

Роль жирных кислот при воспалении, атеросклерозе, метаболических нарушениях и подагре

Громова М.А.¹, Цурко В.В.^{1,2}, Кисляк О.А.¹, Киселева Е.В.³

¹Кафедра факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²кафедра общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³лаборатория функциональных полимерных систем и композитов ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» Российской академии наук, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Россия, 119334, Москва, ул. Косыгина, 4

Жирные кислоты (ЖК) присутствуют в организмах всех видов и играют важную роль в энергетическом обмене. Длина и количество двойных связей в ЖК фосфолипидов мембран определяют вязкость, активность транспортных систем и ферментов, а также восприимчивость к перекисному окислению липидов. В обзоре рассмотрено влияние свободных ненасыщенных ЖК с короткой и длинной цепями на различные воспалительные механизмы, включая атеросклероз. Показано, что ЖК могут снижать активацию эндотелия и влиять на метаболизм эйкозаноидов. На примере подагры рассмотрена новая модель фундаментальных факторов, определяющих вариабельность сроков, степени и продолжительности острых воспалительных реакций при отложениях кристаллов уратов в тканях, при которых ЖК играют важную роль. В будущем изучение ЖК позволит расширить представления о патофизиологии хронического воспаления при различных заболеваниях, метаболических нарушениях и атеросклерозе и разработать новые стратегии лечения.

Ключевые слова: жирные кислоты; микробиота; воспаление; метаболические нарушения; атеросклероз; подагра.

Контакты: Маргарита Александровна Громова; margarita-gromov@mail.ru

Для ссылки: Громова МА, Цурко ВВ, Кисляк ОА, Киселева ЕВ. Роль жирных кислот при воспалении, атеросклерозе, метаболических нарушениях и подагре. Современная ревматология. 2021;15(6):124–129. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-124-129

Role of fatty acids in inflammation, atherosclerosis, metabolic disorders and gout

Gromova M.A.¹, Tsurko V.V.^{1,2}, Kislyak O.A.¹, Kiseleva E.V.³

¹Department of faculty therapy, Medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

²Department of General Medical Practice of the Institute of Postgraduate Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, ³Laboratory of Functional Polymer Systems and Composites, N.N. Semenov Federal Research Center for chemical physics, Moscow

¹1, Ostrovitianov street, Moscow 117997, Russia; ²8, Trubetskaya street, building 2, Moscow 119991, Russia;

³4, Kosygina street, Moscow 119334, Russia

Fatty acids (FA) are present in all types of organisms and play an important role in energy metabolism. The length and number of double bonds in the FA of membrane phospholipids determine the viscosity, the activity of transport systems and enzymes, and also the susceptibility to lipid peroxidation. The review discusses the influence of free unsaturated FAs with short and long chains on various inflammatory mechanisms, including atherosclerosis. It has been shown that FAs can reduce endothelial activation and affect the metabolism of eicosanoids. A new model of fundamental factors determining the variability of the timing, degree and duration of acute inflammatory reactions in the deposition of urate crystals in tissues, in which FAs play an important role is considered, using gout as an example. In the future, the study of FAs will expand the understanding of the pathophysiology of chronic inflammation in various diseases, metabolic disorders and atherosclerosis and enable the development of new treatment strategies.

Key words: fatty acids; microbiota; inflammation; metabolic disorders; atherosclerosis; gout.

Contact: Margarita Alexandrovna Gromova; margarita-gromov@mail.ru

For reference: Gromova MA, Tsurko VV, Kislyak OA, Kiseleva E.V. Role of fatty acids in inflammation, atherosclerosis, metabolic disorders and gout. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):124–129. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-124-129

Жирные кислоты (ЖК) — это карбоновые кислоты, которые присутствуют в организмах всех видов и играют важную роль в энергетическом обмене, отвечая за структуру и

функции клеточных мембран, активность многих ферментов. ЖК классифицируют по длине, насыщенности и ненасыщенности (наличию двойных — ДС — и тройных связей),

СЖККЦ

четному и нечетному содержанию атомов углерода, а также по линейным и разветвленным конфигурациям [1, 2].

ЖК с числом атомов углерода от 2 до 6 считаются короткоцепочечными (свободные жирные кислоты короткоцепочечные, СЖККЦ; см. рисунок). У высших растений и животных ЖК образуют в основном длинные цепи, состоящие из четного числа атомов углерода, что обусловлено биосинтезом этих соединений из С2-предшественников [3].

