

Механизмы повреждения хряща при подагре и гиперурикемии

Е.В. Панина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Панина Елена Владимировна,
buipvybho@gmail.com
Contacts: Elena Panina,
buipvybho@gmail.com

Поступила 07.09.2023
Принята 04.03.2024



Панина Елена Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Научный руководитель: к.м.н., заведующий лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой **Елисеев Максим Сергеевич**

Распространенность гиперурикемии (ГУ), которую можно считать первой стадией развития подагры, различается в разных странах и имеет тенденцию к нарастанию. Мочевая кислота (МК) даже в растворенной форме активирует повреждение и потенцирует гибель клеток суставного хряща за счет прямой цитотоксичности и ряда других механизмов. Возможная ассоциация ГУ и остеоартрита (ОА) может быть следствием ряда общих патогенетических механизмов, однако направление этой связи до сих пор остается дискуссионным вопросом. Накопленные данные предполагают необходимость более глубокого изучения взаимосвязи подагры и ГУ с патологическими процессами, приводящими к развитию и прогрессированию ОА и нарушенный костного метаболизма.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, остеоартрит, костный метаболизм

Для цитирования: Панина ЕВ. Механизмы повреждения хряща при подагре и гиперурикемии. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):162–167.

MECHANISMS OF CARTILAGE DAMAGE IN GOUT AND HYPERURICEMIA

Elena V. Panina

The prevalence of hyperuricemia (HU), which can be considered the first stage of gout formation, varies in different countries and tends to increase. Uric acid (UA), even in its dissolved form, activates damage and potentiates the death of articular cartilage cells through direct cytotoxicity and a number of other pathogenetic mechanisms. The possible association of HU and osteoarthritis may be due to a number of common pathogenetic mechanisms, but the direction of this relationship is still a debatable issue. The accumulated data suggest the need for a deeper study of the relationship between gout and HU with pathological processes leading to the development and progression of osteoarthritis and bone metabolism disorders.

Key words: hyperuricemia, gout, osteoarthritis, bone metabolism

For citation: Panina EV. Mechanisms of cartilage damage in gout and hyperuricemia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):162–167 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2024-162-167

Введение

Подагра — системное заболевание, характеризующееся отложением в тканях кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. ГУ является ключевым состоянием, способствующим кристаллизации МУН и формированию классических симптомов подагры. Однако даже при сывороточном уровне мочевой кислоты (МК) крови >600 мкмоль/л за 15-летний период наблюдения клинические симптомы подагры развиваются менее чем у половины (48,57%) пациентов [2].

Независимо от генетической предрасположенности подагру стоит рассматривать как стадийно протекающее заболевание [2]. В ее патогенезе принято выделять четыре последовательные, но не всегда переходящие из одной в другую стадии: а) ГУ без симптомов или анамнеза подагры при отсутствии депозитов кристаллов МУН; б) асимптоматическая ГУ с депозитами кристаллов МУН; в) ГУ с текущим/предшествующим эпизодом подагрического артрита; г) ГУ с наличием тофусов, хроническим артритом, эрозивным артритом [3, 4].

ГУ, т. е. повышение уровня МК сывотки крови более 360 мкмоль/л, по оценке

S. Singh и соавт. [5], выявляется у 21% населения США и примерно у 25% пациентов, госпитализированных в стационары различного профиля. При этом в большинстве случаев ГУ носит стойкий характер, не сопровождается характерными симптомами подагры и именуется асимптоматической ГУ (АГУ) [6].

Долгое время считалось, что АГУ не является патологическим состоянием. Тем не менее, результаты некоторых работ свидетельствуют о том, что кристаллы МК могут быть обнаружены в различных тканях, в том числе внутри суставов и периартикулярно, более чем в 20% случаев даже в случае асимптоматического повышения уровня МК сыворотки крови, способствуя поддержанию хронического субклинического воспаления [7, 8]. Физико-химический процесс кристаллизации зависит от колебания уровня уратов в синовиальной жидкости (СЖ), воздействия местных факторов, например, изменения температуры, механического повреждения тканей и активности клеток врожденного и адаптивного иммунитета [4].

