



УДК 616-002.78-092

## ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ПОДАГРИ У СВІТЛІ ОСТАННІХ НАУКОВИХ ВІДКРИТТІВ ЯК КЛЮЧ ДО РОЗРОБКИ ІНФОРМАТИВНИХ БІОМАРКЕРІВ ТА ІННОВАЦІЙНИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ СТРАТЕГІЙ

**Д. В. Мальцев, Л. В. Натрус, В. Є. Кондратюк, І. Е. Дегтярьова**

*Науково-дослідний інститут експериментальної та клінічної медицини  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця  
просп. Перемоги, 34, Київ 03115, Україна  
e-mail: [Lnatrus777@gmail.com](mailto:Lnatrus777@gmail.com)*

*Maltsev D. V., Natrus L. V., Kondratiuk V. Ye., Degtyarova I. E. Immunological aspects of pathogenesis of gout in light of recent scientific discoveries as a key for development of informative biomarkers and innovative therapeutic strategies. **Studia Biologica**, 2018: 12(3–4); 103–116 • DOI: <https://doi.org/10.30970/sbi.1203.572>*

Подагра – це хронічне генетично зумовлене запальне захворювання із підвищеною сироватковою концентрацією сечової кислоти (гіперурикемією) та подальшим її осадженням у вигляді кристалів мононатрієвої солі сечової кислоти у тканині суглобів і періартикулярних зонах, у стінках судин, шкірі, внутрішніх органах. Останнім часом поглибилося розуміння механізму розвитку запалення у разі подагри, що дає змогу краще оцінювати стан важкості пацієнта, прогнозувати подальший перебіг хвороби і підбирати раціональну протизапальну терапію. Завдяки уточненню ключових компонентів імунопатогенезу подагри, відкрилися раніше не відомі точки прикладення дії антизапальних лікувальних втручань і з'явилися багатообіцяючі перспективи апробації інноваційних протизапальних препаратів із новим механізмом дії. І все ж, сучасна концепція моноурат-індукованого запалення ще потребує суттєвого уточнення та доопрацювання. У цьому науковому огляді наведено сучасне розуміння сценарію подій на різних стадіях патологічного процесу під час розвитку подагричного запалення в суглобах – ініціації, активації системи природженого імунітету, імунного запалення. Запропоновано найперспективніші молекули, що можуть слугувати новими біомаркерами оцінки важкості стану пацієнта і прогнозування подальшого перебігу подагри, а також бути мішенню таргетного терапевтичного впливу протизапальних препаратів подальших генерацій. Наприклад, у пацієнтів з однаковим генотипом подагри і рівнем гіперурикемії відзначаються різні патерни імунореактивності, що впливають на клінічні наслідки хвороби та визначаються активацією генів, які контролюють запальну реакцію

в організмі людини. Виявлення таких патернів на різних стадіях імунопатогенезу хвороби і їхній детальний аналіз у зв'язку з клінічними наслідками видається привабливою перспективою оптимізації сучасних підходів до клінічного ведення осіб з гіперурикемією. Вивчення варіантів поліморфізмів і рівня експресії генів TLR-2 та TLR-4 може надати інший інформативний імунологічний біомаркер для оцінювання важкості стану пацієнта і прогнозування подальшого перебігу подагри. Перспективним є шлях розробки нових, ефективніших протизапальних препаратів, що вибірково пригнічують активність NALP3-інфламасом, TLR-2 і TLR-4 макрофагів або регулюють рівень експресії нейтрофільних рецепторів Clec12A та SIRT-1, які потенційно корисні для пацієнтів групи ризику, що є носіями несприятливих варіантів генів ключових молекул, асоційованих із важким перебігом запального процесу в суглобах. Ідентифікація прогностично несприятливих варіантів поліморфізму генів IL-17 і -22 групи ризику у пацієнтів із подагрою може надати інформативні імунологічні й імуногенетичні біомаркери для клінічної практики, допоможе зрозуміти гетерогенність клінічного перебігу та наслідків у різних пацієнтів з однаковим генотипом подагри і рівнем урикемії. Отже, впровадження нових стратегій моніторингу та лікування в майбутньому можуть оптимізувати контроль над імунозапальним процесом у разі подагри, покращивши якість і подовживши тривалість життя пацієнтів.

**Ключові слова:** подагра, імунопатогенез, запалення

## ВСТУП

Подагра – генетична X-зчеплена хвороба з переважною клінічною маніфестацією у другій половині життя, асоційована з мутаціями генів SLC2A9 [24], SLC22A12 [29] і ABCG2 [12]. У дітей подібні розлади обміну речовин пов'язані з дефіцитом ферменту гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферази та гіперактивністю ензиму фосфорибозил-пірофосфатсинтетази у разі синдрому Леша–Ніхена. Подагра – хронічне запальне захворювання із підвищеною сироватковою концентрацією сечової кислоти (гіперурикемією) та подальшим її осадженням у вигляді кристалів моносолі урату в тканині суглобів і періартикулярних зонах, а також – у стінках судин і внутрішніх органах [23]. У 75 % випадків у людей в третій частині життя подагра поєднується з так званим метаболічним синдромом (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, дисліпідемія, інсулінорезистентність, ожиріння), що збільшує важкість стану пацієнта і може призвести до несприятливих клінічних наслідків. Як зазначалося вище, результатом порушення обміну речовин при подагрі є надлишкове накопичення кристалів моносолі натрієвої солі сечової кислоти (моносолі урату або Na-урату), що призводить до переважного ураження нирок, суглобів, сухожиль і зв'язок [1]. Оскільки кристали моносолі урату індукують асептичну запальну реакцію в органах-мішенях, а моноурат-індуковане запалення є основою патогенезу хвороби, корисними у лікуванні подагри є не тільки гіпоурикемічні, але й протизапальні препарати [17]. Останнім часом поглибилося розуміння механізму розвитку запалення у разі подагри, що дає змогу краще оцінювати стан важкості пацієнта, прогнозувати подальший перебіг хвороби і підбирати раціональну протизапальну терапію. Завдяки уточненню ключових компонентів багатоступеневого імунопатогенезу подагри, відкрилися раніше не відомі точки прикладення дії антизапальних лікувальних втручань і з'явилися багатообіцяючі перспективи апробації протизапальних препаратів

із новим механізмом дії. Проте сучасна концепція моноурат-індукованого запалення все ще потребує суттєвого уточнення і доопрацювання. Є потреба в ініціації нових наукових досліджень у царині імуногенетики та молекулярної біології запальної реакції у разі подагри.

