**Q 1** Please summarize the main findings of the study.

Пожалуйста, подытожите основные выводы исследования.

В данной статье представлены результаты по изучению взаимодействия организма-хозяина и микробиоты кишки. В настоящий момент данная тема является актуальной, и многие исследователи занимаются исследованиями в отношении самых различных органов и их патологий. Статья посвящена изучению роли гиперурикемии в изменении микробиоты кишки и иммунной системы. Авторы установили строгую корреляцию гиперурекемии с бактериальной дисфункцией и нарушением барьерных свойств кишки.

This article presents the results of studying the interaction of the host organism and the intestinal microbiota. At the moment, this topic is relevant and many labs are engaged in research on a wide variety of organs and their pathologies. The article is devoted to the study of the role of hyperuricemia in changing the microbiota of the gut and intestinal immunity. The authors found strong correlation of hyperuricemia with gut microbiota and barrier dysfunction.

**Q 2 Please highlight the limitations and strengths.**

Пожалуйста, выделите ограничения и сильные стороны.

Авторы использовали широкий спектр методов, которые позволили оценить связь между развитием гиперурикемии с изменением микробиоты кишки и молекулярных компонентов барьерных свойств эпителия, а также с развитием системного воспалительного ответа. Это является сильной стороной этой работы.

The authors used a wide range of methods that made it possible to evaluate the relationship between the development of hyperuricemia with a change in the intestinal microbiota and the molecular components of the epithelium barrier properties as well as with the development of a systemic inflammatory response. This is the strength of this work.

Однако используемые модели (пациенты с подагрой и модель животных с гиперурикемией) имеют некоторые ограничения, которые накладывают определенные рамки на идею статьи и обсуждение результатов. Анализ данных о пациентах с подагрой может только показать совпадение изменения мочевой кислоты в плазме крови и состояния микробиоты кишечника. Эта модель не устанавливает причинно-следственных связей.

Использование нокаутной модели мышей Uox-knockout (Uox-/-) обеспечивает повышение мочевой кислоты в плазме крови в качестве первичного изменения в организме. Стимул, который запустил различные процессы – повышение мочевой кислоты в системном кровотоке. Следовательно, эта модель позволяет изучать влияние повышенного уровня мочевой кислоты в плазме крови на микробиоту кишки и тканевые барьеры. Это методический подход определяет формулировку цели исследования и вектор в обсуждении результатов. Таким образом, парадигма данного исследования прямо противоположная той цели исследования и обсуждения результатов, которую берут за основу авторы.

However, the models used (patients with gout and the animal model with hyperuricemia) have some limitations that impose a certain framework on the idea of the article and discussion of the results. Analysis of data on patients with gout can only show the coincidence of changes in uric acid in blood plasma and the state of the intestinal microbiota. This model does not establish cause and effect relationships.

The use of a knockout model of Uox-knockout mice (Uox - / -) provides an increase in uric acid in blood plasma as a primary change in the body. The stimulus that triggered various processes is an increase in uric acid in the systemic circulation. Therefore, this model allows us to study the effect of elevated levels of uric acid in blood plasma on the gut microbiota and tissue barriers. This methodological approach defines the formulation of the research goal and the vector in the data interpretation. Thus, the paradigm of this study is directly opposite to the purpose of the study and discussion of the results, which the authors take as a basis.

**Q 3 Please comment on the methods, results and data interpretation. If there are any objective errors, or if the conclusions are not supported, you should detail your concerns.**

Пожалуйста, прокомментируйте методы, результаты и интерпретацию данных. Если есть какие-либо объективные ошибки или выводы не поддерживаются, вы должны подробно изложить свои опасения.

В связи с вышесказанным возникает ряд вопросов, которые требуют ответа:

1. Приводит повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови к усилению ее экскреции в полость кишки?

2. Увеличивается ли концентрация мочевой кислоты в кишке при гиперурикемии?

3. Какие виды бактерий из микробиоты используют это соединение как субстрат для своего развития?

4. Смещение состава микробиоты кишки является результатом изменения внутренней среды организма? Если это такт, то на мой взгляд, это один из самых важных выводов данной статьи.