Кристаллы МК обладают свойством прямой цитотоксичности: в связи с высвобождением активных форм кислорода (АФК) и реактивных форм азота развивается некроз синовиоцитов [9]. Также МУН могут активировать ряд сигнальных путей, например, опосредованных серин/треонин-протеинкиназой-3 (RIPK3, receptor-interacting serine/threonine-protein kinase), псевдокиназами смешанного происхождения (MLKL, mixed lineage kinase domain like pseudokinase) и каспазой-1 [9, 10]. Кроме того, ураты стимулируют образование некротомальных комплексов, высвобождение иммуностимулирующих молекул и молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (DAMP, damage-associated molecular pattern): гистонов, амфотеринов, аларминов, например, интерлейкина (ИЛ) 1 α . Так или иначе, указанные процессы приводят к развитию и поддержанию локального воспаления [11]. Таким образом, ГУ потенциально может рассматриваться как участник формирования воспалительного процесса, который в ряде случаев сопутствует развитию остеоартрита (ОА). Также важно знать, что ГУ все чаще рассматривается как фактор риска кардиоваскулярных заболеваний и дислипидемии [12], метаболического синдрома [13], ожирения [14], сахарного диабета 2-го типа [15], патологии почек [16], то есть заболеваний, коморбидных ОА.

ОА представляет собой группу заболеваний суставов, в основе которых лежат прогрессирующие морфологические изменения всех их компонентов (хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц) [17]. Традиционно ОА классифицируют как невоспалительную патологию, однако в последние два десятилетия данное мнение оспаривается. D.H. Sohn и соавт. [18] провели сравнительный мультиплексный анализ цитокинов и хемокинов в образцах СЖ у пациентов с ОА и в группе контроля. При ОА отмечался гораздо более высокий уровень ИЛ-1 α , ИЛ-6, хемокинов, включая белок 10, индуцированный интерфероном- γ (CXCL10, C-X-C motif chemokine ligand 10), моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1), и факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF, vascular endothelial growth factor) и фактор роста стволовых клеток β (SCGF- β , stem cell growth factor β), в сравнении с группой контроля. Тестируя подмножество белков плазмы, авторы обнаружили,

что Gc-глобулин, α_1 - и α_2 -макроглобулины могут передавать сигналы через Толл-подобные рецепторы 4 (TLR4, Toll-like receptor 4), индуцируя выработку макрофагами провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе ОА. Следует подчеркнуть, что данный тип рецепторов играет важную роль и в развитии микрокристаллического воспаления [19].

А.Е. Denoble и соавт. [20] выявили сильную положительную связь между уровнем МК в СЖ и рентгенологическим прогрессированием ОА.

По данным метаанализа J. Zhu и соавт. [21], к настоящему времени опубликовано большое количество клинических исследований, в том числе рандомизированных, в которых подтверждается наличие корреляции между АГУ и ОА [20, 22, 23]. Однако направление этой связи (МК и кристаллы МУН влияют на прогрессирование ОА или ОА способствует формированию и росту кристаллов МУН, либо эти процессы протекают симбиотично) пока определить не удалось.

Мочевая кислота в растворенной форме

Растворимая форма МК (рМК) достаточно часто выявляется в сыворотке крови в высоких концентрациях еще до появления кристаллов. Тем не менее, АГУ не является «безопасным» состоянием организма, т. к. МК в растворимой форме так же, как и кристаллизованная МК, способна активировать NLRP3-инфламмасому и посредством NF- κ B (nuclear factor kappa B) сигнального пути индуцировать продукцию ИЛ-1 [24]. Избыточная продукция ИЛ-1 способствует, с одной стороны, развитию и эскалации острого воспаления с вазодилатацией, привлечением полиморфноядерных нейтрофилов (ПМН) [25], а с другой стороны — поддержанию вялотекущего (low-grade) воспаления [26]. Таким образом, рМК обладает выраженным провоспалительным потенциалом.