Встановлено, що запалення під час подагри перебігає стадійно, а це відповідає усталеним уявленням щодо стадійності запальної реакції в організмі людини у відповідь на дію пошкоджувальних сигналів. Можна виділити щонайменше три стадії патологічного процесу під час гострого подагричного артрити: ініціації запалення, активації системи природженого та набутого імунітету, що послідовно змінюють одна одну з плином часу, будучи тісно функціонально пов'язаними [1].

**Ініціація запалення/серозне запалення.** Причиною ініціації запалення під час подагричного артрити є механічне пошкодження тканин суглобів і періартікулярних ділянок у процесі кристалізації солі сечової кислоти й моносолі урату, які накопичуються в організмі у надлишковій кількості внаслідок метаболічного дефекту (рис. 1). Унаслідок цього активуються резидентні макрофаги синовії, які ініціюють первинну запальну реакцію в місці моноурат-індукованого пошкодження. Отже, макрофаги є першою ланкою реагування системи імунітету під час розвитку гострого запалення в суглобах у хворих на подагру. Активація резидентних макрофагів відбувається двома способами – рецепторним (сигнальним) за умови активації поверхневих мембранних рецепторів і фагоцитарним після попередньої інтерналізації кристалів моносолі урату з формуванням фагосоми. Наразі відомо щонайменше три мембранних шаблон-розпізнавальних рецептори природженого імунітету на поверхні макрофагу, що здатні здійснювати первинне типоспецифічне розпізнавання кристалів моносолі урату, запускаючи інтрацелюлярний цитоплазматичний сигнальний каскад, опосередкований адаптерною молекулою MyD88. Йдеться про TLR-2 (toll-like receptors), TLR-3 та молекулу CD14, які конститутивно експресують резидентні макрофаги синовіальної оболонки суглобів [1]. Результатом реалізації моноурат-індукованого MyD88-залежного активаційного молекулярного каскаду в макрофагах є посилений рівень експресії гена прозапального посередника нуклеарного фактора транскрипції каппаВ (NF-κB) і пов'язана з цим ініціація секреції ряду прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкін 1β (ІЛ-1β), інтерлейкін 6 (ІЛ-6) і фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-альфа) [28]. R. Lui-Вуан зі співавторами встановили, що TLR-2 безпосередньо розпізнає кристали моноурату і є домінуючим фактором, що визначає інтенсивність подальшої індукованої макрофагами запальної реакції, що реалізується у відповідь на пошкодження [16]. Y. Cai зі співавт. у спеціально спланованому дослідженні з'ясували, що деякі варіанти поліморфізму гена TLR-2 є незалежними чинниками ризику загострень хвороби, оскільки зумовлюють інтенсивнішу запальну відповідь на кристали солі моноурату і асоційовані з підвищеним ризиком розвитку подагричних артритів у людей з гіперурикемією [2].

Крім того, макрофаги фагоцитують утворені кристалічні об'єкти за допомогою рецепторів “прибирання сміття” (scavenger receptors). Усередині клітини кристали моносолі урату розпізнаються цитозольними шаблон-розпізнавальними рецепторами NLR (NOD-like receptors) [1]. Встановлено, що у цьому разі кристали моносолі урату накопичуються в каспаза-1-активуючій NALP3-інфламасомі, що призводить до продукції прозапального цитокіну ІЛ-β [21]. У подальшому продукуються інші прозапальні медіатори природженого імунітету – ФНП-альфа, ІЛ-6 та інтер-

лейкін-8 (ІЛ-8) [28]. Спочатку активовані резидентні макрофаги способом продукції прозапальних цитокінів рекрутують циркулюючі моноцити крові до зони ураження, підтримуючи локальний патологічний процес у суглобі. У цьому разі реалізується фаза серозного запалення в синовії та хрящі. За даними F. Martinon зі співавт. NLR-нокаутні миші, що не в змозі формувати NALP3-інфламасоми у разі фагоцитозу кристалів моносолі урату, не страждають на гострі артрити в експериментальній моделі подагри. Це вказує на ключову роль такого механізму в ініціації моноурат-індукованого запалення в суглобах під час подагри [20]. W. Dang зі співавт. продемонстрували, що деякі варіанти поліморфізму гена NLRP3 асоційовані з виразнішим і прогностично несприятливішим запаленням у суглобах під час подагри, оскільки зумовлюють інтенсивнішу продукцію ІЛ-1бета у відповідь на гіперурикемію [5]. Подібні дані отримали Q.B. Zhang зі співавт. в незалежному клінічному дослідженні [27]. Як вказують Y. Huang зі співавт., на разі розробляються медикаментозні засоби таргетного пригнічення функціонування NALP3-інфламасом макрофагів під час подагри, що дасть змогу покращити ефективність протизапальної терапії гострих артритів у разі цієї хвороби.

