



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Nephrology School

Zh. Semydotska, I. Chernyakova, O. Avdeyeva

doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.07

Kidneys and microbiota

Kharkiv National Medical University

Citation:

Semydotska Zh., Chernyakova I. Avdeyeva O. Kidneys and microbiota. Ukr J Nephrol Dial. 2020;1(65):48-57. doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.07

Article history:

Received October 27, 2019

Received in revised form

November 03, 2019

Accepted November 14, 2019

Summary. *The review article analyzes the results of studies of the bi-directional relationship of the intestinal microbiota and kidneys, the so-called colorenal interactive axis of interaction. The intestinal microbiota is considered as a kind of organ that influences the brain, cardiovascular and immune systems, as well as the kidneys of the "host". Short-chain fatty acids (SCFA) formed in the colon as the result of microbial metabolism from plant components of dietary fiber and acting as ligands for the olfactory receptor, paired G-proteins in the kidneys are recognized as the markers of this symbiosis. With the help of modern omix technologies, the development of dysbiosis taking into account patients with chronic kidney disease (CKD) has been proved, which leads to the accumulation of precursors of uremic toxins, a decrease in the production of SCFA, which have nephroprotective properties and play a key role in energy homeostasis.*

Changes in the composition of the intestinal microbiota in CKD, an increase in the content of uremic toxins in the intestinal lumen contribute to the appearance of the "leaky" intestinal barrier syndrome, the movement of bacteria from the intestine into the general circulation, the development of systemic inflammation, oxidative stress, comorbidity, the progression of CKD, and an increase in mortality. Diets with restriction of protein and potassium quotas, violation of nutritional status lead to the development of dysbiosis in CKD. A decrease in the diet of vegetables and fruit causes the expansion of bacteria producing uricase and urease, which are enzymes in the formation of uremic toxins and reduce the number and variety of bacteria producing short-chain fatty acids. Potential targeted effects on the axis of "intestinal microbiota - chronic kidney disease" are being discussed: the use of a diet enriched in plant fibers, heat-treated, then chilled potatoes and rice as prebiotics (sources of resistant starch), nuts, plant seeds, and pro-, pre-, synbiotics, fecal transplantation. Most of the proposed interventions in the structure and functions of the microbiota are not dangerous, side effects are minimal.

Keywords: *intestinal microbiota, dysbiosis, kidneys, uremic toxins, bi-directional interaction, targeted therapy.*

Conflict of interest statement: the author declared no competing interest.

© Semydotska Zh., Chernyakova I. Avdeyeva O., 2020.

Correspondence should be addressed to Zhanna Semydotska: vade_mecum2001@yahoo.com



© Семидоцкая Ж. Д., Чернякова И. А., Авдеева Е. В., 2020

УДК: 616.61:616.34-008.87

Ж.Д. Семидоцкая, И.А.Чернякова, Е.В.Авдеева

Почки и микробиота

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Резюме. В обзорной статье анализируются результаты исследований двунаправленной связи кишечной микробиоты и почек, т.н. колоренальной интерактивной оси взаимодействия. Кишечная микробиота рассматривается как своеобразный орган, взаимодействующий с мозгом, сердечно - сосудистой, иммунной системами, почками «хозяина». В качестве маркеров этого симбиоза признаны короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), образующиеся в толстом кишечнике в результате микробного метаболизма из растительных компонентов пищевых волокон и выступающие в качестве лигандов для ольфакторного рецептора, парных G-протеинов в почках. С помощью современных «омикс» - технологий доказано развитие дисбиоза у пациентов, страдающих ХБП, что приводит к накоплению прекурсоров уремических токсинов (УТ), уменьшению продукции КЦЖК, которые обладают нефропротективными свойствами, играют ключевую роль в энергетическом гомеостазе.

Изменения состава кишечной микробиоты при ХБП, увеличение содержания УТ в просвете кишечника способствуют появлению синдрома «протекающего» кишечного барьера, перемещению бактерий из кишечника в общее кровообращение, развитию системного воспаления, оксидативного стресса, коморбидности, прогрессированию ХБП, увеличению смертности. К развитию дисбиоза при ХБП приводят диеты с ограничением квоты протеинов и калия, нарушение нутритивного статуса. Уменьшение в пищевом рационе овощей и фруктов вызывает экспансию бактерий, продуцирующих уриказу и уреазу, которые являются энзимами при образовании УТ и уменьшают количество и разнообразие бактерий, продуцирующих КЦЖК. Обсуждаются потенциальные возможности таргетного влияния на ось «кишечная микробиота- ХБП»: использование диеты, обогащённой растительными волокнами, термически обработанных, затем охлаждённых картофеля и риса в качестве пребиотиков (источники резистентного крахмала), орехов, семян растений, про- пре- синбиотиков, фекальная трансплантация. Большинство предлагаемых вмешательств в структуру и функции микробиоты не опасны, побочные эффекты минимальны.

Ключевые слова: кишечная микробиота, дисбиоз, почки, уремические токсины, двунаправленное взаимодействие, таргетная терапия.

В последние пять лет изучение микробиоты, связей этого своеобразного самостоятельного органа живых организмов со всеми органами, системами «хозяина», участие микробиоты в патогенезе, развитии, прогрессировании различных болезней стало мейнстримом современных наук о жизни.

Появление новой парадигмы обусловлено достижениями современных биотехнологий: секвенирование генома, формирование «омикс» — технологий — геномики, метагеномики, метаболомики, протеомики, интерактомики. Использование новейших вычислительных технологий, биоинформатики, теории безмасштабных сетей для изучения огромного массива биологических данных, полученных с помощью этих достижений, привели к возникновению системной биологии, смены парадигмы в медицине от редукционизма к холизму.