Многие ЖК имеют одну или несколько ДС и поэтому называются ненасыщенными, или неэстерифицированными (НЭЖК). НЭЖК встречаются в составе липидов чаще, чем насыщенные, которые не содержат ДС и тройных связей. Число атомов углерода в НЭЖК липидов может быть разным, но преобладают кислоты с 18 и 20 атомами углерода (см. рисунок) [1, 4].

НЭЖК – являются маркером обмена липидов (жиров) в организме человека. Когда жиры начинают использоваться в качестве источника энергии, они, прежде всего, должны быть доставлены из жировой ткани в другие клетки. В этом случае жиры транспортируются в виде свободных ЖК. Концентрация НЭЖК в плазме крови в покое равна 15 мг/дл, что составляет лишь 0,45 г ЖК во всем объеме циркулирующей крови. Хотя количество ЖК, присутствующих в крови, невелико, скорость их кругооборота огромна: половина циркулирующих в плазме крови ЖК обновляется в течение 2–3 мин. Концентрация НЭЖК в плазме крови, определяемая с помощью другой системы измерений, составляет от 100 мкмоль/л до 1 ммоль/л, и их уровень в большой степени зависит от времени суток. После каждого дневного приема пищи уровень НЭЖК в плазме падает, так как в норме инсулин подавляет липолиз жировых клеток, в результате которого и образуются НЭЖК. В ночное время концентрация НЭЖК в плазме возрастает. К этим нормальным суточным колебаниям уровня НЭЖК приспосабливаются почти все ткани, что принято называть хорошим «метаболическим здоровьем» [1–4].

Бактериальная флора кишечника и СЖККЦ. В кишечном тракте человека насчитывается до 100 триллионов (1×10^{14}) микробов, включая бактерии, грибы и вирусы, все вместе они составляют кишечную микробиоту. Взаимодействие между микробиотой и хозяином влияет на иммунологический гомеостаз, а нарушение этого взаимодействия связано с различными воспалительными заболеваниями [5].

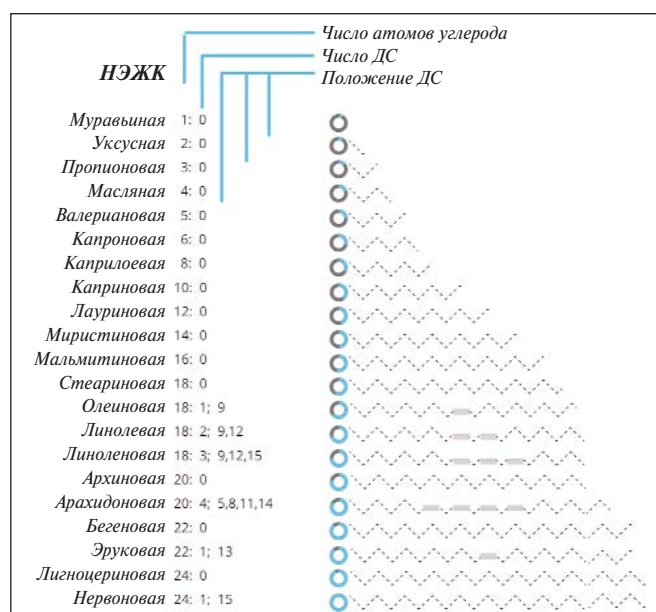
У человека СЖККЦ вырабатываются из пищевых волокон и устойчивых крахмалов, которые не могут разлагаться пищеварительными ферментами в результате ферментации микробиотой слепой и толстой кишок [6].

СЖККЦ физиологически влияют на приток крови к слизистой оболочке толстой кишки, абсорбцию жидкости и электролитов, вегетативную нервную систему и секрецию гормонов кишечника. Исследования показали, что концентрация СЖККЦ составляет 70–140 ммоль/л в проксимальном отделе толстой кишки и 20–70 ммоль/л в ее дистальном отделе. Более распространен ацетат, за ним следуют пропионат и бутират. Оценка соотношений СЖККЦ чрезвычайно затруднительна, поскольку их выработка зависит от различных типов субстратов для ферментации. Помимо этого, использование в большинстве исследований СЖККЦ образцов фекалий, полученных путем абсорбции, может не отражать фактические условия в кишечнике. Почти все СЖККЦ проходят через воротную вену из капилляров толстой кишки и достигают печени. В периферической крови здорового взрослого человека концентрация ацетата составляет 100–150 мкмоль/л, пропионата 4–5 мкмоль/л и бутирата 1–3 мкмоль/л, что значительно ниже, чем в кишечном тракте [7, 8].