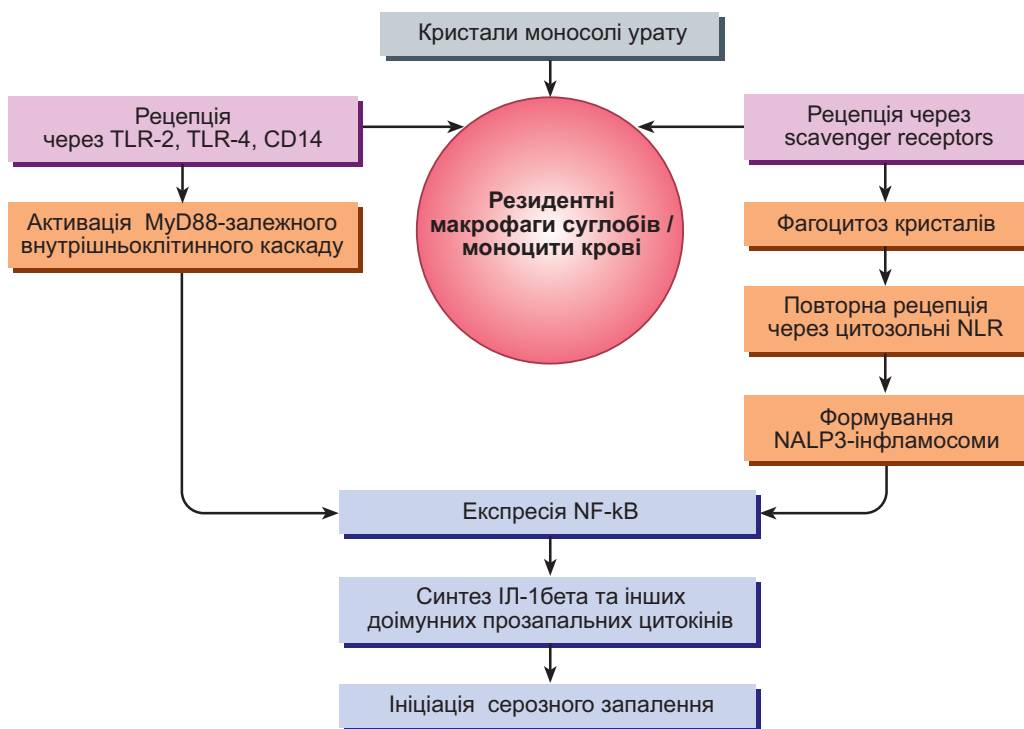


Рис. 1. Принципова схема ініціації запалення в суглобах під час подагри

Fig. 1. Principal scheme of inflammation initiation in joints during gout

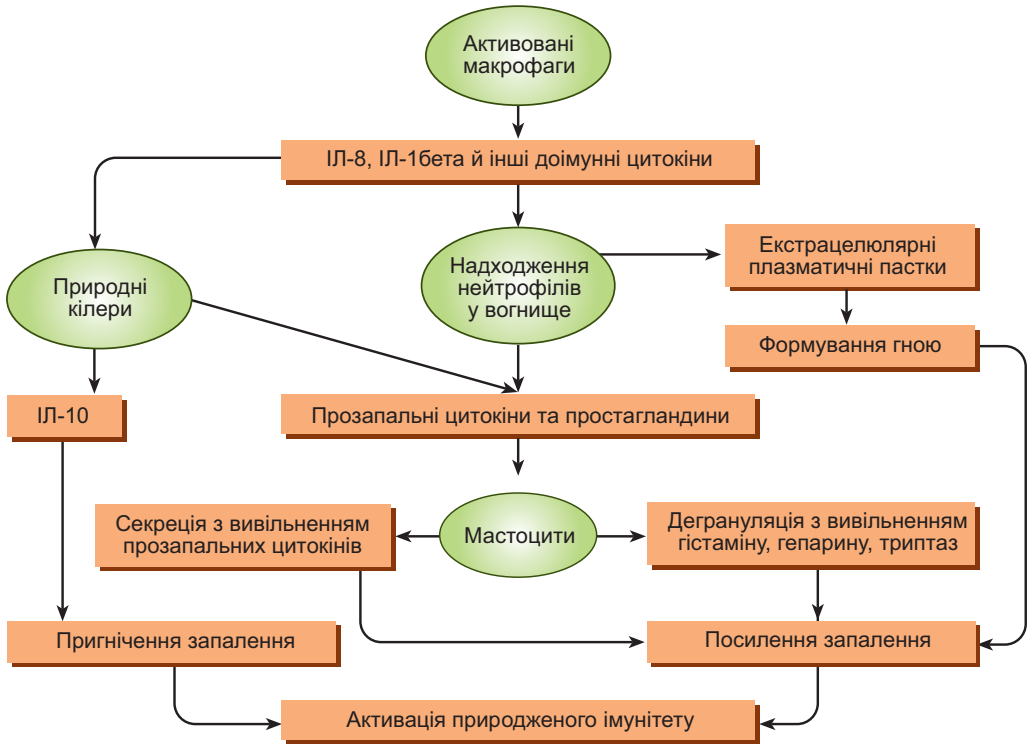
W.J. Martin зі співавт. в експериментальному дослідженні повною мірою змоделювали поступовий процес активації резидентних макрофагів суглобів унаслідок взаємодії з кристалами моносолі урату в синовії з формуванням щільної макрофагальної інфільтрації та пов'язаного з цим серозного запалення тканин суглобів

і періартикулярних ділянок [19]. Як з'ясували С.С. Hall зі співавт. в експерименті, селективне блокування в макрофагах процесів окиснення жирних кислот, пов'язаних з моноурат-індукованим феноменом респіраторного вибуху, суттєво пригнічує розвиток гострого запалення в суглобах, що вказує на ключову, есенціальну роль макрофагів в ініціації запалення у разі подагричних артритів.