Получены новые сведения о живых существах, микроорганизмах, которые прошли с человеком сложный длительный путь коэволюции, стали важнейшим фактором, определяющие существование

человечества и его будущее как вида [1]. Микроорганизмы в биологических системах общаются и координируют своё поведение с помощью секреции сигнальных молекул: олигопептидов у Гр+ бактерий, N-ацетилглюкозаминидов у Гр- микроорганизмов, которые выступают в качестве «слов» в языке бактерий, т.н. «чувство кворума», QS [2, 3].

Обсуждаются возможности использования молекулярных механизмов QS для таргетной антимикробной терапии, разрабатываются стратегии, направленные на подавление QS патогенных бактерий [4, 5].

Микробиота выполняет важнейшие для хозяина функции: защищает от патогенов, участвует в иммунных и метаболических реакциях, обеспечивает всасывание питательных веществ, печёночно-кишечный круговорот половых гормонов, солей, жёлчных кислот, участвует в метаболизме липидов, эссенциальных кислот, обеспечивает хозяина ионами двухвалентного железа, кальцием, витаминами В, D, К, инактивирует токсические продукты. Бифидо- и лактобактерии формируют антибактериальный потенциал, секретирова кислоты, спирты, лизоцим, ингибируют метаболизм патогенов и выделение ими токсинов. Результатом антагонистических отношений нормальной микрофлоры с

Семидоцкая Жанна Дмитриевна
vade_mecum2001@yahoo.com

патогенами является антиинфекционный барьерный эффект.

Динамическое многовидовое сообщество бактерий, вирусов, грибов, археев, простейших, называемое микробиотой, вносит в организм человека колоссальное количество клеток и генов, значительно более многочисленных, чем располагает хозяин, и оказывает интенсивное воздействие на гомеостаз хозяина, необходимое для поддержания его здоровья [6]. Дисбиоз способствует развитию инфекций, реакций гиперчувствительности, аутоиммунных процессов, хронического воспаления, рака. Обсуждается роль особенностей питания и применения антибиотиков в возникновении дисбиоза, потенциальные возможности эубиотиков для восстановления эубиоза.

Совокупность генов микроорганизмов носит название «микробиом», совокупность геномов вирусов, грибов, простейших предлагается обозначать терминами «вирум», «фунгом», «протозойный геном». Совокупность клеток хозяина и микробиоты предлагается именовать холобионтом [7], а совокупность их генов называть «хологеномом» [8]. Хологеном рассматривается как «единица естественного отбора при эволюции». Эти понятия определяют современное развитие интегративной холистической медицины. Микробиота кишечника демонстрирует не только огромное видовое разнообразие, но и взаимный синергизм с организмом хозяина, зависимость от его генетики, пола, возраста, иммунной системы, антропометрии, места обитания, особенностей питания, состояния здоровья в целом, лечения и пр. В настоящее время описаны тесные связи («оси») между микробиотой и головным мозгом, костным мозгом, почками хозяина, участие микробиоты в регуляции артериального давления (АД) хозяина, совместное функционирование микробиоты и этих органов как единого целого, холобионта [9]. Показана роль микробиоты в этиологии и патогенезе ожирения, колита, воспалительных болезней, метаболического синдрома, АГ, болезней печени и почек.

Интенсивно изучается роль микробиоты в регуляции АД в контексте возможного терапевтического влияния пробиотиков [10, 11], лечения АГ фекальной трансплантацией. Перспективы этого подхода нуждаются в дальнейшем изучении [12]. Механизм влияния микробиоты кишечника на АГ связывается с тем, что микробиота является центральным узлом взаимодействия с многочисленными органами макробионта, которые соединяются с узлом «осями» взаимодействия. Основную роль при этом играет ось «кишечник – мозг – костный мозг» [13].

Обсуждаются различные звенья влияния микробиоты на АД. Одним из основных компонентов этой сложной сети являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), Short-Chain fatty acids (SCFA), предельные одноосновные карбоновые

кислоты, имеющие не более 6 атомов углерода и образующиеся в толстом кишечнике в результате микробного метаболизма [14, 15]. Микробиота в толстом кишечнике ферментирует растительные пищевые волокна, при этом образуются КЦЖК (бутират, пропионат, ацетат), которые повышают синтез простагландинов, влияют на тонус гладкой мускулатуры и способствуют снижению АД. КЦЖК признаются в качестве маркеров симбиоза микробиоты, населяющей толстую кишку, и макробионта – хозяина, являются лигандами для рецепторов, сопряженных с парными G-протеинами (Gpr 43 и 41) и для ольфакторного рецептора в почках.

В различных структурно-функциональных отделах почек обнаружена экспрессия как самих «обонятельных» рецепторов, так и компонентов обонятельно-сигнальной системы: «обонятельная» аденилат-циклаза и «обонятельный» G-белок [16]. В почке экспрессируются 13 генов различных «обонятельных» рецепторов (Olf178, Gpr41, Gpr43, OR51E1, OR11H7 и др), играющие роль в регуляции АД через секрецию ренина, влияния на СКФ в ответ на изменения содержания КЦЖК в крови, которые продуцируются микробиотой. Olf178 находится на разветвлениях почечной артерии и приносящей артериолы ЮГА, а также в гладкомышечных клетках периферических сосудов, его активация способствует высвобождению ренина [17], повышению АД. Парные Gpr41 и Gpr 43 локализованы в эндотелии малых резистивных сосудов, пропионатный лиганд индуцирует вазодилатацию этих сосудов и снижение АД. Противоположное влияние активации этих рецепторов на уровень АД выявлено в экспериментальных исследованиях на мышах. Olf178 обнаружен также в скелетной мускулатуре, в коже и в диафрагме.