Рецепторы СЖККЦ. Обнаружено, что несколько рецепторов СЖККЦ связаны с G-белками (GPR). Среди них GPR41 и GPR43 были переименованы в рецепторы свободных ЖК – FFAR3 и FFAR2 соответственно. FFAR3 связаны с ожирением и энергетическим гомеостазом, тогда как FFAR2 – с хемотаксисом и активацией клеток. GPR109A (известный также как рецептор гидроксикарбоновой кислоты 2, HCA2) участвует в гомеостазе обычных Т-клеток (Treg) в толстой кишке и метаболизме жиров в жировых тканях. Недавно было сообщено о новом рецепторе СЖККЦ, обонятельном рецепторе Olfr78, который регулирует секрецию гормонов и артериальное давление (АД) [9, 10].

СЖККЦ и Т-клетки. СЖККЦ координируют поляризацию и индукцию Т-клеток. Пропионат подавляет пролиферацию лимфоцитов, индуцированную митогенами, и сдерживает иммунную реакцию Th1-типа в стимулированных мононуклеарных клетках периферической крови человека. Бутират тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов, а также вызывает апоптоз активированных Т-лимфоцитов, но не первичных макрофагов [11, 12].

Соединения, действующие как ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), участвуют в экспрессии цитокинов в Т-клетках и индукции Treg-клеток и могут быть эффективными средствами лечения воспалительных заболеваний. СЖККЦ способствуют поляризации наивных CD4+ Т-клеток в эффекторные клетки Th1 и Th17, продуцирующие интерлейкин (ИЛ) 17, интерферон γ и/или ИЛ10. Таким образом, СЖККЦ, особенно бутират и пропионат, играют важную роль в дифференцировке Т-клеток и иммунной регуляции воспаления [13, 14].



НЭЖК, входящие в состав липидов NEFA in the lipids' structure

СЖККЦ и нейтрофилы, моноциты и макрофаги. Хемотаксис нейтрофилов активируется медиаторами воспаления: фактором некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ17 и др., а также хемокинами. СЖККЦ влияют на их жизнеспособность. Пропионат и бутират ингибируют продукцию ФНО α нейтрофилами в присутствии липополисахарида. В свою очередь, при высоких концентрациях СЖККЦ (20 ммоль/л) увеличивает секрецию ИЛ8, ИЛ6, ИЛ1 и ИЛ1 β нейтрофилами, а при более низких концентрациях СЖККЦ (0,02–2,0 ммоль/л) цитокины не вырабатываются. Кроме того, СЖККЦ продуцируют и высвобождают активные формы кислорода, а также оксида азота, вызывая фагоцитоз нейтрофильных бактерий. Таким образом, СЖККЦ оказывают как стимулирующее, так и подавляющее действие на нейтрофилы [15].

Важной мишенью для СЖККЦ являются моноциты и макрофаги. В экспериментах с человеческими моноцитами СЖККЦ (0,2–20 ммоль/л) снижали продукцию ФНО α и хемотаксического белка 1 моноцитов (MCP1) и увеличивали уровень простагландина E_2 (PGE $_2$). Считается, что в основе подавления активности ядерного фактора каппа В (NF- κ B) и ингибирования гистондеацетилазы (HDAC) лежат те же механизмы, что и в случае с нейтрофилами [16].

СЖККЦ и атеросклероз. Атеросклероз связан с накоплением липидов и воспалением в стенке артерий, что вызывает нестабильность атероматозных бляшек и образование окклюзионного тромбоза и приводит к острым сердечно-сосудистым событиям. Существуют связи между иммунитетом, микробиотой кишечника и воспалительным состоянием, известным как атерогенез [17].

X.S. Li и соавт. [18] показали, что у мышей и человека метаболиты кишечных микробов, триметиламин (ТМА) и N-оксид триметиламина (ТМАО) обладают проатерогенным эффектом. Уровень ТМАО в плазме крови позволяет прогнозировать риск инфаркта миокарда, инсульта, необходимость реваскуляризации, а также смертность в течение последующих периодов наблюдения за пациентами с болью в груди и острым коронарным синдромом.