**Фаза активації природженого імунітету.** Можна виділити класичний і альтернативний шляхи макрофаг-індукованого запалення у суглобах під час подагри (рис. 2). Крім того, класичний шлях розвитку запалення характеризується послідовним розвитком трьох взаємопов'язаних фаз: (а) моноцитарної, про яку йшлося вище, (б) нейтрофільної та (в) мастоцитарної. Під час моноцитарної фази розвивається ініціальна гіперемія, підвищення проникності стінок судин у періартикулярних зонах, плазморагія та надходження нейтрофілів у ділянку ураження. Зокрема, ІЛ-8 макрофагального походження є хемоатрактантом для нейтрофільних гранулоцитів крові. Отже, нейтрофіли є другою ланкою реагування у разі активації системи природженого імунітету під час подагри. Нейтрофільна фаза активації природженого імунітету під час подагри характеризується розвитком гнійного запалення з характерними артритами з почервонінням шкіри та різким підвищенням локальної температури. Гній може сформувати норицю і механічно видалити кристали сечової кислоти й моносолі урату із уражених тканин. Нейтрофіли, накопичуючись у синовії, формують щільні екстрацелюлярні плазматичні пастки навколо себе, в яких фіксуються кристали моносолі урату. В подальшому нейтрофільні гранулоцити секретують назовні агресивні протеолітичні ферменти, що зумовлюють пошкодження тканин суглоба. Нейтрофіли, що надходять до вогнища запалення з крові, фагоцитують іммобілізовані у плазматичних пастках кристали моносолі урату, зазнаючи додаткової активації під час взаємодії з ними. Це призводить до посилення інтенсивності запалення і збільшення важкості подагричного артриту. Основними посередниками запальної реакції у цьому разі є NF- $\kappa$ B і транскрипційний фактор AP-1, які експресуються в цитоплазмі нейтрофілів. Завдяки діяльності цих медіаторів активовані нейтрофіли продукують прозапальні цитокіни ІЛ-1 $\beta$ , ФНП-альфа, ІЛ-6, хемокін CXCL8 та експресують фермент циклооксигеназу 2, що забезпечує продукцію прозапальних простагландинів [7]. NF- $\kappa$ B і транскрипційний фактор AP-1, зважаючи на їхню ключову роль під час нейтрофільної фази активації природженого імунітету в разі загострення подагри, можуть бути об'єктами таргетного пригнічення під час розробки нових протизапальних препаратів для пацієнтів із гіперурикемією. M.J. Fernandes, P.H. Naccache зі співавт. вказують на те, що розподіл сигналів через різні поверхневі рецептори нейтрофілів значною мірою визначає інтенсивність подальшого нейтрофільного запалення у суглобах під час подагри. Так, активація Clec12A сприяє інтенсифікації запалення, тоді як залучення SIRT-1, навпаки, призводить до пригнічення формування екстрацелюлярних плазматичних пасток у синовії, завдяки чому чинить певний протизапальний ефект [8]. У зв'язку з цим медикаментозно-індуковане блокування Clec12A і/або активація SIRT-1 можуть бути випробувані як потенційно ефективні терапевтичні інтервенції для досягнення оптимального керування запальним процесом в нейтрофільну фазу активації природженого імунітету в суглобах під час загострення подагри.

Прозапальні цитокіни і простагландини, продуковані нейтрофілами, активують мастоцити рихлої сполучної тканини, що супроводжується їхньою дегрануляцією з вивільненням гістаміну, гепарину, триптаза та інших біологічно активних речовин

із вазогенною та прозапальною дією. Це призводить до ампліфікації інтенсивності моноурат-індукованої запальної реакції в суглобах. Отже, мастоцитарна фаза стадії за активації природженого імунітету характеризується апогеєм запальної реакції під час подагри. Крім дегрануляційного, відомий також секреторний механізм опосередкованої мастоцитами модуляції запалення, що полягає у продукції ІЛ-1бета й активації NLRP3-інфламасом, як з'ясували N. Busso зі співавт. у спеціальному дослідженні [1].



**Рис. 2.** Принципова схема розвитку запальної реакції на стадії активації природженого імунітету під час подагри

**Fig. 2.** Basic scheme of development of inflammatory reaction at the active stage of innate immunity during gout

За меншої кількості кристалів моносолі урату індуковане макрофагами запалення в суглобі може залишитися серозним у разі реалізації альтернативного шляху розвитку запальної реакції унаслідок активації та залучення до вогнища запалення природних кілерів – лімфоцитів із фенотипом CD3-CD16+CD56+, які можуть стати додатковим джерелом продукції прозапальних цитокінів. Як вказують V.G. Empson зі співавт., суглоби та періартикулярні тканини у пацієнтів, що страждають на подагру, містять набагато більшу кількість природних кілерів, порівняно з аналогічними структурами здорових людей [6]. Природні кілери здійснюють також певні регуляторні впливи, що опосередковані продукцією протизапального цитокіну інтерлейкіну 10 (ІЛ-10), що може трохи послаблювати інтенсивність запалення в суглобах під час подагри. Якщо роль природних кілерів у подагричному запаленні суглобів



є амбівалентною, то природні кілерні Т-лімфоцити з фенотипом CD3+CD16+CD56+, що експресують інваріантний Т-клітинний антиген-розпізнавальний рецептор, чинять здебільшого супресивний вплив на активність запальної реакції, як встановили J. Wang зі співавт. [25].

По суті, під час стадії активації природженого імунітету під час подагри відбувається конкуренція між нейтрофільним (гнійним) і кілерним (серозним) шляхом розвитку запальної реакції, що великою мірою визначається важкістю гіперурикемії та імуногенетичним статусом організму людини. Наприклад, спадкова нейтропенія може послабити нейтрофільну фазу запалення, а первинний вибіркового дефіцит природних кілерів – унеможливити повноцінну реалізацію кілерного, альтернативного шляху запальної реакції.

**Фаза імунного запалення.** Залучення імунокомпетентних клітин до запальної реакції визначає розвиток стадії активації системи набутого (адаптивного) імунітету хворих на подагру (рис. 3). Як саме відбувається антигенна презентація у разі подагри, наразі достеменно не відомо. Результати деяких останніх досліджень частково пролили світло на механізм залучення імунокомпетентних клітин до розвитку запалення у разі подагри. Так, R. Webb зі співавт. уперше з'ясували, що кристали моносолі урату можуть безпосередньо активувати лімфоцити Т-хелпери з фенотипом CD3+CD4+ через Т-клітинні антиген-розпізнавальні рецептори за допомогою антиген-незалежного механізму у пацієнтів з подагрою, що призводить до розвитку синовітів і подальшої деструкції кісток [26]. Y.Y. Kong зі співавт. доповнили ці наукові роботи, встановивши, що активовані моносоліями урату Т-хелпери стимулюють остеокласти способом залучення ліганда нуклеарного фактора каппаВ, що отримав назву RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) [14]. Це зумовлює розвиток остеопорозу у пацієнтів із частими нападами подагричних артритів [10].