В толстой кишке высвобождаются другие микробные метаболиты, обладающие кардиоваскулярными эффектами, в частности, 111Hydrogen sulphide, вызывающий вазодилатацию и гипотензию, индол и сывороточный индоксил – сульфат, ассоциирующиеся с болезнями сосудов. Получены данные о том, что рецептор Olf1393 участвует в реабсорбции глюкозы проксимальными канальцами почек в качестве модулятора функций котранспортера натрия – глюкозы в почечном проксимальном канальце Sglt1. Обсуждаются гипотезы о связи дефектов «обонятельных» сигнальных систем с развитием патологических синдромов «почки и цилиопатии» – синдромов Барде-Бидля, Жубера, Меккеля, синдрома Фанкони, ассоциированного с приёмом вальпроата. Изучаются возможности таргетного воздействия на эти дефекты, формируется интерактивная ось «кишечник – почки – сердечно-сосудистая система» [18, 19]. Отмечены ассоциации сывороточного индоксил-сульфата с прогрессированием почечной недостаточности [20] и увеличением смертности при хронической болезни по-

чек (ХБП) [21], влияние микробиоты кишечника на осложнения после трансплантации почки [22], «перекрёстный разговор» кишечная микробиота — почки при остром повреждении почек и ХБП [23]. Обнаружено уменьшение продукции КЦЖК кишечной микробиотой при программном гемодиализе [24].

С помощью современных методов исследования, «омикс»-технологий получены убедительные доказательства развития дисбиоза у пациентов, страдающих ХБП [25, 26]. Изучение экологического разнообразия микробного сообщества, согласно индексам альфа-разнообразия Шеннона, показало, что по сравнению со здоровыми лицами, при ХБП на уровне типа увеличено количество протеобактерий, снижено количество фирмикут и актинобактерий, на уровне семейства отмечено увеличение энтеро-и коринобактерий, на уровне рода возрастает количество энтерококков и клостридий. При ХБП доказан повышенный риск прогрессирования болезни при снижении экспрессии генов, связанных с метаболизмом холина, бетаина, L-карнитина, триметиламина-N-оксида (ТМАО) [27].

Накопление уремических токсинов (УТ), ТМАО, p-cresil sulphate (PCS), indoxil sulphate (IS), Indole-3-acetic acid (IAA) является результатом повышенного поступления в кишечник нутриентов, модифицирующих микробиоту, повышающих количество бактерий, которые участвуют в продуцировании УТ. Основной детерминантой уровня ТМАО является почечная функция, однако, не выявлено различий в составе микробиоты при низком и высоком уровне СКФ. Дисбиоз приводит к аномалиям метаболизма холина, бетаина, L-карнитина и значительному повышению уровня ТМАО, который способствует развитию тубулоинтерстициального фиброза, накоплению уремических токсинов в крови пациентов с терминальной стадией ХБП [28].

Стабильная и разнообразная микробиота необходима для поддержания гомеостаза хозяина, иммунных функций слизистой кишечника. Превотеллы, розебурии, руминококки, копрококки принадлежащие к филофункциональному ядру кишечной микробиоты, продуцируют КЦЖК, бутират, которые поддерживают кишечные барьерные функции, снижают воспаление, улучшают моторику толстой кишки. Диеты с ограничением калия, протеинов у диализных больных способствуют развитию дисбиоза.

Почки выступают в качестве органа-мишени при патологии кишечника воспалительного генеза, функциональных нарушениях (синдром раздражённого кишечника), при этом у части пациентов диарея прекращается после трансплантации фекальных масс здорового человека. Показана генетическая взаимосвязь патологии кишечника и ХБП, наличие общих патогенетических механиз-

мов: появление дисбиоза, модуляция иммунного и воспалительного ответа, обмена витамина D и пр. С воспалительными болезнями кишечника связывается патогенез амилоидоза, тубуло-интерстициального нефрита, инфекции мочевыводящих путей [29]. Показана роль дисбиоза кишечника в развитии диареи после трансплантации почки, при этом обнаружено уменьшение разнообразия и численности 13 родов комменсалов (*Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Bacteroides*). Эти бактерии расщепляют сложные углеводы (глюкозу, фруктозу, пектин), вырабатывают КЦЖК, необходимые для нормального функционирования толстого кишечника и принимающие участие в регуляции АД. Имеются наблюдения о прекращении диареи после трансплантации почки при использовании фекальных масс здорового человека.

В последние десятилетия с помощью метода метагеномного секвенирования фекалий получены данные, свидетельствующие о том, что микробиота играет решающую роль в поддержании гомеостаза хозяина путём модуляции иммунитета через синтез витаминов, биотрансформацию конъюгированных жёлчных кислот, деградацию пищевых оксалатов. Гены бактерий вовлекаются в энергетический метаболизм, синтез протеинов, извлечение энергии из неусвояемых хозяином углеводов [30, 31]. Кроме того, влияние микробиоты на иммунную систему осуществляется через увеличение экспрессии IgA в пейеровых бляшках [32] и участие КЦЖК в дифференцировании Т-клеток [33].