K. Kasahara и соавт. [19] обнаружили, что микробиота может регулировать гомеостаз холестерина посредством метаболизма желчных кислот при гиперхолестеринемии. P.M. Ryan и соавт. [20] установили, что изменения в составе микробиома кишечника у мышей с дефицитом аполипротеина E, которые получали пищу с высоким содержанием жиров, приводили к повышению концентрации ацетата или бутирата в слепой кишке и снижению концентрации холестерина в сыворотке крови.

В других работах было показано, что ишемическая болезнь сердца связана с нарушением состава микробиоты кишечника, которая в дальнейшем может стать диагностическим маркером данной патологии [21].

Следовательно, использование СЖККЦ, пребиотиков или пробиотиков для улучшения состава кишечной микробиоты может предотвратить метаболические нарушения и острые сердечно-сосудистые события.

СЖККЦ и метаболические нарушения. Доказано, что ожирение связано с изменениями относительной численности двух доминирующих бактериальных типов — *Firmicutes* и *Bacteroides*. Пищевые волокна способствуют улучшению метаболизма — контролю массы тела и уровня глюкозы [22].

Диета с высоким содержанием пропионата снижала экспрессию печеночных генов и белков липогенных ферментов и приводила к уменьшению концентрации триглицеридов в печени у мышей, получавших пищу с высокой концентрацией жиров. Установлено, что добавление в рацион ферментируемых пищевых волокон инулина значительно увеличивало концентрации ацетата, пропионата и бутирата в сыворотке крови здоровых добровольцев через 4–6 ч после еды. Помимо этого, инулин значительно увеличивал концентрацию глюкагоноподобного пептида 1 и снижал уровень грелина в плазме крови через 30 мин и 4,5 и 6 ч после еды. Таким образом, изменения состава микробиоты могут влиять на ожирение, метаболизм глюкозы и липидов, регулируя потребление пищи [23, 24].

Ненасыщенные ЖК с длинной цепью (полиненасыщенные жирные кислоты, ПНЖК)

Существует два семейства ПНЖК: омега 3 (n-3) и омега 6 (n-6) ЖК. Они различаются расположением последней ДС относительно метильного конца молекулы. Организм человека может вырабатывать почти все ЖК, за исключением линолевой (C18: 2n-6, предшественник n-6 ряда ЖК) и α -линолевой (C18: 3n-3, предшественник n-3 ряда ЖК) кислот. Эти две ПНЖК носят название «незаменимые жирные кислоты» [2].

Эндогенная конверсия (удлинение и десатурация) исходных предшественников C18 ПНЖК приводит к синтезу аналогов с более длинной цепью, таких как эйкозапентаеновая (ЕРА) и докозагексаеновая (ДНА) кислоты в семействе n-3 и дигомо- i -линолевая и арахидоновая кислоты в семействе n-6 [1, 3].

ПНЖК и сердечно-сосудистые заболевания. Артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия являются наиболее важными и частыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [25]. Изменение состава ЖК мембран эритроцитов, ранний индикатор развития АГ и липидных нарушений, который проявляется задолго до изменений липопротеинов плазмы. Уменьшение количества незаменимых ПНЖК может вызвать увеличение микровязкости мембран, активацию синтеза провоспалительных эйкозаноидов и повышенную чувствительность гладкомышечных клеток стенок артерий к воздействию вазоконстрикторов. Этим объясняется большой интерес к изучению спектра липидов эритроцитов у больных АГ и дислипидемией [26].

Показано, что ежедневное потребление 3–4 г n-3 ПНЖК снижает концентрацию триацилглицерина в сыворотке крови у человека на 25–30%. В то же время такое же потребление ПНЖК не влияет на уровень общего холестерина, но увеличивает концентрацию липопротеинов низкой плотности на 5–10%, а липопротеинов высокой плотности на 1–3% [27].

Благодаря положительной антитромботической, липидснижающей и проэндотелиальной функциональной активности n-3 ПНЖК играют важную роль в атерогенезе у человека. Напротив, их антиаритмогенный эффект был продемонстрирован только *in vitro* и в экспериментах на животных, поскольку подтверждение в исследованиях с участием человека ограничено отсутствием надежных физиологических показателей или биомаркеров для количественной оценки антиаритмического потенциала [28].