Физико-химические основы процесса кристаллизации мочевой кислоты

Физико-химический процесс кристаллизации МК схож с образованием других кристаллов. Он складывается из двух важнейших компонентов — зарождения центров кристаллообразования и роста кристаллов. Если первому этапу могут способствовать повышение концентрации уратов выше уровня стабильности раствора и ряд местных факторов, включая снижение температуры, механическое повреждение тканей, активность факторов врожденного и адаптивного иммунитета, то реализации второго этапа, кроме перечисленных физико-химических воздействий, благоприятствуют компоненты хряща, т. е. внешняя по отношению к раствору среда. N.W. McGill и соавт. [27] в эксперименте показали, что СЖ и хрящевые элементы играют важную роль в образовании кристаллов МУН. Добавление СЖ пациентов с подагрой к пересыщенным растворам *in vitro* запускало процесс кристаллизации МК, в то время как СЖ больных ревматоидным артритом (РА) или ОА таким эффектом не обладала. Важно отметить, что результат данного опыта не зависел от концентрации МУН в СЖ. Таким образом, авторы показали, что пораженный сустав при соблюдении некоторых условий сам создает благоприятную среду для формирования кристаллов МК.

Кристалл-индуцированное воспаление и его влияние на костную и хрящевую ткани

Кристаллизация МУН приводит к реализации прямой цитотоксичности кристаллов на поверхности суставного хряща и активации опосредованного провоспалительного каскада с потенциальным исходом в некроз и поддержание процесса воспаления [28].

Свойство прямой цитотоксичности кристаллов МУН заключается в способности вызывать высвобождение АФК и реактивных форм азота, которые, с одной стороны, приводят к окислительному повреждению и гибели клеток [9], а с другой — к активации иммунного ответа [29].

Кристаллы МУН вызывают лигирование рецептора фактора некроза опухоли 1 (ФНО) 1 (TNFR1, tumor necrosis factor receptor 1), что приводит к сборке комплекса I [30], который состоит из адапторного белка, содержащего домен смерти (TRADD, TNFR1-associated death domain protein), серин-треонин протеинкиназы 1 (RIPK1, receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1), фактора 2, ассоциированного с ФНО (TRAF2, TNF receptor associated factor 2), и клеточного белка-ингибитора апоптоза 1/2 (cIAP1/2, cellular inhibitor of apoptosis protein 1/2). Следующим этапом каскада являются активация NF- κ B провоспалительного пути и сборка некрсомального комплекса (рис. 1) [10]. Последний внедряется в различные клеточные компартменты, интегрируется в плазматическую

и митохондриальную мембраны и разрушает их, что приводит к некроптозу [31] (рис. 1).

Активация некроптоза поддерживает воспалительную реакцию за счет высвобождения широкого спектра иммуностимулирующих молекул, в том числе ИЛ-1 и ИЛ-6 [25], которые являются факторами риска рентгенологического прогрессирования ОА [32]. Кроме того, было доказано, что IgG также играет важную роль в развитии микрористаллического воспаления [33]: выделенные из очага воспаления кристаллы МУН обычно покрыты иммуноглобулинами G (IgG), поверхностная концентрация которых снижается по мере разрешения воспаления [33]. Таким образом, некротические клетки в синовиальной оболочке способны активировать иммунный ответ. Кроме того, ИЛ-1 дополнительно регулирует Th-1- и Th-17-опосредованный иммунный ответ и вызывает рекрутирование ПМН в очаг воспаления [34]. По данным E. Ortiz-Bravo и соавт. [33] и М.А. Martillo и соавт. [35], ПМН способствуют эскалации воспалительного процесса, тогда как макрофаги, как правило, его иницируют.

Еще в 1991 г. E. Pascual [36], изучая цитоз СЖ у пациентов с подагрой, АГУ и у здоровых добровольцев, обнаружил значимое различие клеточного состава. Оказалось, что пациенты с кристаллами МУН в СЖ, не имевшие приступов в анамнезе (что соответствует понятию АГУ), демонстрировали самое высокое среднее количество ПМН — 577 в 1 мм³ (95%-й доверительный интервал (95% ДИ):

