыточной активации и LPS-индуцированного повреждения [21]. Показано, что BPI подавляет экспрессию индуцибельной NO-синтазы (iNOS), что способствует восстановлению чувствительности сосудов к вазоконстрикторам и нормализации сосудистого тонуса. Кроме того, BPI ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6) в ответ на LPS, что также снижает эндотелиальную дисфункцию [19, 21]. Таким образом, у пациентов с более высоким компенсаторным ответом в виде продукции BPI, вероятно, лучше сохраняется функция эндотелия, что может отражать выявленная нами регрессионная модель. При сравнении группы контроля с исследуемой видно, что концентрация BPI в плазме крови пациентов с подагрой снижена относительно контрольной группы. Можно предположить, что в данном случае BPI «затрачивается» на процессы, связанные с ингибированием LPS и противовоспалительные эффекты, что согласуется с конкурентными отношениями BPI и LBP, где BPI обладает более высоким сродством к LPS [20, 22].

Ограничения исследования / Study limitations

1. **Дизайн исследования.** Исследование имеет одномоментный (поперечный) дизайн, что не позволяет установить причинно-следственные связи между изучаемыми маркерами. Выявленная корреляция между уровнями BPI и NOS3 может быть обусловлена влиянием неучтённых факторов, таких как метаболический статус, длительность заболевания или генетические полиморфизмы. Для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие проспективные исследования.
2. **Отсутствие измерения концентрации ЛПС (эндотоксина).** В работе не проводилось прямое определение уровня липополисахарида (ЛПС) в плазме крови. Это ограничивает возможность напрямую связать изменения BPI и ЛСБ с фактической эндотоксинемией и подтвердить гипотезу об «истощении» BPI.

3. **Отсутствие прямых функциональных тестов эндотелия.** Концентрация NOS3 в плазме использовалась как маркер эндотелиальной функции, однако она не всегда коррелирует с активностью фермента и продукцией оксида азота (NO) *in vivo*. Желательно дополнять такие измерения функциональными пробами (например, Flow-Mediated Dilation; FMD) или измерением стабильных метаболитов NO (нитриты/нитраты).
4. **Не учтена генетическая гетерогенность BPI.** Известно, что существуют функционально значимые полиморфизмы гена *BPI* (например, rs4358188, rs5743503), влияющие на его экспрессию и активность. В исследовании не проводилось генотипирование, что могло бы объяснить часть межличностной вариативности уровней BPI и его ассоциации с NOS3.
5. **Не оценивался приём лекарственных препаратов.** Хотя из исследования исключались пациенты, принимавшие антибиотики или пробиотики, не анализировалось влияние уратснижающей терапии (аллопуринол, фебуксостат) и гипотензивных препаратов на уровни BPI и NOS3, что могло внести дополнительную вариативность.
6. **Относительно небольшой размер выборки** (n=41 в группе подагры) ограничивает статистическую мощность для стратифицированного анализа по подгруппам (например, при разделении по наличию АГ или СД 2 типа, где группы становились малыми).
7. **Группа контроля не полностью сопоставима по ИМТ и возрасту.** У пациентов с подагрой был значимо выше индекс массы тела ($p=0,006$) и наблюдалась тенденция к старшему возрасту. Ожирение и возраст сами по себе влияют на уровень

хронического воспаления, эндотоксинемии и эндотелиальную функцию, что могло частично объяснить выявленные различия.

Заключение / Conclusion

Нами выявлено, что у пациентов с подагрой существует статистически значимая положительная корреляция между концентрацией BPI (bactericidal/permeability-increasing protein) и уровнем эндотелиальной NO-синтазы (NOS3/eNOS). Это свидетельствует о тесной взаимосвязи между факторами врождённого иммунитета и маркерами сосудистой функции при подагре. Полученные данные позволяют предположить, что BPI может обладать протективным действием в отношении эндотелия в условиях хронического воспаления и окислительного стресса, вызванного гиперурикемией, что согласуется с известной способностью BPI нейтрализовать LPS-индуцированное повреждение эндотелиальных клеток и подавлять экспрессию индуцибельной NO-синтазы (iNOS). Однако механизмы, лежащие в основе выявленной корреляции между BPI и eNOS, требуют дальнейшего изучения. Выявленная ассоциация подчёркивает перспективность применения комплексной биомаркерной панели (BPI + NOS3) для мониторинга сосудистых осложнений и индивидуализации терапии пациентов с подагрой. Таким образом, BPI может рассматриваться как потенциальный сосудопротекторный маркер, отражающий компенсаторные защитные механизмы у пациентов с подагрой, что открывает новые возможности для дальнейших исследований в области профилактики и лечения сосудистых осложнений при подагре.

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.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бублей Константин Викторович — ассистент кафедры внутренней медицины № 2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация
e-mail: bubley.99@mail.ru
ORCID ID: 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», Симферополь, Российская Федерация
e-mail: biloglazov@mail.ru
ORCID ID: 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», Симферополь, Российская Федерация
e-mail: egermd@yandex.ru
ORCID ID: 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», Симферополь, Российская Федерация
e-mail: ageevaeliz@rambler.ru
ORCID ID: 0000-0003-4590-3580
РИНЦ SPIN-код: 9958-7298

Келеджиева Эмилия Владимировна — к. м. н., доцент кафедры медицинской биологии, зав. кафедрой медицинской биологии, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация
e-mail: emilia.keledzhieva@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-1111-5079
РИНЦ SPIN-код: 7899-4640

ABOUT THE AUTHORS

Konstantin V. Bubley — Assistant Professor of the Department of Internal Medicine No. 2 V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
e-mail: bubley.99@mail.ru
ORCID ID: 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 V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
e-mail: biloglazov@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-9640-754X
RSCI SPIN-code: 7455-2188