**Подагрическое воспаление:
что делает его таким разнообразным?**

Эндогенные и экзогенные медиаторы. Острый подагрический артрит является «ранним индуцированным врожденным иммунным ответом» с периодическим, рецидивирующим недолговечным «аутовоспалением» и отсутствием иммунной защиты от повреждающего действия кристаллов моноурата натрия (МУН) и цитокинстимулированных нейтрофилов. Недавние исследования подтвердили новую гипотетическую модель, описывающую роль факторов, сдерживающих развитие приступа подагры или способствующих его купированию, а также других параметров, усиливающих или иным образом регулирующих воспалительный фенотип. По сути, врожденный иммунитет «пересекается» с такими составляющими, как питание, метаболизм и фагоцитоз, чтобы формировать реакцию хозяина на отложенные кристаллы уратов [29–31].

Первый сигнал активаторов инфламмосомы NLRP3. Экзогенные первые сигнальные активаторы инфламмосомы NLRP3, индуцированные диетой, включают ПНЖК (пальмитат), после задействования Toll-подобных рецепторов (TLR2 и TLR4), и вызывают высвобождение больших количеств ИЛ1 β ; они также характеризуются всплесками системных уровней СЖККЦ (ацетата). Взаимодействие свободных ЖК с TLR2 в синергии с кристаллами МУН приводит к возникновению воспалительной реакции. Выбросы ацетата могут резко возрастать (например, в 20 раз) после приема алкоголя. Повышенный уровень ацетата, который передается через рецептор GPR43, связанный с G-белком, может способствовать ассоциации обострений подагры с высоким уровнем потребления алкоголя [32, 33].

Новые диетические факторы. Известно благоприятное влияние потери веса, связанной с умеренным ограничением калорий/углеводов и повышенным пропорциональным потреблением белка и ненасыщенных жиров, на уровни мочевой кислоты и липопротеинов в сыворотке крови при подагре [34]. Недавно было высказано предположение, что концентрация EPA и DHA омега 3 ПНЖК в сыворотке крови обратно пропорциональна риску частых обострений подагры. Омега 3 ПНЖК, включая EPA, DHA и другие члены семейства, притупляют NLRP3-опосредованную активацию каспазы 1 и высвобождение ИЛ1 β в ответ на МУН и прочие агонисты. Кроме того, кетогенная диета с существенным ограничением углеводов подавляет экспериментальное подагрическое воспаление, вызванное β -гидроксибутиратом (БГБ), у мышей, а также у приступов подагры у человека независимо от возраста. Таким образом, БГБ, будучи альтернативным метаболическим «топливом», также является противовоспалительной молекулой и может служить средством лечения подагры [35, 36].

О нарушении кишечного микробиома при подагре сообщалось несколькими исследователями. Анализа фекального материала у пациентов с подагрой показал истощение численности *Faecalibacterium prausnitzii*, оказывающих противовоспалительное действие за счет продукции бутирата, и различия в нескольких метаболитах, модулирующих воспаление (например, повышенное содержание сукцината, которое приводит к увеличению уровня ИЛ1 β) [37, 38].

A.T. Vieira и соавт. [39] наблюдали снижение активации инфламмосомы NLRP3 и интенсивности боли, а также выра-

женности воспалительных реакций, включая приток нейтрофилов и высвобождение хемокинов, после введения кристаллов МУН в коленные суставы свободных от микробов мышей, имевших пониженное содержание СЖККЦ и/или дефицит *GPR43*. У свободных от микробов мышей *in vivo* воспалительные реакции, вызванные кристаллами МУН, разрешались после введения ацетата с питьевой водой. СЖККЦ могут способствовать миграции нейтрофилов *in vitro*. Было предположено, что комменсальная микробиота формирует способность хозяина реагировать на зависимый от инфламмосомы острый воспалительный стимул вне кишечника.

При экспериментальном подагрическом воспалении у мышей диета с высоким содержанием клетчатки не предотвращала развития воспалительной реакции, но способствовала более быстрому разрешению приступа, вызванного кристаллами уратов. Эти результаты были имитированы введением ацетата, которое было эффективным даже после инъекции кристаллов МУН в коленный сустав и при самом высоком уровне воспалительной реакции. Таким образом, ацетат парадоксальным образом влияет на воспалительную реакцию при экспериментальной подагре [40].