Углеводы и белки в кишечнике составляют основные питательные ресурсы, которые поступают в кишечник без предварительного метаболизма, при этом ферментация этих ингредиентов является основным способом получения энергии бактериями. Кишечный микробный гликобиом важен для кодирования специфических ферментов, метаболизирующих неусвояемые углеводы (резистентный, «устойчивый» крахмал, RS), генерирования полезных продуктов за счёт увеличения количества КЦЖК, и получения «хозяином» большего количества энергии. Ацетат, пропионат, бутират являются вторичными продуктами углеводной ферментации, которые играют ключевую роль в энергетическом гомеостазе, в эксперименте защищают почки от повреждения, обладают противовоспалительным действием, предотвращают развитие аутоиммунного ответа. Метаболизм неусвояемых хозяином белков микробиотой приводит к образованию потенциально токсичных конечных продуктов, аммиака, тиолов, фенолов, индолов.

Повышение содержания мочевины и мочевой кислоты в просвете кишечника способствует увеличению видов бактерий, склонных к образованию уремических токсинов, в основном, семейства *Pseudomonaceae*, при этом повышается внутрипросветный pH, развивается дисбаланс кишечного гомеостаза, кишечные расстройства. Уремические

токсины способствуют развитию кальциноза, фиброзирующих процессов в почках, анемии, дисфункции адипоцитов с развитием инсулинорезистентности, угнетению иммунной системы.

Клинические исследования обнаружили возникновение ребиоза при использовании пре- и пробиотиков, энтеросорбентов [34, 35]. В последнее время связь между почками и микробиотой называют колоренальной осью [36].

Изменения состава кишечной микробиоты при ХБП приводит к усилению ферментации кишечных белков до *p*-крезол сульфата и индоксил-сульфата, развитию синдрома «протекающего» кишечного барьера, перемещению бактерий из просвета кишечника в общее кровообращение, развитию системного воспаления. Индоксил-сульфат после всасывания доставляется переносчиком органических катионов из крови в эпителий проксимальных канальцев почек, усугубляя их повреждение, повышает экспрессию гена PAI-1, ингибитора активатора плазминогена, ускоряющего прогрессирование ХПН [37]. *P*-крезол превращается в кишечнике в крезол, или фенол, уровень его снижается на малобелковой диете в додиализном периоде. У больных на гемодиализе высокий уровень *p*-крезола служит предиктором развития и прогрессирования сердечно-сосудистых болезней, увеличение летальности от ХБП. Микробиота усиленно продуцирует *p*-крезол при лечении антибиотиками, психомиметиками, некоторыми травяными сборами, при курении, что свидетельствует о развитии дисбиоза под влиянием этих и многих других факторов.

Нарушение разнообразия микробиоты, дисбиоз, влияет на широкий спектр внеклеточных осложнений при ХБП и связан с частотой возникновения воспалительных заболеваний через нарушение метаболизма тканей, функций иммунной системы, кишечника, мозга, печени и почек. Уремические токсины, образующиеся в кишечнике, играют ключевую роль в развитии системного воспаления, оксидативного стресса, прогрессировании болезни и смертности пациентов с конечной стадией ХБП, получающих программный гемодиализ. Терапия гемодиализом сопровождалась снижением уровня СРБ у 46% пациентов, значительным повышением противовоспалительного IL-10 (у 71%), снижением IL-2 (у 27%), IL-17 (у 15%), IS (у 30), *p*-CS (у 50% пациентов) [38]. Исследование качества жизни с помощью международного общего опросника SF-36 показало значительное улучшение психофизического состояния обследованных пациентов. В двойном ослеплённом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании не выявлено влияния пробиотика на уремические токсины IS, *p*-cresil sulphate, показатели оксидативного стресса, высокочувствительного СРБ [39].

Роль кишечной микробиоты в развитии уремического синдрома интенсивно изучается с 70-х

годов прошлого века. Дисбиоз при ХБП сопровождается развитием почечного повреждения, способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, резистентности к инсулину, прогрессированию АГ [40]. Результатами дисбиоза могут быть локальные и системные поражения почек.

При дисбиозе образуется повышенное количество *p*-крезола, что способствует прогрессированию ХПН. Показано снижение содержания *p*-крезола в крови при лечении пробиотиками, а также в процессе гемодиализа (ГД). С токсическим влиянием *p*-крезола связывается возникновение кишечных расстройств, зуда кожи, полинейропатии.

В результате избыточного количества и увеличения площади расселения популяции микробов в ЖКТ при уремии, избыточного употребления хозяином некоторых питательных веществ, образуются специфические уремические токсины с нефротоксическим потенциалом, усиливается образование из холина алифатических аминов — диметиламина (ДМА) и триметиламина (ТМА), а также их предшественников, в частности, *N*-оксид-триметиламина (ТМАО). После трансплантации почки содержание полиаминов в сыворотке крови уменьшается в 3-5 раз [37]. Экспериментальные и клинические исследования, геномные и негеномные, подтвердили развитие дисбиоза при ХБП [27]. Специфические уремические токсины (ТМАО, *p*-крезол сульфат (PCS), *p*-крезол глюконид (PCG), индоксил-сульфат (IS), индол-3 ацетоуксусной кислоты (IA), вит. К и др), которые являются результатом деятельности микробиоты, способствуют прогрессированию ХБП. Накопление уремических токсинов рассматривается как ключевой фактор, влияющий на последствия ХБП при СКФ менее 60 мл/мин/1,73м². Уровень циркулирующих эндотоксинов, продуцируемых Гр-бактериями, коррелирует с выраженностью системного воспаления при ХБП в отсутствие инфекции.

PCS синтезируется кишечными анаэробными бактериями из аминокислот-тирозина и фенилаланина, в норме экскретируется путём тубулярной секреции с помощью специальных транспортёров с мочой, накапливается в крови при ХБП, обладает провоспалительными эффектами. *P*-крезол ассоциируется с увеличением смертности, сердечно-сосудистыми заболеваниями и прогрессированием ХБП, вызывает фиброз, воспаление, снижает содержание нефропротективных факторов, синтезируемых микробиотой.