Як відомо, під час розвитку імунного запалення у людей описані девіації в бік переважного дозрівання Т-хелперів різних типів, що визначають характер подальшої імунної відповіді на антигенний подразник. Відповідно до цього, С. Conforti-Andreoni зі співавт. продемонстрували, що у разі подагри під впливом прозапальних цитокінів ІЛ-1альфа/бета та ІЛ-18, що секретуються під час активації природженого імунітету, наївні Т-хелпери диференціюються переважно в так звані Т-хелпери 17 типу (Th17), тобто – в особливу субпопуляцію Т-лімфоцитів, що продукують здебільшого прозапальний цитокін ІЛ-17 [3]. Останній є потужним активатором нейтрофільного запалення, що виводить його на якісно новий рівень. Результати нещодавнього клінічного дослідження Y. Liu зі співавт. підтверджують тісну пряму кореляцію між рівнем сироваткової концентрації ІЛ-17 і важкістю артритів під час загострення подагри у людей [15]. Як встановили К.Н. Mills зі співавт., переважне дозрівання Th17 у фазу адаптивної імунної відповіді в разі загострення подагри є віддаленим наслідком інтенсивного вироблення ІЛ-1бета на ранній стадії запалення за умови активації NALP3-інфламасом [21].

Інтенсивність вироблення ІЛ-17 визначає важкість ураження суглобів у фазу активації адаптивного імунітету в разі подагри. За даними клінічного дослідження Z. Zhou зі співавт. деякі варіанти поліморфізму гена ІЛ-17 асоційовані з важчим перебігом подагричних артритів у чоловіків, оскільки зумовлюють розвиток інтенсивнішого нейтрофільного запалення в суглобах і періартикулярних тканинах у разі гіперурикемії, ніж у носіїв інших варіантів поліморфізму [30].

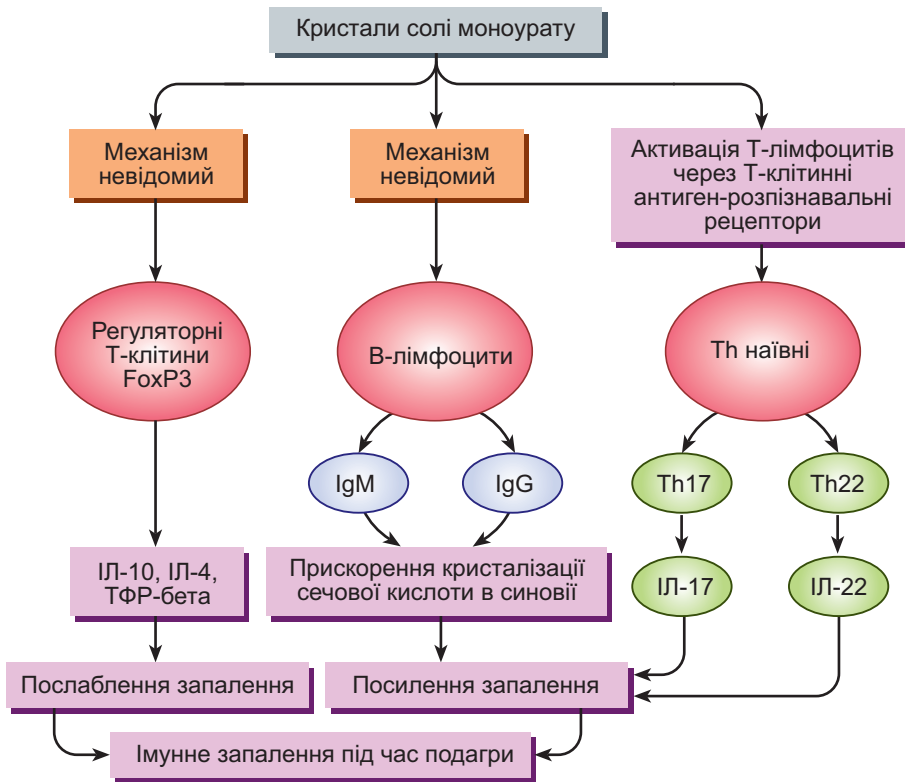


Рис. 3. Принципова схема розвитку імунного запалення під час подагри

Fig. 3. Principle scheme of development of immune inflammation during gout

Отже, ІЛ-17 відіграє ключову роль у розвитку імунного запалення в суглобах під час загострення подагри. Останнім часом розширились уявлення про цитокінову регуляцію імунного запалення у пацієнтів із гіперурикемією. Так, G. Luo зі співавт. нещодавно провели контрольоване клінічне дослідження за типом під назвою CONSORT. Продемонстрували, що в гостру фазу імунного запалення у разі подагри, окрім Th17, накопичуються ще й клітини субпопуляції Th22. Ці лімфоцити у разі активації секретують переважно ІЛ-22, який потенціює прозапальну дію ІЛ-17 і посилює тим самим запалення в суглобах і періартикулярних тканинах у разі подагри [18].

Є докази участі цитотоксичних Т-лімфоцитів у розвитку подагричних артритів. Зокрема, Y. Shi зі співавт. встановили, що посиленням фагоцитозу, продукції прозапальних цитокінів і зміни рівня експресії коstimулюючих рецепторів на поверхні антиген-презентувальних клітин кристали моносолі урату призводять до активації CD3+CD8+ цитотоксичних Т-клітин, що здійснюють додатковий пошкоджувальний вплив на тканини суглобів у разі загострення подагри [22]. Уперше велику кількість CD8+ Т-кілерів у короні і фіброваскулярній зоні уратом виявили N. Dalbeth зі співавт. у спеціально спланованому дослідженні [4].

Паралельно реалізується толерогенна імунна відповідь, покликана послабити запалення, деструкцію суглобів і кісток у разі подагри. Результати кількох останніх



досліджень вказують на накопичення у разі подагри так званих регуляторних Т-лімфоцитів із фенотипом CD4+CD25+ FoxP3, що пригнічують імунне запалення в суглобах унаслідок секреції антизапальних цитокінів ІЛ-10, ІЛ-4 і трансформуючого фактора росту бета (ТФР-бета), однак цих сигналів зазвичай виявляється недостатньо, щоби повністю зупинити гостре запалення у разі важкої гіперурикемії [8, 17].