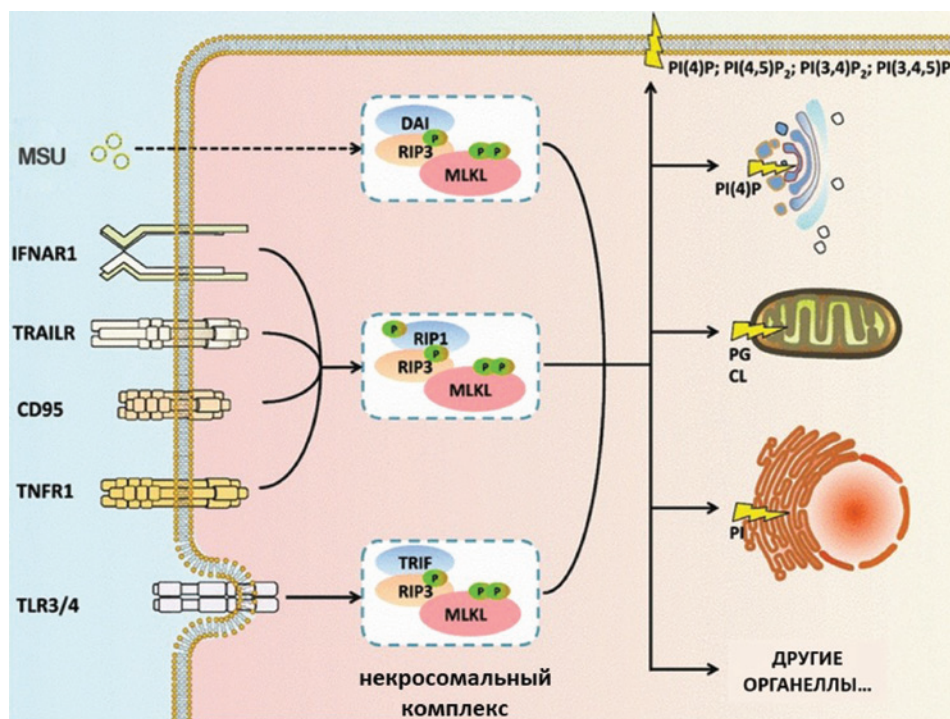


Рис. 1. Сборка некрсом и распространение сигнала (адаптировано из J. Zhang и соавт. [30]): PIP – фосфотидилинозитол фосфатаза (phosphatidylinositol phosphatase); MSU – моноурат натрия (monosodium urate); DAI – ДНК-зависимый активатор регуляторных факторов интерферона (DNA-dependent activator of interferon-regulatory factors); RIP3 – серин-треонин протеинкиназа 3 (receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3); MLKL – псевдокиназа смешанного происхождения (mixed lineage kinase domain like pseudokinase); IFNAR1 – α -цепь рецептора интерферона α/β (interferon α and β receptor subunit 1); TRAILR – связанный с фактором некроза опухоли лиганд-рецептор, индуцирующий апоптоз (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor); RIP1 – серин-треонин протеинкиназа 1 (receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1); PG – фосфатидилглицерол (phosphatidylglycerol); CL – кардиолипин (cardiolipin); CD95 – фактор дифференцировки 95 (cluster of differentiation 95); TNFR1 – рецептор фактора некроза опухоли 1 (tumor necrosis factor receptor 1); TLR3/4 – Толл-подобный рецептор 3/4 (Toll-like receptor 3/4); TRIF – белок-адаптер передачи сигнала от Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor domain-containing adaptor inducing interferon β)

229–925). В то же время СЖ пациентов с подагрой в среднем содержала 449 ПМН на 1 мм^3 (95% ДИ: 310–589), а СЖ здоровых добровольцев — 64 ПМН в 1 мм^3 (95% ДИ: 34–95). Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод о том, что кристаллы МУН способны не только инициировать острое воспаление, но и поддерживать вялотекущий (low-grade) воспалительный процесс.

Кроме того, активация NLRP3-инфламмасомы также вносит вклад в нарастание и поддержание воспаления [37]. Для начала сборки инфламмасомы необходимы два сигнала. Источником инициирующего сигнала могут являться, например, микроорганизмы и цитокины. Посредством Толл-подобных рецепторов происходят активация NF- κ B сигнального пути, усиление экспрессии криопирина (NLRP3, NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3), а также про-ИЛ-1 [4]. Второй сигнал передают внеклеточные молекулы АТФ, кристаллы различных веществ (не только МУН, но и пирофосфата кальция) и в некоторых случаях — рМК [24]. Эти агенты вызывают олигомеризацию белка NLRP3, что приводит к сборке NLRP3-инфламмасомы и каспазо-1-зависимому расщеплению про-ИЛ-1 β до зрелого ИЛ-1 β . Последний проявляет выраженные провоспалительные свойства за счет индукции других провоспалительных факторов, а также за счет механизма амплификации — самого ИЛ-1 [38]. В то же время клетки врожденного иммунитета стимулируют продукцию хемокинов и приводят как к эскалации локального воспаления [24, 39], так и к возникновению системных эффектов, например, лихорадки и озноба.