PCG снижает функцию мембранного транспортёра (MRPU) клеток проксимальных канальцев, обладает профибротическим эффектом. Бактериальная триптофаназа в кишечнике конвертирует пищевой триптофан в индол, который в печени метаболизируется в молекулы, экскретируемые проксимальными канальцами почек. IS напрямую взаимодействует с макрофагами и эндотелиаль-

ными клетками, ускоряет развитие атеросклероза, активирует нуклеарный фактор, белок NF- κ B, повреждает подоциты, повышает экспрессию генов, вызывающих тубуло-интерстициальный фиброз, кальциноз сосудов, эндотелиальную дисфункцию, снижает продукцию эритропоэтина. IA способствует прогрессированию ХПН, вызывая гломерулосклероз, тубуло-интерстициальный фиброз, оксидативный стресс.

PCS, IS и IA являются малыми молекулами, для которых характерно высокое связывание с белком. 90-95% этих уремических токсинов находятся в кровотоке в виде протеин – связанных молекул (PBUTs), которые участвуют в развитии многочисленных патологических эффектов при ХБП и плохо удаляются во время программного гемодиализа [41, 42, 43]. Для удаления PBUTs из общего кровотока предлагается преддиализное введение в артериальный сегмент диализатора конкурента связывания альбумина – ибупрофена, а также длительное использование в диете триптофана. При этом обнаружено значительное снижение уровней IS, PCS в сыворотке крови, увеличение их клиренса, содержание мочевины и креатинина не изменялось.

ТМАО, один из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП, сильный прогностический маркер неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, положительно коррелирует с риском смертности, вызывает тубуло-интерстициальный фиброз. Уровень этого уремического токсина, вырабатываемый микробиотой, повышен при ХБП.

Полиамины синтезируются микробиотой из их предкурсора – аминокислот. Полиамины играют регуляторную роль в клеточной дисфункции и росте, ингибируют эритропоэтин, снижают ответ организма на гормоны.

Ограничение в пищевом рационе овощей и фруктов у пациентов на программном гемодиализе с целью предупреждения гиперкалиемии вызывает дисбиоз, значительную экспансию бактерий, содержащих уриказу и уреазу, которые являются энзимами при образовании р-крезола, индола, уменьшение количества и разнообразия бактерий, продуцирующих КЦЖК. Обсуждаются новые потенциальные терапевтические возможности таргетного влияния на ось кишечная микробиота – ХБП целенаправленными диетарными воздействиями, модифицированием микробиоты кишечника путём увеличения количества бактерий, вырабатывающих КЦЖК, подавлением роста микробов, образующих уремические токсины [44]. Бутират, продуцируемый анаэробами ЖКТ, является мощным источником энергии для эпителиоцитов кишечника хозяина. Превентивного действия пробиотиков при этом не обнаружено. Показано, что синбиотики снижают уровень PCS и не влияют на продукцию IS. Получены данные о положительном влиянии на оксидативный стресс, воспаление

при ХБП диеты, обогащённой растительными волокнами [45, 46]. Предлагается использование Lubiprostone, синтетического производного простагландинов, который активирует хлористые каналы в кишечнике, снижая содержание IS, ТМАО. В красном вине, оливковом масле, семенах винограда обнаружен ингибитор ТМАО, структурный аналог холина.

Понимание специфических изменений микробиоты при ХБП, факторов, которые могут влиять на эти изменения, могут помочь в разработке новых направленных вмешательств, восстанавливающих эубиоз и обладающих нефропротекторными влияниями. В последние годы отмечены серьёзные изменения в пищевых предпочтениях населения («вестернизация»): растительные волокна, фрукты и овощи заменяются жирами, легко усвояемыми углеводами, что негативно отражается на функционировании микробиоты. Для профилактики дисбиоза предлагается увеличение квоты зелёных овощей в пище, использование L-карнитина, снижение пищевых прекурсоров нефротоксических токсинов, повышение количества бактерий, вырабатывающих КЦЖК в качестве нефропротекторов. Исследуется также качественное и количественное модифицирование микробиоты пре- и про-синбиотиками. Изучаются возможности генетических манипуляций с кишечной микробиотой. Показано негативное влияние на микробиоту низкопротеиновой диеты с эссенциальными аминокислотами и кетокислотами. Обсуждаются перспективы использования в диете т.н. резистентного крахмала (РК, RS), устойчивого к процессам пищеварения в тонком кишечнике. Обогащённая РК диета способствует проникновению растительных полисахаридов в дистальный кишечник и разрушению резидентными сахаролитическими бактериями с образованием КЦЖК, играющих ключевую роль в энергетическом гомеостазе, в сохранении здоровья хозяина, а также уменьшению продуктов гниения при ферментации белков, в профилактике системного и локального воспаления. Определённое значение придаётся средиземноморской диете, обогащённой фруктами, овощами, цельными зерновыми, рыбой [40], рекомендуются орехи, семена растений, оливковое масло. Термически обработанные и затем охлаждённые картофель и рис являются пребиотиками как источники РК, фрукты и ягоды – как источники растительных волокон для питания 90% бактериальных клеток. Кишечная микробиота превращает РК в КЦЖК [47]. Выявление изменений микробных сообществ, вызванных различиями конечных продуктов ферментации крахмала, рассматривается как ключевой шаг на пути к рациональному дизайну продуктов, содержащих РК. Структура крахмалов влияет на структурно-функциональные отношения и экологическую последовательность микробиома.