Встановлено також, що сечова кислота стимулює активність В-лімфоцитів і продукцію імуноглобулінів, однак механізм такої дії все ще недостатньо зрозумілий. Про розвиток гіпергаммаглобулінемії під час загострень подагри стало відомо завдяки раннім дослідженням. Так, О.В. Siniachenko зі співавт. виявили феномен підвищення кількості В-лімфоцитів, зростання сироваткової концентрації IgM і антиниркових автоантитіл під час загострення подагри у чоловіків у спеціально спланованому клінічному дослідженні [23]. Синтезовані В-клітинами імуноглобуліни класів М і G безпосередньо зв'язуються з моносолями урату в крові та спричиняють їхню подальшу кристалізацію в синовії, посилюючи інтенсивність запалення в суглобах і періартикулярних тканинах у разі подагри. К. Канеко зі співавт. уперше продемонстрували в дослідженні *in vitro*, що додавання суспензії гамма-глобуліну до розчину сечової кислоти прискорює формування кристалів моносолі урату [13].

**Напрями подальших досліджень.** Завдяки новим відкриттям у царині імунопатогенезу запалення у разі подагри можна розробити сучасний алгоритм проведення досліджень із вивчення механізму запальної реакції під час цієї хвороби для отримання інформативних біомаркерів оцінки важкості стану пацієнта, прогнозування подальшого перебігу хвороби та підбору раціональної терапії. Наразі стало очевидним, що у пацієнтів з однаковим генотипом подагри і рівнем гіперурикемії відзначаються різні патерни імунореактивності, що впливають на клінічні наслідки хвороби і визначаються активацією генів, які контролюють запальну реакцію в організмі людини. Виявлення таких патернів на різних стадіях імунопатогенезу хвороби і їхній детальний аналіз у зв'язку з клінічними наслідками видається привабливою перспективою оптимізації сучасних підходів до клінічного ведення осіб із гіперурикемією, що дасть змогу покращити профілактику ураження суглобів і нирок у разі подагри, поліпшивши якість і подовживши тривалість життя пацієнтів.

На сьогодні з'ясовано, що кристали моносолі урату є чинником, який запускає запальну реакцію в суглобах і періартикулярних тканинах пацієнтів із подагрою [1]. Цей процес відбувається за участю макрофагів/моноцитів, що є першою ланкою реагування на пошкодження, яке здійснюється під час кристалізації сечової кислоти. Встановлено, що на початковому етапі моносіль урату накопичується в каспаза-1-активаційній NALP3 інфламосомі фагоцитів, що призводить до продукції ІЛ-1бета й інших прозапальних медіаторів із подальшим надходженням активованих нейтрофілів із крові до уражених суглобів [5]. NALP3-інфламосома фагоцитів є першою вузловою точкою імунопатогенезу подагри, що визначає подальший сценарій розвитку подій імунозапального процесу в суглобах. Вивчення рівня експресії і варіантів поліморфізму генів NALP3 у різних пацієнтів із подагрою дадуть змогу пояснити відмінності в частоті, інтенсивності, тривалості запальної реакції в суглобах і її відповіді на лікування за однакового генотипу подагри та рівня гіперурикемії, надавши інформативний лабораторний біомаркер для оцінки важкості стану пацієнта і прогнозування подальшого перебігу хвороби, тому цей напрям має бути важливим компонентом подальшого наукового пошуку. Другою вузловою точкою

макрофагальної фази стадії активації природженого імунітету в разі подагри є шаблон-розпізнавальні рецептори TLR-2 та TLR-4, які великою мірою визначають інтенсивність подальшої запальної реакції в суглобах у відповідь на накопичення кристалів моносолі урату [2]. Вивчення варіантів поліморфізмів і рівня експресії генів TLR-2 та TLR-4 може надати інший інформативний імунологічний біомаркер для оцінки важкості стану пацієнта і прогнозування подальшого перебігу подагри. Також використання таких біомаркерів допоможе раціоналізувати терапевтичні втручання, даючи змогу завбачливо призначати інтенсивніший курс антигіперурикемічного та протизапального лікування у разі своєчасного виявлення прогностично несприятливих патернів імунореактивності, асоційованих з виразнішою запальною реакцією у відповідь на моносіль урату. Отримані дані можуть відкрити можливості для розробки нових, ефективніших протизапальних препаратів, що вибірково пригнічують активність NALP3-інфламомом [5], TLR-2 та TLR-4 макрофагів [2] або регулюють рівень експресії нейтрофільних рецепторів Clec12A та SIRT1 [8], які потенційно корисні для пацієнтів групи ризику, що є носіями несприятливих варіантів генів ключових молекул, асоційованих із важким перебігом запального процесу в суглобах під час подагри.

Відомо, що внутрішньоклітинними посередниками запальної реакції, індукованої моносоллю урату, є дві молекули – нуклеарний фактор-каппаВ і транскрипційний фактор AP-1, вивчення рівня експресії та варіантів поліморфізму генів яких дасть змогу з'ясувати відмінності в інтенсивності та тривалості продукції доімунних цитокінів ІЛ-1бета, ФНП-альфа, ІЛ-6, CXCL8, а також – ферменту циклооксигенази 2 протягом фази нейтрофільного запалення у різних пацієнтів з подагрою, однак з однаковим рівнем гіперурикемії [7]. Отримані дані можуть допомогти розробити додаткові інформативні лабораторні біомаркери, що дасть змогу оптимізувати процес клінічного ведення пацієнта з подагрою. Таргетний терапевтичний вплив на означені компоненти імунопатогенезу запалення відкриє можливості до персоналізованого лікування подагри.

Відомо, що активація природженого імунітету під час подагри призводить до послідовного залучення адаптивної ланки імунної системи. На сьогодні встановлено, що ключовими клітинами імунного запалення у разі гіперурикемії є Т-хелпери 17 типу, що секретують ІЛ-17, важливий у залученні нейтрофілів крові до уражених суглобів [15], та Т-хелпери 22 типу, що секретують ІЛ-22, який посилює імунне запалення під час подагричних артритів [18]. Навпаки, регуляторні Т-лімфоцити, що експресують молекулу FoxP3, продукують цитокіни ІЛ-10 та ТФР-бета, які пригнічують запальну реакцію в суглобі, виконуючи роль контррегуляторних агентів [17]. Підвищена активність Т-хелперів 17 і 22 типів і поєднаний дефіцит регуляторних Т-лімфоцитів, що проявляється у вигляді великих сироваткових концентрацій ІЛ-17 і -22 та малої концентрації ІЛ-10 у сироватці крові, призводять до посилення імунного запалення в суглобах під час активації адаптивної імунної відповіді у разі подагри, що вказує на важкий перебіг запалення та несприятливий прогноз хвороби. Навпаки, патерн імунореактивності зі слабкою продукцією Т-хелперів 17 та 22 типів з переважанням активності регуляторних Т-клітин, за якого відзначається інтенсивна продукція ІЛ-10 і ТФР-бета, забезпечує послаблення запалення у фазу адаптивного імунітету і є прогностично сприятливою ознакою у разі подагри. Вивчення цитокінового статусу на стадії активації адаптивного імунітету, як і ідентифікація прогностично несприятливих варіантів поліморфізму генів ІЛ-17 і -22 групи ризику,