5. Увеличивается при повышении мочевой кислоты в сыворотке крови одновременно уровень цитокинов? Тогда становится понятно, почему меняется свойства эпителиального барьера. Много статей посвящены влиянию провоспалительных цитокинов на барьерные свойства эпителия.

6. Является следствием гиперурикемии повышение патогенной и условно-патогенной микробиоты и дальнейшее влияние на кишечный иммунитет ?

In connection with the above, a number of questions arise that require an answer:

1. Does an increase in the concentration of uric acid in blood serum increase its excretion into the intestinal cavity?

2. Does the concentration of uric acid in the intestine increase with hyperuricemia?

3. What types of bacteria from microbiota use this compound as a substrate for their development?

4. Is the shift in the composition of the gut microbiota a result of changes in the internal environment of the body? If this is a measure, then in my opinion, this is one of the most important conclusions of this article.

5. Does the level of cytokines increase simultaneously with an increase in uric acid in serum? Then it becomes clear why the properties of the epithelial barrier are changing. Many articles are devoted to the effect of pro-inflammatory cytokines on the barrier properties of the epithelium.

6. Is an increase in pathogenic and conditionally pathogenic microbiota and a further effect on intestinal immunity a consequence of hyperuricemia?

**Q 5 Please provide your detailed review report to the editor and authors (including any comments on the Q4 Check List):**

Некоторые замечания и вопросы:

Введение.

1 Стоит в списке литературы указать статью, которая характеризует фенотип Uox-knockout mice (Uox - / -). В частности, Lu et al., Knockout of the urate oxidase gene provides a stable mouse model of hyperuricemia associated with metabolic disorders. [Kidney Int.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28729031) 2018.

2. Не понятно предложение. "A weakened intestinal barrier allows leakage of bacterial products such as LPS, bacterial and inflammatory cytokine across the barrier and into the systemic circulation,..." Откуда поступают цитокины into the systemic circulation? Из полости кишки, как и LPS? Что подразумевается под "bacterial and inflammatory cytokine»?

Материалы и методы:

3. Не указаны органы, которые брали для исследования. Не указаны участки кишки взятые для исследование я их местоположение (какой учасок …).

4. Теряли в весе контрольные животные? Если в весе теряли контрольные животные, то надо проверять условия содержания. Если это была потеря веса среди нокаутных животных, то по какому критерию их было решено исключать из исследования? Стоит ли авторам сообщать, что эти животные были просто убиты?

5.Необходимо указать характеристики, фирму, страну для вторичных антител.

6.Необходимо указать марку и страну для светового микроскопа.

7. Был ли проведен негативный контроль при иммногистохимии?

Результаты

**Lipometabolism was disordered in hyperuricemia mouse**

8.В этом разделе очень много ошибок в тексте и не соответствия с Рисунком 1. Предлагаю авторам самим все проверить. В подписи к рисунку и на самом рисунке ошибки.

9. Стоит уточнить как определяли inflammatory cell infiltration и показать на рисунке стрелкой эти клетки.

10. Figure.4 Hyperuricemia mice was associated with increased intestinal inflammation "All datas represented three independent experiments". The blot for TRL5 is missing. Densitometry and statistics fo TLR2-5 and TNF-α (H) and IL-1β (I)are missing. With this number of blots (n=3), it is better to submit all original blots. There are errors in the legend.

11. Figure.5 (Д). Сигнал иммуногистохимического окрашивания CD3+ на данных имиджах не определяется. Необходимо указывать масштаб на имиджах. The signal of immunohistochemical staining of CD3 + is not visible on these images. You must specify the scale bar on the images. (С Д) Clarification: Are the ileum and jejunum signatures confused?

12. Figure.6 Денситометрия окклюдина отсутствует. With this number of blots (n=3), it is better to submit all original blots. There are errors in the legend (фссдгвшт-1). The signal of immunohistochemical staining of CD3 + is not visible on these images. You must specify the scale bar on the images. Полученные данные не позволяют с уверенностью сообщать о нарушении эпителиального барьера.

13. Figure.7 Не понятны обозначения: TNF-α (a), TNF-α (A) and IL-1β (B)