У диализных пациентов использование диуретиков, агрессивной ультрафильтрации вызывает ишемию кишечника и повышение проницаемости интестинального эпителиального барьера, что способствует проникновению эндотоксинов, микробных фрагментов и других продуктов в системный кровоток [45]. У диализных и недиализных пациентов с терминальной ХПН выявлены нарушения QS, а также дефекты врожденного иммунного ответа кишечной микробиоты при её повреждении. Пептидогликаны, естественные компоненты бактериальной стенки, являются потенциальными модуляторами иммунной функции, в определённой степени влияют на исходы трансплантации [48].

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования, геномные и негеномные, подтверждают связь аномальной композиции микробиоты с ХБП, причём, эта связь представляется двунаправленной. Дисбиоз кишечной микробиоты приводит к снижению продукции потенциально нефропротекторных метаболитов (КЦЖК, вит. К и др.), повышает проницаемость кишечной стенки и продукцию нефротоксических уремических токсинов, что сопровождается прогрессированием ХБП. В тоже время, диетические ограничения, ассоциированные с ХБП, низкопротеиновые диеты с эссенциальными аминокислотами, кетокислотами, ограничение калия, наличие в диете прекурсоров УТ способствуют развитию и прогрессированию дисбиоза. Нарушение нутритивного статуса обнаружено более, чем у 50% пациентов, страдающих ХБП ВД стадии, которые лечатся постоянным амбулаторным диализом, состояние питания рассматривается как один из независимых прогностических факторов болезни, коморбидности и смертности. [49, 50]. Обсуждаются перспективы использования пребиотика, резистентного крахмала, который может быть использован в качестве диетической стратегии для уменьшения активности воспаления, выраженности оксидативного стресса и снижения уровня индол-сульфата в плазме крови [39].

Разрабатывается «микробиом-центрическая теория ХБП», согласно которой адаптивные изменения кишечной микробиоты являются причиной осложнений на поздних стадиях ХБП [31]. В полости рта и кишечнике найдены «бляшко-ассоциированные» бактерии. Повышение уровня индол-сульфата в сыворотке крови способствует развитию аортальных кальцификатов и увеличению смертности при ХБП.

Стабильная и разнообразная микробиота необходима для обеспечения физиологических процессов организма хозяина и сохранности нормальных иммунных функций слизистой кишечника. Иммунная система хозяина должна сохранять толерантность к комменсальной микрофлоре и реагировать на патогенную. Здоровая микробио-

та — неотъемлемая часть «воспитания» иммунной системы хозяина.

Вмешательства в структуру, функции микробиоты будут развиваться в ближайшие годы, важно, чтобы они не были разрушительными. Уникальность микробиоты в том, что большинство потенциальных вмешательств не опасны, а побочные их эффекты минимальны. Ось «мозг-кишечник-почки» связывает мозг и сигналы от кишечника и почек через иммунную систему и микробные метаболиты. Потенциальной терапевтической стратегией при ХБП в качестве таргетной мишени может использоваться микробиота путём включения диетической интервенции, про-, пре-синбиотики, ТФМ и модуляцию метаболизма [51, 52], а также влияние на микробиоту через Quorum sensing.

Выводы. Экспериментальные и клинические исследования, в том числе многоцентровые рандомизированные, геномные и негеномные, подтверждают наличие двунаправленных связей между кишечной микробиотой и почками, колоректальной осью взаимодействия.

Кишечный дисбиоз следует рассматривать не только в качестве клинического синдрома, связанного с дисбалансом кишечной микрофлоры, но и как причинный или пусковой фактор развития хронического воспалительного процесса у больных с заболеваниями почек.

Микробиом-центрическая теория прогрессирования ХБП, развития ОПП, утверждает, что адаптивные изменения кишечной микробиоты могут являться причиной осложнений в поздних стадиях ХБП, возникновения ОПП, а также быть одной из причин развития коморбидных болезней (АГ, ИБС, СН, СД-типа 2, ожирение) и рассматривается в качестве потенциальной таргетной мишени в лечении ХБП, а также коморбидных с ХБП состояний.

Уремические токсины, продуцируемые микробиотой, активно участвуют в развитии системного воспаления, оксидативного стресса, способствуют прогрессированию ХБП.

Дисбиоз, вызываемый ХБП, является одной из причин развития коморбидных болезней (АГ, ИБС, СН, СД типа 2, ожирение).

Изложенное выше свидетельствует о необходимости учитывать состояние микробиоценоза кишечника в клиническом течении почечного заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о вкладе каждого участника.

Семидоцкая Ж.Д.: идея и руководство работой, обзор и анализ литературных источников;

Чернякова И.А.: обзор и анализ литературных источников;

Авдеева Е.В.: обзор и анализ литературных источников, оформление статьи к публикации;

Литература (References):