у пацієнтів з подагрою може надати інформативні імунологічні й імуногенетичні біомаркери для клінічної практики і допоможе зрозуміти гетерогенність клінічного перебігу та наслідків у різних пацієнтів з однаковим генотипом подагри й рівнем урикемії, а також – покращити оцінку важкості пацієнта і прогнозування та віднайти нові ефективні й безпечні терапевтичні підходи до персоніфікованого управління запальною реакцією під час подагри.

## ВИСНОВКИ

Наразі поглибилося розуміння механізму розвитку запалення у разі подагри. Дані, отримані протягом останніх десятиріч, пролили світло на нові потенційні біомаркери оцінки важкості стану пацієнта та прогнозування подальшого перебігу хвороби, що потребують валідації у спеціально спланованих клінічних дослідженнях. Крім того, стали відомими нові точки ефективного прикладення дії терапевтичних інтервенцій, що можуть слугувати стимулом для розробки протизапальних препаратів нових генерацій. Впровадження інноваційних стратегій моніторингу і лікування в майбутньому оптимізують контроль над запальним процесом під час подагри.

1. *Busso N., So A.* Mechanisms of inflammation in gout. **Arthritis Res Ther**, 2010; 12(2): 206. [DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2952>]
2. *Cai Y., Peng Y.H., Tang Z. et al.* Association of Toll-like receptor 2 polymorphisms with gout. **Biomed Rep.** ; 2(2): 292–296. [DOI: <https://doi.org/10.3892/br.2014.224>]
3. *Conforti-Andreoni C., Spreafico R., Qian H.L. et al.* Uric acid-driven Th17 differentiation requires inflammasome-derived IL-1 and IL-18. **J. Immunol**, 2011; 187(11): 5842–5850. [DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101408>]
4. *Dalbeth N., Clark B., Gregory K. et al.* Mechanisms of bone erosion in gout: a quantitative analysis using plain radiography and computed tomography. **Ann. Rheum. Dis**, 2009; 68(8): 1290–1295. [DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2008.094201>]
5. *Dang W., Xu D., Xie W., Zhou J.* Study on the expressions of NLRP3 gene transcript variants in peripheral blood monocytes of primary gout patients **Clin. Rheumatol**, 2018; 37(9): 2547–2555. [DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4149-4>]
6. *Empson V.G., McQueen F.M., Dalbeth N.* The natural killer cell: a further innate mediator of gouty inflammation? **Immunol Cell Biol**, 2010; 88(1): 24–31. [DOI: <https://doi.org/10.1038/icb.2009.91>]
7. *Estevez-Garcia I.O., Gallegos-Nava S., Vera-Pérez E. et al.* Levels of cytokines and microRNAs in individuals with asymptomatic hyperuricemia and ultrasonographic findings of gout: a bench-to-bedside approach. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, 2018 Feb 18. [DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.23549>]
8. *Fernandes M.J., Naccache P.H.* The Role of Inhibitory Receptors in Monosodium Urate Crystal-Induced Inflammation. **Front Immunol**, 2018; 9: 1883. [DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01883>]
9. *Hall C.J., Sanderson L.E., Lawrence L.M.* Blocking fatty acid-fueled mROS production within macrophages alleviates acute gouty inflammation. **J Clin Invest**, 2018; 128(5):1752–1771 [DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI94584>]
10. *Harre U., Derer A., Schorn C. et al.* T cells as key players for bone destruction in gouty arthritis? **Arthritis Res Ther**, 2011; 13(6): 135. [DOI: <https://doi.org/10.1186/ar3508>]