Гиперурикемия и остеоартрит: данные клинических исследований

R.G. Howard и соавт. [40] изучали тяжесть ОА коленного сустава (КС) у пациентов с подагрой (соответствующих классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 2010 г.) и АГУ (уровень МК более 360 мкмоль/л, без признаков подагры) в сравнении с контрольной группой пациентов без симптомов подагры и ГУ. В каждую из групп вошли 25 пациентов мужского пола в возрасте от 55 до 85 лет, которым были выполнены рентгенография и ультразвуковое исследование (УЗИ) КС. Авторы показали, что 68% пациентов с подагрой и 28% лиц контрольной группы имели признаки ОА КС ($p=0,017$). При этом пациенты с АГУ занимали промежуточную позицию (распространенность ОА КС — 52%), что косвенно подтверждает идею о стадийном развитии подагры от АГУ до хронической подагры.

В исследовании, проводившемся на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (включено 147 пациентов с АГУ и 160 — с подагрой), признаки депонирования МУН в КС и стопах при УЗИ в группе АГУ определялись с равной частотой — 18,9%. В то же время у пациентов с подагрой их частота составляла 46,3% и 59,4% соответственно. Кроме того, наблюдалась сильная корреляция между их выявлением и наличием в анамнезе атаки артрита соответствующих суставов [34].

В большинстве исследований изучение корреляции начальных и продвинутых стадий подагры с развитием ОА различных локаций основывалось на рентгенологической оценке тяжести ОА по Kellgren — Lawrence [22, 40, 42–44], однако опубликованы результаты и других не менее интересных работ.

Известно, что присутствие кристаллов в суставе не обязательно приводит к возникновению микрокристаллического артрита, однако все кристаллы являются потенциальными активаторами NLRP3-ассоциированного воспалительного пути [45]. А.Е. Denoble и соавт. [20] исследовали 132 образца СЖ 69 пациентов с ОА (49 (71%) женщин и 20 (29%) мужчин), ранее не имевших признаков подагры. Было выявлено, что содержание кристаллов МК в СЖ статистически значимо коррелировало с уровнем ИЛ-1 ($p<0,0001$) и ФНО ($r^2=0,061$; $p=0,002$). Кроме того, рентгенологическая стадия ОА коррелировала с уровнем ИЛ-1, что позволило предположить возможность использования данного показателя в качестве потенциального биомаркера тяжести ОА. При этом корреляции содержания хондроитинсульфата и аллантиина в СЖ друг с другом или с какими-либо другими компонентами СЖ (МК, ИЛ-1, ФНО) выявлено не было. Таким образом, на основании приведенных данных можно предположить, что МК в СЖ ассоциирована с рентгенологической стадией ОА.

Кроме оценки ассоциации ГУ с данными инструментальных и лабораторных исследований, проводилось изучение связи механической боли в суставах с уровнем ГУ. S. Wang и соавт. [23] обнаружили, что повышенный уровень МК независимо от других факторов ассоциировался с наличием выраженной боли в КС (более 4 по числовой рейтинговой шкале) при ОА КС у взрослых пациентов без ожирения, что подтверждено работой R. Dunkan и соавт. [46].

Международное исследование C. Muehleman и соавт. [47] подтвердило возможность влияния кристаллов МУН на процессы дегенерации как хрящевой, так и костной ткани в рамках ОА. 7855 образцов человеческих таранных костей от 4007 доноров исследовались на наличие кристаллов МУН, также проводилось иммуногистохимическое исследование на наличие белков S100 и белка поверхностной зоны и коллагена X. Из всех препаратов с верифицированным депонированием кристаллов в 34% случаев встречались кристаллы пирофосфата кальция, а в 66% — МУН. Вне зависимости от типа кристаллов, их наличие ассоциировалось с повышением уровня белка S100, белка поверхностной зоны и коллагена X. Также было доказано, что отложение кристаллов МУН на поверхности хряща таранной кости статистически значимо коррелирует с его изменениями.