1. Mayer E. The Mind-Gut Connection: How the Hidden Conversation Within Our Bodies Impacts Our Mood, Our Choices, and Our Overall Health. Moscow: Press ANF; 2018 p. [In Russian].
2. Remy B, Mion S, Pleuer L, Elias M, Chabriere E, Daude D. Interference in Bacterial Quorum Sensing: A Biopharmaceutical Perspective. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 203. doi.org/103389/ fpharm.2018/00203.
3. Kchmel IA, Metlitskaya AZ. Quorum sensing regulacija jekspresii genov – perspektivnaja mishen' dlja sozdaniya lekarstv protiv patogennosti bakterij. *Molekul. Biologija.* 2006;40:195-210. [In Russian].
4. Grandlelement C, Tanniers M, Morena S, Dessaux Y, Faure D. Quorum quenching: role in nature and applied developments. *FEMS Microbiol. Rev.* 2016; 40(1): 86-116. https://doi.org/10.1093/femsre/fuv038
5. Fetzner S. Quorum quenching enzymes. *J. Biothechnol.* 2015;201:2-14. https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2014.09.001
6. Lazar V, Ditu LM, Pircalabioru GG, Gheorghe I, Curutiu C, Holban AM et al. Aspects of Gut Microbiota and Immune System Interactions in Infectious Diseases, Immunopathology, and Cancer. *Front Immunol.* 2018; Aug 15; 9: 1830. doi: 10.3389/fimmu.2018.01830
7. Margulis L, Fester R. Symbiosis as a Source of Evolutionary Innovation: Speciation and Morphogenesis. Cambridge, MA: The MIT Press; 1991. 470 p.
8. Rosenberg E. The hologenome theory of evolution contains Lamarckian aspects within a Darwinian framework. *Environ. Microbiol.* 2009;11(12):2952-9. https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01995.x
9. Galla S, Chakraborty S., Meli B, Vijay-Kumar M, Joe B. Microbiotal-host interactions and hypertension. *Physiology (Bethesda).* 2017; 32:224-33. doi: 10.1152/physiol.00003.2017.
10. Drapkina OM. Rol' kishhechnoj mikrobioty v patogeneze serdechno-sosudistyh zabolevanij i metabolicheskogo sindroma. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii.* 2018;14(4):567-74. [In Russian].
11. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome.* 2017; 5(1):14-25. doi: 10.1186/s40168-016-0222-x.
12. Orenstein R, Griesbach CL, DiBaise JK. Moving fecal microbiota transplantation into the mainstream. *Nutr Clin Pract.* 2013;28:589-98. doi: 10.1177/0884533613497516.
13. Santisteban MM, Kim S, Pepine CJ, Razada MK. Brain-gut-bone marrow axis: implications for hypertension and related therapeutics. *Circ.Res.* 2016; 118:1327-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307709.
14. Pluznick J, Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017;19(4):2539. doi: 10.1007/s11906-017-0722-5.
15. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc.* 2003;622: 57-72. doi: 10.1079/PNS2002207.
16. Mineev VN, Pfejfer AA. Jektopicheskie «renal'nye» receptory. *Nefrologija.* 2019;23(1):32-6. https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-1-32-36. [In Russian].
17. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals pays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:4410-15. doi: 10.1073/pnas.1215927110
18. Lukichjov BG, Rumjancev AS, Akimenko V. Mikrobiota kishhechnika i hronicheskaja bolezn' pochek. *Soobshhenie pervoe. Nefrologija.* 2018;22(4): 57-73. doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73. [In Russian].
19. Lukichjov BG, Rumjancev AS, Panina IJu, Akimenko V. Mikrobiota kishhechnika i hronicheskaja bolezn' pochek. *Soobshhenie vtoroe. Nefrologija.* 2019;23(1):18-31. doi.org/10.24884/1561-6274-2018-23-1-18-31. [In Russian].
20. Miyasaki T, Ise M, Hirata M, Endo K, Ito Y, Seo H, et al. Indoxyl sulphate stimulates renal synthesis of transforming growth factor-beta 1 and progression of renal failure. *Kidney Int.* 1997;63: 5211-4.
21. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al. European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;4:1551-8. https://doi.org/10.2215/CJN.03980609.
22. Lee JR, Hamady L, Lozupone C, Toussaint NS, Ling L, Pamer E, et al. Gut microbial community structure and complications after kidney transplantation: a pilot study *Transplantation.* 2014;98:697-705.
23. Noel S, Martiuna-Lingua MN, Bandapalle S, Pluznick J, Hamad AR, Petron DA, et al. Intestinal microbiota – kidney cross-talk in acute kidney injury and chronic kidney disease. *Nephron Clin. Pract.* 2014;127:139-43.
24. Wong J, Piceno YM, DeSantis TZ, Pahl M, Andersen GL, Vaziri ND. Expansion of urease-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of