Igor A. Yatskov — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Medicine No. 2 V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
e-mail: egermd@yandex.ru
ORCID ID: 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, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
e-mail: ageevaeliz@rambler.ru
ORCID ID: 0000-0003-4590-3580
RSCI SPIN-code: 9958-7298

Emilia V. Keledzhieva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical Biology, Head of the Department of Medical Biology, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
e-mail: emilia.keledzhieva@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-1111-5079
РИНЦ SPIN-код: 7899-4640

Список литературы / References

- Schumacher HR. Crystal-induced arthritis: an overview. *Am J Med.* 1996 Feb 26;100(2A):46S-52S. doi: 10.1016/s0002-9343(97)89546-0.
- Scanu A, Luisetto R, Oliviero F, et al. Bactericidal/Permeability-Increasing Protein Downregulates the Inflammatory Response in In Vivo Models of Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 28;23(21):13066. doi: 10.3390/ijms232113066.
- Liu N, Xu H, Sun Q, et al. The Role of Oxidative Stress in Hyperuricemia and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Mar 26;2021:1470380. doi: 10.1155/2021/1470380.
- 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.
- Park JH, Jin YM, Hwang S, et al. Uric acid attenuates nitric oxide production by decreasing the interaction between endothelial nitric oxide synthase and calmodulin in human umbilical vein endothelial cells: a mechanism for uric acid-induced cardiovascular disease development. *Nitric Oxide.* 2013 Aug 1;32:36-42. doi: 10.1016/j.niox.2013.04.003.
- Lim PS, Chang YK, Wu TK. Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein is Associated with Chronic Inflammation and Metabolic Syn-

- drome in Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2019;47(1-3):28-36. doi: 10.1159/000492778.
7. Системная эндотоксемия / М.Ю. Яковлев. – М.: Наука, 2021. – 184 с. – ISBN 978-5-02-040858-6. [Systemic endotoxemia / M.Yu. Yakovlev. – M.: Nauka, 2021. – 184 p.].
8. Balakrishnan A, Schnare M, Chakravorty D. Of Men Not Mice: Bactericidal/Permeability-Increasing Protein Expressed in Human Macrophages Acts as a Phagocytic Receptor and Modulates Entry and Replication of Gram-Negative Bacteria. *Front Immunol.* 2016 Oct 24; 7:455. doi: 10.3389/fimmu.2016.00455.
9. Yu Y, Song G. Lipopolysaccharide-Binding Protein and Bactericidal/Permeability-Increasing Protein in Lipid Metabolism and Cardiovascular Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1276:27-35. doi: 10.1007/978-981-15-6082-8_3.
10. Ooi CE, Weiss J, Doerfler ME, Elsbach P. Endotoxin-neutralizing properties of the 25 kD N-terminal fragment and a newly isolated 30 kD C-terminal fragment of the 55-60 kD bactericidal/permeability-increasing protein of human neutrophils. *J Exp Med.* 1991 Sep 1; 174(3):649-55. doi: 10.1084/jem.174.3.649.
11. Wilde CG, Seilhamer JJ, McGrogan M, et al. Bactericidal/permeability-increasing protein and lipopolysaccharide (LPS)-binding protein. LPS binding properties and effects on LPS-mediated cell activation. *J Biol Chem.* 1994 Jul 1;269(26):17411-6.
12. 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.
13. Dossena M, Ferrario A, Lopardo V, et al. New Insights for BPIFB4 in Cardiovascular Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 28;21(19):7163. doi: 10.3390/ijms21197163.
14. Spinelli CC, Carrizzo A, Ferrario A, et al. LAV-BPIFB4 isoform modulates eNOS signalling through Ca²⁺/PKC- α -dependent mechanism. *Cardiovasc Res.* 2017 Jun 1;113(7):795-804. doi: 10.1093/cvr/cvx072.
15. Scanu A, Luisetto R, Oliviero F, et al. Bactericidal/Permeability-Increasing Protein Downregulates the Inflammatory Response in In Vivo Models of Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 28;23(21):13066. doi: 10.3390/ijms232113066.
16. Ciornei CD, Egesten A, Engström M, et al. Bactericidal/permeability-increasing protein inhibits endotoxin-induced vascular nitric oxide synthesis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002 Oct;46(9):1111-8. doi: 10.1034/j.1399-6576.2002.460909.x.
17. Qi P, Li L, Zhang J, et al. 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.
18. Chen P, Luo Z, Lu C, et al. Gut-immunity-joint axis: a new therapeutic target for gouty arthritis. *Front Pharmacol.* 2024 Feb 23;15:1353615. doi: 10.3389/fphar.2024.1353615.
19. Alexander S, Bramson J, Foley R, Xing Z. Protection from endotoxemia by adenoviral-mediated gene transfer of human bactericidal/permeability-increasing protein. *Blood.* 2004 Jan 1;103(1):93-9. doi: 10.1182/blood-2003-02-0660.
20. Marra MN, Thornton MB, Snable JL, et al. Regulation of the response to bacterial lipopolysaccharide by endogenous and exogenous lipopolysaccharide binding proteins. *Blood Purif.* 1993;11(2):134-40. doi: 10.1159/000170107.
21. Arditi M, Zhou J, Huang SH, et al. Bactericidal/permeability-increasing protein protects vascular endothelial cells from lipopolysaccharide-induced activation and injury. *Infect Immun.* 1994 Sep;62(9):3930-6. doi: 10.1128/iai.62.9.3930-3936.1994.
22. Balakrishnan A, Marathe SA, Joglekar M, Chakravorty D. Bactericidal/permeability increasing protein: a multifaceted protein with functions beyond LPS neutralization. *Innate Immun.* 2013;19(4):339-47. doi: 10.1177/1753425912465098.