ПНЖК, подагра и коморбидность

Результаты многочисленных клинических исследований показали, что ведущей причиной смерти больных подагрой являются кардиоваскулярные нарушения. Важным фактором, определяющим риск развития сердечно-сосудистых осложнений, служит АГ. Одним из патогенетических механизмов развития АГ у больных подагрой может быть нарушение жирно-кислотного статуса. Повышенные концентрации ПНЖК оказывают многоплановое неблагоприятное воздействие на ряд метаболических процессов: разобщение окислительного фосфорилирования, угнетение активности митохондриальных ферментов, нарушение трансдукции инсулинового сигнала, ингибирующего перенос АТФ. Энергетический дефицит может вызывать ограничение транспортно-трофического обеспечения сосудистой стенки, итогом которого будет развитие АГ [41].

Между тем работы, посвященные изучению содержания ПНЖК, состояния системы адениловых нуклеотидов в крови у больных первичной подагрой в зависимости от наличия АГ, практически отсутствуют. Н.Н. Кушнарченко и А.В. Говорин [42] проанализировали содержание ПНЖК и макроэргических фосфатов в крови у больных первичной подагрой, страдающих АГ, и без таковой. У пациентов с первичной подагрой, независимо от наличия или отсутствия АГ, зафиксированы существенные сдвиги в состоянии субстратного и энергетического метаболизма.

В ранее проведенном нами исследовании, в котором изучались нарушения липидного обмена у больных АГ и хронической подагрой (n=87, средний возраст 55,4 \pm 12,3 года) показано, что течение подагры на фоне АГ было более тяжелым, чем при нормальном АД. Дополнительно методом озонирования был определен уровень ненасыщенности липидов сыворотки крови, который зависит от индекса ДС (ДС-индекс). У здоровых людей ДС-индекс липидов сыворотки крови составляет 260 \pm 20 у. е. Его увеличение или уменьшение являлось признаком патологии. Обнаружено, что у всех пациентов с подагрой, независимо от наличия или отсутствия АГ, ДС-индекс был снижен. Однако у больных без АГ он равнялся 229 у. е, что указывало на незначи-

тельные нарушения липидного обмена, а у пациентов с сочетанием подагры с АГ — 167 у. е., и это свидетельствовало о глубоких нарушениях липидного обмена. Полученные данные позволили сделать вывод, что ДС-индекс может быть дополнительным критерием лабораторной диагностики нарушений липидного обмена и оценки общего состояния пациентов для определения тактики лечения.

Заключение

ЖК могут подавлять воспаление за счет уменьшения миграции и пролиферации иммунных клеток, уменьшения выработки многих цитокинов и индукции апоптоза, т. е.

оказывают противовоспалительное действие. Однако заметные изменения их концентрации в крови или различных тканях приводят к иммунологическому и метаболическому дисбалансу. Можно предположить, что определение концентрации ЖК будет полезно для профилактики хронических заболеваний и разработки подходов к их терапии.