- short-chain fatty acid- producing intestinal microbiota in ESRD. *Am. J. Nephrol.* 2014; 39(3):230-7. doi:10.1159/000360010. Epub 2014 Mar 8.
25. *Morgan XC, Huttenhower C.* Meta «omic» analitic techniques for studying the intestinal microbiome. *Gastroenterol.* 2014;146(6):1437–48.
 26. *Xu J, Ma B, Su X, Huang Sh, Xu X, Zhou X, et al.* Emerging Trends for Microbiome Analysis: from Single - Cell Functional Imaging to Microbiome Big Data. *Engineering.* 2017;3(1):66-70. <https://doi.org/10.1016/J.Engl.2017.01.020>.
 27. *Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Esteras R, Perez-Gomez MV, Gracia- Iquacel C, Fernandez-Fernandez B, et al.* Impact of Altered Intestinal Microbiota on Chronic Kidney Disease Progression. *Toxins (Basel).* 2018; 10(7):300. doi:10.3390/toxins10070300.
 28. *Sivkov FV, Sinjuhin VN, Arzumanov SV, Stecjuk EA, Korobova TA.* Uremicheskie toksiny v krovi bol'nyh s terminal'noj stadij pochechnoj nedostatochnosti pri disbioze kishechnika. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija.* 2014;2:94-7. [In Russian].
 29. *Dorofeev AJe, Rudenko NN, Derkach IA, Chechula JuV.* Zabolevanija kishechnika i pochki. *Gastrojenterologija.* 2015;3(57):101-5. [In Russian].
 30. *Nallu A, Sharma S, Ramezani A, Muralidharan J, Raj D.* Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Transl Res.* 2017 Jan; 179:24-37. doi: 10.1016/ trsl.2016.04.007.
 31. *Ramezani A, Massy ZA, Meijers B, Evenepoel P, Vanholder R, Rai DS.* Role of Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target. *Am. J. Kidney Dis.* 2016 Mar;67(3):483-98. doi:10.1053/j.ajkd.2015.09.027.
 32. *Macferson AJ, Uhr T.* Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science.* 2004; 303:1662-5. doi:10.1126/science.1091334.
 33. *Smith M, Kelly C, Alm E.* How to regulate faecal transplants. *Nature.* 2014;606:290–1.
 34. *Felizardo RJF, Watanabe IKM, Dardi P, Camara NOS.* The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney disease: The role of short – chain fatty acids. *Pharmacol. Res.* 2019 Mar;141:366-77. doi:10.1016/j.phrs.2019.01.019.
 35. *Lau WL, Savoi J, Nakata MB, Vasiri ND.* Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clin. Sci (Lond).* 2018 Mar 9;132(5):509-22. doi:10.1042/CS20171107.
 36. *Ghajarzadeh-Wurznier A, Berney M, Teta D, Genton L, Pruijm M.* Gut microbiota and kidney diseases: dangerous liaisons ? *Rev. Med. Suisse.* 2018;14(595):422-5.
 37. *Ermolenko VM, Mihajlova NA, Batjerdjenje S.* Uremicheskij sindrom i uremicheskie toksiny. *Nefrologija i dializ.* 2008;10(3-4):182-8. [In Russian].
 38. *Marzocco S, Faceli G, Di Micco L, Autore G, Adesso S, Dal Piaz F et al.* Supplementation of Short-Chain Fatty Acid, Sodium Propionate, in Patients on Maintenance Hemodialysis: Beneficial Effects on Inflammatory Parameters and Gut-Derived Uremic Toxins, A Pilot Study (PLAN Study). *J. Clin. Med.* 2018 Sep 30; 7(10):pii: E315. doi:10.3390/jcm7100315.
 39. *Borges NA, Carmo FL, Stocler – Pinto MB, de Brito JS, Dolenga CJ, et al.* Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double – blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *J. Ren. Nutr.* 2018 Jan;28(1):28-36. doi:10.1053/jrn.2017.06.010.
 40. *Felizardo RJ, Castoldi A, Andrade-Oliveira V, Camara NOS.* The microbiota and chronic kidney diseases: a double-edged sword. *Clin. Transl. Immunology.* 2016 Jun10;5(6):e86. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.36>.
 41. *Maheshwari V, Thijssen St, Tao X, Fuertinger DH, Kappel F, Kotanko P.* In silico comparison of protein-bound uremic toxin removal by hemodialysis, hemodiafiltration, membrane adsorption, and binding competition. *Sci Rep.* 2019;9:909. doi:10.1038/s41598-018-37195.
 42. *Jourde – Chiehe N, Dou L, Cerini C, Dignat George F, Vanholder R, Brunet P.* Protein-bound toxins – update 2009. *Semin. Dial.* 2009;22:334-9.
 43. *Madero M, Cano KB, Campos I, Tao X, Maheshwari V, Broun J, et al.* Removal of Protein-Bound Uremic Toxins during Hemodialysis Using a Binding Competitor. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019 Mar.7; 14(3):394-402. doi:10.2215/CIN.05240418.
 44. *Vitetta L, Gobe G.* Uremia and chronic kidney disease: The role of the gut microflora and therapies with pro-and prebiotics. *Mol. Nutr. fud Res.* 2013;57: 824-32.
 45. *Vaziri ND, Suematsu Y, Shimomura A, Vasiri ND.* Uremic toxins and gut microbiome. *Nihon Jinzo Gakkai Sh.* 2017;59(4):535-44.
 46. *Vaziri ND, Liu SM, Lau WL, Khazaeli M, Nazertehrani S, Farzaneh SH et al.* High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PLoS One.* 2014 Dec9; 9(12):e114881. doi:10.1371/journal.pone.0114881.
 47. *Warren FJ, Fukuma NM, Mikkelsen D, Flanagan BM, Williams BA, Lisle AT, et al.* Food Starch Structure Impacts Gut Microbiome Composition. *mSphere.* 2018 May16;3(3):pii.e00086-18. doi:10.1128/mSphere.00086-18.

48. Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D, Taur Y, Jeng RR, Toussaint NC, et al. Gut microota and tacrolimus dosing in kidney transplantation. PLoS. 2005 Mar 27;10(3):e0122399. doi: 10.1371/journal.pone.0122399.
49. Dudar I, Shymova A, Shifris I, Malasaev M. Factors associated with nutritional status in peritoneal dialysis patients. Ukr. J. Nephrol. Dial. 2018; 4(60):19-27. doi:10.31450/ukrjnd.4(60).2018.03.
50. Naeeni A, Poostiyan N, Teimouri Z, Mortasavi M, Soqhrati M, Poostiyan E. Assessment of Severety of Malnutrition in Peritoneal Dialysis Patients via Malnutrition. Adv. Biomed. Res. 2017; July 6:128. doi:10.4103/abr.abr 554-13.
51. Yang T, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. The gut microbiota and the brain-gut – kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. Nat. Rev. Nephrol. 2018 Jul;14(7):442-56. doi:10.1038/s41581-018-0018-2.
52. Ajtbaev KF, Murkamilov IT, Kaliev RR. Hronicheskaja bolezni' pochek: patofiziologicheskaja rol' disbioza kishechnika i renoprotektivnaja jeffektivnost' vmeshatel'stv po ego moduljacii. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2016; 22(3):157-62. doi: 10.18821/0869-2106-2016-22-3-157-162. [In Russian].