Тем не менее, кажущиеся очевидными выводы преждевременны. S.K. Kim и соавт. [48] в популяционном исследовании обнаружили, что ОА чаще встречался у женщин, чем у мужчин. Однофакторный анализ показал, что сывороточный уровень МК у женщин при наличии ОА был выше, чем без ОА ($p=0,013$); различий между мужчинами с ОА и без него выявлено не было ($p=0,779$). Также не было статистически значимых различий по частоте ГУ между пациентами с ОА и без него независимо от пола. Результаты ROC-анализа показали, что у женщин с сывороточным уровнем МК $>5,5$ мг/дл (330 мкмоль/л) площадь под кривой (AUC, area under curve) составила 0,532 (95% ДИ: 0,504–0,559; $p=0,027$), стандартная ошибка (SE, standard error) — 0,01, чувствительность — 89,8%, специфичность — 16,2%. Напротив, у лиц мужского пола корреляция ОА и уровня сывороточной МК не была статистически значима (AUC=0,545 (95% ДИ: 0,489–0,601; $p=0,109$), SE=0,03) с чувствительностью 44,3% и специфичностью.

67,2%. Таким образом, ГУ не была ассоциирована с ОА у пациентов обоего пола в равной степени.

В то же время X. Ding и соавт. [22], которые анализировали результаты обследования 4685 пациентов (2234 женщины и 2451 мужчина), не смогли доказать наличие связи ГУ и ОА среди мужчин (отношение шансов (ОШ) – 0,92; 95% ДИ: 0,70–1,18; $p=0,48$), однако у пациентов женского пола была обнаружена статистически значимая ассоциация между ними (ОШ=1,43; 95% ДИ: 1,01–2,03; $p=0,05$).

По данным 3-летнего популяционного проспективного исследования D.J. Go и соавт. [49], уровень сывороточной МК не был связан с рентгенологическим прогрессированием ОА КС (была выполнена рентгенография 964 КС 482 участников; средний возраст $70,2 \pm 8,0$ лет; 265 женщин) после поправки на возраст, пол и индекс массы тела (ИМТ) ни у мужчин, ни у женщин. Но, по данным многомерного анализа, возраст (скорректированное ОШ (СОШ) – 1,12; 95% ДИ: 1,08–1,15), женский пол (СОШ=9,55; 95% ДИ: 6,08–15,00) и ИМТ (СОШ=1,11; 95% ДИ: 1,05–1,19) были связаны с рентгенологическим ОА в каждом КС.

Таким образом, при наличии данных в пользу статистически значимой ассоциации повышенного уровня МК сыворотки крови с возникновением и прогрессированием

ОА различных локализаций опубликованы и работы с диаметрально противоположными выводами, что предполагает необходимость проведения дальнейших исследований, в том числе основанных на изучении патогенетической роли кристаллов МУН в генезе и прогрессировании ОА.