11. Huang Y., Jiang H., Chen Y. et al. Tranilast directly targets NLRP3 to treat inflammasome-driven diseases. **EMBO Mol Med**, 2018; 10(4). pii: e8689.  
[DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.201708689>]
12. Jiri M., Zhang L., Lan B. et al. Genetic variation in the ABCG2 gene is associated with gout risk in the Chinese Han population. **Clin Rheumatol**, 2016; 35(1): 159–163.  
[DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3105-9>]
13. Kaneko K., Maru M. Determination of urate crystal formation using flow cytometry and micro-area X-ray diffractometry. **Anal Biochem**, 2000; 281(1): 9–14.  
[DOI: <https://doi.org/10.1006/abio.2000.4543>]
14. Kong Y.Y., Feige U., Sarosi I. et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. **Nature**, 1999; 402(6759): 304–309.  
[DOI: <https://doi.org/10.1038/46303>]
15. Liu Y., Zhao Q., Yin Y. et al. Serum levels of IL-17 are elevated in patients with acute gouty arthritis. **Biochem Biophys Res Commun**, 2018; 497(3): 897–902.  
[DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.166>]
16. Liu-Bryan R. Intracellular innate immunity in gouty arthritis: role of NALP3 inflammasome. **Immunol Cell Biol**, 2010; 88(1): 20–23.  
[DOI: <https://doi.org/10.1038/icb.2009.93>]
17. Luo C.Y., Wang L., Sun C., Li D.J. Estrogen enhances the functions of CD4(+)CD25(+) Foxp3(+) regulatory T cells that suppress osteoclast differentiation and bone resorption in vitro. **Cell Mol Immunol**, 2011; 8(1): 50–58.  
[DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2010.54>]
18. Luo G., Yi T., Zhang G., Guo X., Jiang X. Increased circulating Th22 cells in patients with acute gouty arthritis: A CONSORT-compliant article. **Medicine (Baltimore)**, 2017; 96(42): e8329.  
[DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008329>]
19. Martin W.J., Walton M., Harper J. Resident macrophages initiating and driving inflammation in a monosodium urate monohydrate crystal-induced murine peritoneal model of acute gout. **Arthritis Rheum**, 2009; 60(1): 281–289.  
[DOI: <https://doi.org/10.1002/art.24185>]
20. Martinon F. Detection of immune danger signals by NALP3. **J Leukoc Biol**, 2008; 83(3): 507–511.  
[DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.0607362>]
21. Mills K.H., Dungan L.S., Jones S.A., Harris J. The role of inflammasome-derived IL-1 in driving IL-17 responses. **J Leukoc Biol**, 2013; 93(4): 849–497.  
[DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.1012543>]
22. Shi Y., Evans J.E., Rock K.L. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. **Nature**, 2003; 425(6957): 516–521.  
[DOI: <https://doi.org/10.1038/nature01991>]
23. Siniachenko O.V., Nikolenko Iu.I., Diadyk A.I. et al. The characteristics of the disorders of the immune status in gout patients. **Vrach Delo**, 1991; (12): 64–66.  
[Google Scholar]
24. Tu H.P., Min-Shan K.A., Lee S.S. et al. Variants of ALPK1 with ABCG2, SLC2A9, and SLC22A12 increased the positive predictive value for gout. **J Hum Genet**, 2018; 63(1): 63–70.  
[DOI: <https://doi.org/10.1038/s10038-017-0368-9>]
25. Wang J., Yang Q., Zhang Q. et al. Invariant Natural Killer T Cells Ameliorate Monosodium Urate Crystal-Induced Gouty Inflammation in Mice. **Front Immunol**, 2017; 8: 1710.  
[DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01710>]
26. Webb R., Jeffries M., Sawalha A.H. Uric Acid Directly Promotes Human T-Cell Activation. **Am J Med Sci**, 2009; 337(1): 23–27.  
[DOI: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31817727af>]

27. Zhang Q.B., Qing Y.F., He Y.L. et al. Association of NLRP3 polymorphisms with susceptibility to primary gouty arthritis in a Chinese Han population. **Clin Rheumatol**, 2018; 37(1): 235–244.  
[DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3900-6>]
28. Zhang Q.B., Qing Y.F., Yin C.C. et al. Mice with miR-146a deficiency develop severe gouty arthritis via dysregulation of TRAF 6, IRAK 1 and NALP3 inflammasome. **Arthritis Res Ther**, 2018; 20 (1):45.  
[DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1546-7>]
29. Zou Y., Du J., Zhu Y. et al. Associations between the SLC22A12 gene and gout susceptibility: a meta-analysis. **Clin Exp Rheumatol**, 2018; 36(3): 442–447.  
[Google Scholar]
30. Zhou Z., Li X., Li H. et al. Genetic Analysis of IL-17 Gene Polymorphisms in Gout in a Male Chinese Han Population. **PLoS One**, 2016;11(2): e0148082.  
[DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148082>]

## IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PATHOGENESIS OF GOUT IN LIGHT OF RECENT SCIENTIFIC DISCOVERIES AS A KEY FOR DEVELOPMENT OF INFORMATIVE BIOMARKERS AND INNOVATIVE THERAPEUTIC STRATEGIES

**D. V. Maltsev, L.V. Natrus, V. Ye. Kondratiuk, I. E. Degtyarova**

*Research Institute of Experimental and Clinical Medicine  
Bogomolets National Medical University  
34, Peremogy Ave., 03115 Kyiv, Ukraine  
e-mail: Lnatur777@gmail.com*

Gout is a chronic genetically predisposed inflammatory disease with elevated serum uric acid concentration (hyperuricemia) and subsequent sedimentation in the form of crystals of uric acid mononatric acid in tissues of joints and periarticular zones, vascular walls, skin, and internal organs. Recently, understanding about the mechanism of development of inflammation in gout has deepened, that allows better assess to the state of patient's severity, to predict the further course of the disease, and to select a rational anti-inflammatory therapy. Due to a refinement of key components of the immunopathogenesis of gout, previously unknown points of application of anti-inflammatory therapeutic interventions were opened and promising prospects for approbation of innovative anti-inflammatory drugs with a new mechanism of action appeared. Nevertheless, a modern concept of mono-stimulated inflammation still requires substantial refinement. This scientific review provides a modern understanding of the events scenario at various stages of the pathological process in the development of gouty inflammation in the joints – initiation, activation of the system of innate immunity, immune inflammation. The most promising molecules that can serve as new biomarkers for estimating patient's condition and predicting future course of the gout disease, as well as being a target of the therapeutic interventions of anti-inflammatory drugs of subsequent generations, are presented. So, different patterns of immunoreactivity are defined in patients with similar genotype of gout and the level of hyperuricemia, that influence clinical results of disease and are determined by genes' activation, that control inflammatory reaction in humans body. Discovering such patterns on different stages of disease's immunopathogenesis and their detailed analyzing due to clinical results is defined as an attractive perspective of optimization of modern approach to clinical case management of patients with hyperuricemia. Examination of polymorphism variants and

the level of TLR-2 and TLR-4 genes expression can give another informative immunological biomarker for the estimation of severity of patients condition and predict further course of the gout. disease. Development of new, more effective anti-inflammatory products is very hopeful. That selectively depresses the activity of NALP3-inflamom, TLR-2 and TLR-4 macrophages or regulate the expression rate of the neutrophilic receptors Clec12A and SIRT-1 that are potentially useful for patients of the risk group, which are carriers of the unfavourable variants of key genes associated with a severe course of inflammatory process in joints. Identification of prognostically unfavorable variants of genes IL-17 and -22 polymorphism in a risk group of patients with gout can give informative immunological and immunogenetic biomarkers for clinical practice and can allow understanding heterogeneity of clinical course and consequences that occurs in different patients with similar gout genotype and the level of uricemia. The introduction of new monitoring and treatment strategies can optimize control of the immune-inflammatory process in gout, improving quality and prolonging life expectancy of patients.

**Keywords:** gout, immunopathogenesis, inflammation

Одержано: 03.10.2018