До сих пор было проведено не так много исследований ЖК. Дальнейшие работы в этом направлении послужат углубленному пониманию патофизиологии хронического воспаления при различных заболеваниях, метаболических нарушениях и атеросклерозе, что будет способствовать разработке новых стратегий лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Ahmad MU. Fatty Acids. Chemistry, Synthesis, and Applications. 1st edition. Academic Press and AOCS Press; 2017. 600 p.
- Холл ДжЭ. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. 2-е издание. Москва: Логосфера; 2018. 1328 с. [Hall JE. *Meditsinskaya fiziologiya po Gaitonu i Kholllu* [Guyton and Hall Medical Physiology]. 2nd edition. Moscow: Logosfera; 2018. 1328 p.]
- Северин ЕС, Алейникова ТЛ, Осипов ЕВ, Силаева СА. Биологическая химия. Москва: МИА; 2008. 364 с. [Severin ES, Aleinikova TL, Osipov EV, Silaeva SA. *Biologicheskaya khimiya* [Biological chemistry]. Moscow: MIA; 2008. 364 p.]
- Abedi E, Sahari MA. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Sci Nutr*. 2014 Sep;2(5):443-63. doi: 10.1002/fsn3.121. Epub 2014 Jun 29.
- Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016; 535: 56-64. *Nature*. 2016 Jul 7;535(7610):56-64. doi: 10.1038/nature18846.
- Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*. 1987 Oct;28(10):1221-7. doi: 10.1136/gut.28.10.1221.
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016 Jun 2; 165(6):1332-45. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012 Jun 8;336(6086):1262-7. doi: 10.1126/science.1223813. Epub 2012 Jun 6.
- Le Poul E, Loison C, Struyf S, et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J Biol Chem*. 2003 Jul 11;278(28):25481-9. doi: 10.1074/jbc.M301403200. Epub 2003 Apr 23.
- Fleischer J, Bumbalo R, Bautze V, et al. Expression of odorant receptor Olftr78 in enteroendocrine cells of the colon. *Cell Tissue Res*. 2015 Sep;361(3):697-710. doi: 10.1007/s00441-015-2165-0. Epub 2015 Mar 28.
- Maier E, Kurz K, Jenny M, et al. Food preservatives sodium benzoate and propionic acid and colorant curcumin suppress Th1-type immune response in vitro. *Food Chem Toxicol*. 2010 Jul;48(7):1950-6. doi: 10.1016/j.fct.2010.04.042. Epub 2010 May 11.
- Bailon E, Cueto-Sola M, Utrilla P, et al. Butyrate in vitro immune-modulatory effects might be mediated through a proliferation-related induction of apoptosis. *Immunobiology*. 2010 Nov;215(11):863-73. doi: 10.1016/j.imbio.2010.01.001. Epub 2010 Jan 13.
- Felice C, Lewis A, Armuzzi A, et al. Review article: selective histone deacetylase isoforms as potential therapeutic targets in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jan;41(1):26-38. doi: 10.1111/apt.13008. Epub 2014 Nov 4.
- Li MO, Rudensky AY. T cell receptor signalling in the control of regulatory T cell differentiation and function. *Nat Rev Immunol*. 2016 Apr;16(4):220-33. doi: 10.1038/nri.2016.26.
- Correa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology*. 2016 Apr 22;5(4):e73. doi: 10.1038/cti.2016.17. eCollection 2016 Apr.
- Cox MA, Jackson J, Stanton M, et al. Short-chain fatty acids act as anti-inflammatory mediators by regulating prostaglandin E(2) and cytokines. *World J Gastroenterol*. 2009 Nov 28;15(44):5549-57. doi: 10.3748/wjg.15.5549.
- Ohira H, Tsutsui W, Fujioka Y. Are Short Chain Fatty Acids in Gut Microbiota Defensive Players for Inflammation and Atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb*. 2017 Jul 1;24(7):660-72. doi: 10.5551/jat.RV17006. Epub 2017 May 27.
- Li XS, Obeid S, Klingenberg R, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Eur Heart J*. 2017 Mar 14;38(11):814-24. doi: 10.1093/eurheartj/ehw582.
- Kasahara K, Tanoue T, Yamashita T, et al. Commensal bacteria at the crossroad between cholesterol homeostasis and chronic inflammation in Atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2017 Mar;58(3):519-28. doi: 10.1194/jlr.M072165. Epub 2017 Jan 27.
- Ryan PM, London LE, Bjorndahl TC, et al. Microbiome and metabolome modifying effects of several cardiovascular disease interventions in apo-E-/-mice. *Microbiome*. 2017 Mar 13;5(1):30. doi: 10.1186/s40168-017-0246-x.
- Emoto T, Yamashita T, Kobayashi T, et al. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphism: gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2017 Jan;32(1):39-46. doi: 10.1007/s00380-016-0841-y. Epub 2016 Apr 28.
- Chambers ES, Viardot A, Psychas A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*. 2015 Nov;64(11):1744-54. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307913. Epub 2014 Dec 10.
- Weitkunat K, Schumann S, Nickel D, et al. Importance of propionate for the repression of hepatic lipogenesis and improvement of insulin sensitivity in high-fat diet-induced obesity. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Dec;60(12):2611-21. doi: 10.1002/mnfr.201600305. Epub 2016 Aug 30.
- Tarini J, Wolever TM. The fermentable fibre inulin increases postprandial serum short-chain fatty acids and reduces free-fatty acids and ghrelin in healthy subjects. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2010 Feb;35(1):9-16. doi: 10.1139/H09-119.
- Dessi M, Noce A, Bertucci P, et al. Atherosclerosis, dyslipidemia, and inflammation: the significant role of polyunsaturated Fatty acids. *ISRN Inflamm*. 2013 May 12;2013:191823. doi: 10.1155/2013/191823.
- Новгородцева ТП, Кантур ТА, Караман ЮК и др. Изменение состава жирных кислот в липидах эритроцитов при арте-