Исследование проводилось в рамках фундаментального научного исследования «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и мультиморбидностью (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)» (№ 1021051403074-2).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(1):5-7. [Nassonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout – is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(1):5-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1374
2. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, Khanna PP, Matsuo H, Perez-Ruiz F, et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):69. doi: 10.1038/s41572-019-0115-y
3. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: Time for a new staging system? *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1598-1600. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205304
4. Черёмушкина ЕВ, Елисеев МС. Гиперурикемия и подагра: влияние на костный метаболизм и суставной хрящ (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(3):348-357. [Cheremushkina EV, Eliseev MS. Hyperuricemia and gout: Effects on bone and articular cartilage (literature review). *Obesity and Metabolism*. 2022;19(3):348-357 (In Russ.)]. doi: 10.14341/ommet12894
5. Singh G, Lingala B, Mithal A. Gout and hyperuricaemia in the USA: Prevalence and trends. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(12):2177-2180. doi: 10.1093/rheumatology/kez196
6. Butler F, Alghubayshi A, Roman Y. The epidemiology and genetics of hyperuricemia and gout across major racial groups: A literature review and population genetics secondary database analysis. *J Pers Med*. 2021;11(3):231. doi: 10.3390/jpm11030231
7. Dalbeth N, House ME, Aati O, Tan P, Franklin C, Horne A, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: A dual energy CT study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):908-911. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206397
8. Желябина ОВ, Елисеев МС. Ингибиторы ксантиноксидазы при асимптоматической гиперурикемии. *Современная ревматология*. 2019;13(4):137-144. [Zhelyabina OV, Eliseev MS. Xanthine oxidase inhibitors in asymptomatic hyperuricemia. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):137-142 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-137-142
9. Zhao J, Wei K, Jiang P, Chang C, Xu L, Xu L, et al. Inflammatory response to regulated cell death in gout and its functional implications. *Front Immunol*. 2022;13:888306. doi: 10.3389/fimmu.2022.888306
10. Honarpisheh M, Foresto-Neto O, Desai J, Steiger S, Gómez LA, Popper B, et al. Phagocytosis of environmental or metabolic crystalline particles induces cytotoxicity by triggering necroptosis across a broad range of particle size and shape. *Sci Rep*. 2017;7(1):15523. doi: 10.1038/s41598-017-15804-9
11. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet*. 2021;397(10287):1843-1855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00569-9
12. Burnier M. Gout and hyperuricaemia: Modifiable cardiovascular risk factors? *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1190069. doi: 10.3389/fcvm.2023.1190069
13. Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, Neagu TP, Niculae A, Checherita IA. Uric acid and oxidative stress-relationship with cardiovascular, metabolic, and renal impairment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3188. doi: 10.3390/ijms23063188
14. Zhang S, Zhang Y, Lin S, Zhang S, Qiu M. Hyperuricemia as a possible risk factor for abnormal lipid metabolism in the Chinese population: A cross-sectional study. *Ann Palliat Med*. 2021;10(11):11454-11463. doi: 10.21037/apm-21-2734
15. Alemayehu E, Fiseha T, Bambo GM, Sahile Kebede S, Bisetegn H, Tilahun M, et al. Prevalence of hyperuricemia among type 2 diabetes mellitus patients in Africa: A systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):153. doi: 10.1186/s12902-023-01408-0
16. Елисеев МС, Новикова АМ. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):120-128. [Eliseev MS, Novikova AM. Comorbidity in gout and hyperuricemia: Prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):120-128 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000232
17. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: Epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
18. Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, Erhart JC, Chandra PE, Lahey LJ, et al. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial

- fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):R7. doi: 10.1186/ar3555
19. Ghaemi-Oskouie F, Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(2):160-166. doi: 10.1007/s11926-011-0162-1
20. Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, Kelly SJ, Hershfield MS, McDaniel GE, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(5):2088-2093. doi: 10.1073/pnas.1012743108
21. Zhu J, Wang Y, Chen Y, Li X, Yang Z, Li H. Association between hyperuricemia, gout, urate lowering therapy, and osteoarthritis: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(33):e21610. doi: 10.1097/MD.00000000000021610
22. Ding X, Zeng C, Wei J, Li H, Yang T, Zhang Y, et al. The associations of serum uric acid level and hyperuricemia with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2016;36(4):567-573. doi: 10.1007/s00296-015-3418-7
23. Wang S, Pillinger MH, Krasnokutsky S, Barbour KE. The association between asymptomatic hyperuricemia and knee osteoarthritis: Data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(9):1301-1308. doi: 10.1016/j.joca.2019.05.013
24. Braga TT, Forni MF, Correa-Costa M, Ramos RN, Barbutto JA, Branco P, et al. Soluble uric acid activates the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep*. 2017;7:39884. doi: 10.1038/srep39884
25. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
26. Amaral GA, Alves JD, Honorio-França AC, Fagundes DL, Araújo GG, Lobato NS, et al. Interleukin 1-beta is linked to chronic low-grade inflammation and cardiovascular risk factors in overweight adolescents. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(6):887-894. doi: 10.2174/1871530319666191116141159
27. McGill NW, Dieppe PA. Evidence for a promoter of urate crystal formation in gouty synovial fluid. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(8):558-561. doi: 10.1136/ard.50.8.558
28. Busso N, So A. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):206. doi: 10.1186/ar2952
29. Bassoy EY, Walch M, Martinvalet D. Reactive oxygen species: Do they play a role in adaptive immunity? *Front Immunol*. 2021;12:755856. doi: 10.3389/fimmu.2021.755856
30. Zhang J, Yang Y, He W, Sun L. Necrosome core machinery: MLKL. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(11-12):2153-2163. doi: 10.1007/s00018-016-2190-5
31. Meng Y, Davies KA, Fitzgibbon C, Young SN, Garnish SE, Horne CR, et al. Human RIPK3 maintains MLKL in an inactive conformation prior to cell death by necroptosis. *Nat Commun*. 2021;12(1):6783. doi: 10.1038/s41467-021-27032-x
32. Larsson S, Englund M, Struglics A, Lohmander LS. The association between changes in synovial fluid levels of ARGS-aggrecan fragments, progression of radiographic osteoarthritis and self-reported outcomes: A cohort study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(5):388-395. doi: 10.1016/j.joca.2012.02.001
33. Ortiz-Bravo E, Sieck MS, Schumacher HR Jr. Changes in the proteins coating monosodium urate crystals during active and subsiding inflammation. Immunogold studies of synovial fluid from patients with gout and of fluid obtained using the rat subcutaneous air pouch model. *Arthritis Rheum*. 1993;36(9):1274-1285. doi: 10.1002/art.1780360912
34. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*. 2019;50(4):778-795. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012
35. Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(2):400. doi: 10.1007/s11926-013-0400-9
36. Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals and low-grade inflammation in the synovial fluid of patients with untreated gout. *Arthritis Rheum*. 1991;34(2):141-145. doi: 10.1002/art.1780340203
37. Chen Y, Ye X, Escames G, Lei W, Zhang X, Li M, et al. The NLRP3 inflammasome: Contributions to inflammation-related diseases. *Cell Mol Biol Lett*. 2023;28(1):51. doi: 10.1186/s11658-023-00462-9
38. Насонов ЕЛ, Самсонов МЮ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):280-298. [Nasonov EL, Samsonov MYu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: Focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):280-298 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-280-298
39. So AK, Martinon F. Inflammation in gout: Mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(11):639-647. doi: 10.1038/nrrheum.2017.155
40. Howard RG, Samuels J, Gyftopoulos S, Krasnokutsky S, Leung J, Swearingen CJ, et al. Presence of gout is associated with increased prevalence and severity of knee osteoarthritis among older men: Results of a pilot study. *J Clin Rheumatol*. 2015;21(2):63-71. doi: 10.1097/RHU.0000000000000217
41. Черемушкина ЕВ, Елисеев МС, Северинова МВ, Желябина ОВ. Сонография как метод диагностики подагры на пре-клинической стадии (предварительные данные пилотного исследования). *Медицинский алфавит*. 2023;(9):30-34. [Cheremushkina EV, Eliseev MS, Severinova MV, Zhelyabina OV. Sonography as method for diagnosing gout at preclinical stage (preliminary data from pilot study). *Medical Alphabet*. 2023;(9):30-34 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2023-9-30-34
42. Acheson RM, Collart AB. New Haven survey of joint diseases. XVII. Relationship between some systemic characteristics and osteoarthritis in a general population. *Ann Rheum Dis*. 1975;34(5):379-387. doi: 10.1136/ard.34.5.379
43. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: The Chingford Study. *J Rheumatol*. 1995;22(6):1118-1123.
44. Bevis M, Marshall M, Rathod T, Roddy E. The association between gout and radiographic hand, knee and foot osteoarthritis: A cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:169. doi: 10.1186/s12891-016-1032-9
45. Renaudin F, Orliaguet L, Castelli F, Fenaille F, Prignon A, Alzaid F, et al. Gout and pseudo-gout-related crystals promote GLUT1-mediated glycolysis that governs NLRP3 and interleukin-1 β activation on macrophages. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(11):1506-1514. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217342
46. Duncan R, Peat G, Thomas E, Hay E, McCall I, Croft P. Symptoms and radiographic osteoarthritis: Not as discordant as they are made out to be? *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):86-91. doi: 10.1136/ard.2006.052548
47. Muehleman C, Li J, Aigner T, Rappoport L, Mattson E, Hirschmugl C, et al. Association between crystals and cartilage degeneration in the ankle. *J Rheumatol*. 2008;35(6):1108-1117.
48. Kim SK, Kwak SG, Choe JY. Serum uric acid level is not associated with osteoarthritis in Korean population: Data from the Seventh Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016. *Rheumatol Int*. 2018;38:2077-2085. doi: 10.1007/s00296-018-4141-y
49. Go DJ, Kim DH, Kim JY, Guermazi A, Crema MD, Hunter DJ, et al. Serum uric acid and knee osteoarthritis in community residents without gout: A longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(10):4581-4590. doi: 10.1093/rheumatology/keab048