- риальной гипертензии, ассоциированной с дислипидемией. Липиды в здоровье и болезнях. 2011;(10):18.
[Novgorodtseva TP, Kantur TA, Karaman YuK, et al. Changes in the composition of fatty acids in erythrocyte lipids in arterial hypertension associated with dyslipidemia. *Lipidy v zdorov'e i boleznyakh*. 2011;(10):18. (In Russ.)].
27. De Roos B, Mavrommatis Y, Brouwer IA. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: new insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease. *Br J Pharmacol*. 2009 Sep;158(2):413-28. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00189.x. Epub 2009 May 5.
28. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 8;58(20):2047-67. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.063.
29. Terkeltaub R. What makes gouty inflammation so variable? *BMC Med*. 2017 Aug 18;15(1):158. doi: 10.1186/s12916-017-0922-5.
30. Schett G, Schauer C, Hoffmann M, Herrmann M. Why does the gout attack stop? A roadmap for the immune pathogenesis of gout. *RMD Open*. 2015 Aug 15;1(Suppl 1):e000046. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000046. eCollection 2015.
31. Cleophas MC, Crisan TO, Joosten LA. Factors modulating the inflammatory response in acute gouty arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Mar;29(2):163-70. doi: 10.1097/BOR.0000000000000366.
32. Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science*. 2010 Jan 15;327(5963):296-300. doi: 10.1126/science.1184003.
33. Joosten LA, Netea MG, Mylona E, 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 Nov;62(11):3237-48. doi:10.1002/art.27667.
34. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2000 Jul;59(7):539-43. doi: 10.1136/ard.59.7.539.
35. Abhishhek A, Valdes AM, Doherty M. Low omega-3 fatty acid levels associate with frequent gout attacks: a case control study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):784-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208767. Epub 2015 Dec 29.
36. Goldberg EL, Asher JL, Molony RD, et al. β -Hydroxybutyrate Deactivates Neutrophil NLRP3 Inflammasome to Relieve Gout Flares. *Cell Rep*. 2017 Feb 28;18(9):2077-2087. doi: 10.1016/j.celrep.2017.02.004.
37. Cleophas MC, Crisan TO, Lemmers H, 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 Mar;75(3):593-600. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206258. Epub 2015 Jan 14.
38. Shao T, Shao L, Li H, et al. Combined signature of the fecal microbiome and metabolome in patients with gout. *Front Microbiol*. 2017 Feb 21;8:268. doi: 10.3389/fmicb.2017.00268. eCollection 2017.
39. Vieira AT, Galvao I, Macia LM, et al. Dietary fiber and the short-chain fatty acid acetate promote resolution of neutrophilic inflammation in a model of gout in mice. *J Leukoc Biol*. 2017 Jan;101(1):275-84. doi: 10.1189/jlb.3A1015-453RRR. Epub 2016 Aug 5.
40. Маркелова ЕИ, Барскова ВГ, Ильина АЕ, Насонов ЕЛ. Значение суточного мониторинга артериального давления в диагностике артериальной гипертензии у больных подагрой. Научно-практическая ревматология. 2010;48(1):61-6. [Markelova EI, Barskova VG, Il'ina AE, Nasonov EL. The importance of daily monitoring of blood pressure in the diagnosis of arterial hypertension in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010;48(1):61-6. (In Russ.)].
41. Цветкова МВ, Хирманов ВН, Зыбина НН. Роль неэстерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертензия. 2010;16(1):93-103. [Tsvetkova MV, Khirmanov VN, Zyбина NN. The role of nonesterified fatty acids in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Arterial'naya gipertenziya*. 2010;16(1):93-103. (In Russ.)].
42. Кушнаренко НН, Говорин АВ. Клиническое значение изменений жирных кислот у больных первичной подагрой с артериальной гипертензией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(2):190-5. [Kushnarenko NN, Govorin AV. Clinical implication of fatty acid changes in patients with primary gout associated with arterial hypertension. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2012;8(2):190-5. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.06.2021/26.10.2021/30.10.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Громова М.А. <http://orcid.org/0000-0002-3757-058X>

Цурко В.В. <http://orcid.org/0000-0001-8040-3704>

Кисляк О.А. <http://orcid.org/0000-0002-2028-8748>

Киселева Е.В. <http://orcid.org/0000-0003-0381-8695>