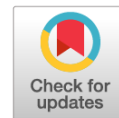


УДК 616.61-036.12:612.336.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma624008>

Научная статья



Изменения состава кишечной микробиоты и содержания уремических токсинов микробного происхождения у больных, находящихся на программном гемодиализе

М.О. Пятченков¹, Е.В. Щербаков¹, А.Е. Трандина¹, Р.И. Глушаков¹, К.А. Леонов², В.И. Казей²¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;² Экзактэ Лабс, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Последние данные свидетельствуют о значительной роли кишечной микробиоты в патогенезе хронической болезни почек, особенно в ее терминальной стадии. Между тем мало что известно об особенностях кишечного дисбактериоза у лиц, находящихся на программном гемодиализе. Анализируются характер изменений кишечной микробиоты и содержание в крови уремических токсинов микробного происхождения у больных, страдающих терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. В исследование включено 80 пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом, и 20 сопоставимых по полу, возрасту, индексу массы тела и статусу курения лиц без нарушения функции почек. Состояние микробиоценоза толстой кишки исследовали с помощью полимеразной цепной реакции, используя коммерческий набор «Колонофлор 16 (премиум)» производства «Альфалаб» (Россия). Определение уровня триметиламина и его метаболита триметиламин-N-оксида в сыворотке крови проводили путем жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии. Концентрацию индоксил сульфата и п-крезил сульфата оценивали способом иммуноферментного анализа по инструкции коммерческого набора. У пациентов, находящихся на программном гемодиализе, повышенная колонизация энтерококков, сочеталась с редукцией лакто- и бифидофлоры, кишечной палочки, руминококков, бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia inulinivorans*, *Blautia spp.*), а также микроорганизмов, участвующих в поддержании целостности кишечного барьера (*Bacteroides thetaomicron*, *Akkermansia muciniphila*). Кроме того, в этой группе нередко обнаруживались повышенные титры представителей условно-патогенной и даже патогенной флоры. Кишечный дисбактериоз у больных, находящихся на программном гемодиализе, сопровождался значительным повышением концентрации в крови уремических токсинов. По сравнению с лицами с нормальной функцией почек уровень триметиламина у больных, находящихся на программном гемодиализе, был повышен в 22 раза, триметиламин-N-оксида — в 23 раза, индоксил сульфата — в 21 раз, п-крезил сульфата — в 5 раз. Таким образом, у лиц, получающих лечение гемодиализом, наблюдаются выраженные патологические изменения микробиоценоза кишечника, сопровождающиеся значительным повышением сывороточного уровня уремических токсинов микробного происхождения.

Ключевые слова: кишечная микробиота; кишечный дисбактериоз; кишечный барьер; микробиоценоз; уремические токсины; хроническая болезнь почек; тубулоинтерстициальный нефрит; программный гемодиализ.

Как цитировать

Пятченков М.О., Щербаков Е.В., Трандина А.Е., Глушаков Р.И., Леонов К.А., Казей В.И. Изменения состава кишечной микробиоты и содержания уре-мических токсинов микробного происхождения у больных, находящихся на программном гемодиализе // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 26, № 1. С. 51–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma624008>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma624008>

Research article

Changes in the composition of the gut microbiota and content of microbial-derived uremic toxins in patients undergoing hemodialysis

M.O. Pyatchenkov¹, E.V. Shcherbakov¹, A.E. Trandina¹, R.I. Glushakov¹, K.A. Leonov², V.I. Kazey²

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Exacte Labs, Moscow, Russia

ABSTRACT

Recent data highlight a significant role of the gut microbiota in the pathogenesis of chronic kidney disease, particularly in its terminal stage. However, little is known about the features of intestinal dysbiosis in people undergoing programmed hemodialysis. Changes in the intestinal microbiota and blood levels of uremic toxins of microbial origin in patients with terminal renal insufficiency receiving hemodialysis were analyzed. This cross-sectional study included 80 patients receiving hemodialysis and 20 individuals with normal kidney function. The state of the microbiocenosis of the colon was studied using a polymerase chain reaction with a commercial set Colonoflor 16 (premium) manufactured by Alfalab (Russia). Serum levels of trimethylamine and its metabolite trimethylamine-N-oxide were determined by liquid chromatography/mass spectrometry. The concentrations of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate were evaluated by enzyme immunoassay according to the instructions of a commercial kit. In patients undergoing programmed hemodialysis, increased colonization of enterococci was combined with the reduction of lacto and bifidophlora, *E. coli*, ruminococci, bacteria producing short-chain fatty acids (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia inulinivorans*, and *Blautia spp.*) and microorganisms involved in maintaining the integrity of the intestinal barrier (*Bacteroides thetaomicron* and *Akkermansia muciniphila*). In addition, high titer levels of representatives of opportunistic and even pathogenic flora were often found in this group. Intestinal dysbiosis in patients undergoing programmed hemodialysis was accompanied by a significant increase in the concentration of uremic toxins in the blood. Compared with individuals with normal renal function, the trimethylamine level in patients undergoing programmed hemodialysis was increased 22 times; trimethylamine-N-oxide, 23 times; indoxyl sulfate, 21 times; and p-cresyl sulfate, 5 times. Thus, patients receiving hemodialysis exhibited pronounced pathological changes in intestinal microbiocenosis, accompanied by a significant increase in serum levels of uremic toxins of microbial origin.

Keywords: intestinal microbiota; intestinal dysbiosis; the intestinal barrier; microbiocenosis; uremic toxins; chronic kidney disease; tubulointerstitial nephritis; programmatic hemodialysis.

To cite this article

Pyatchenkov MO, Shcherbakov EV, Trandina AE, Glushakov RI, Leonov KA, Kazey VI. Changes in the composition of the gut microbiota and content of microbial-derived uremic toxins in patients undergoing hemodialysis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2024;26(1):51–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma624008>

Received: 29.01.2024

Accepted: 28.02.2024

Published: 30.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma624008>

研究文章

方案血液透析患者肠道微生物群组成和微生物源尿毒症毒素含量的变化

M.O. Pyatchenkov¹, E.V. Shcherbakov¹, A.E. Trandina¹, R.I. Glushakov¹, K.A. Leonov², V.I. Kazey²¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;² Exacte Labs, Moscow, Russia

摘要

最近的证据表明，肠道微生物群在慢性肾脏病的发病机制中起着重要作用，尤其是在其晚期阶段。然而，人们对血液透析患者肠道菌群失调的特殊性知之甚少。该研究分析了接受血液透析治疗的终末期肾衰竭患者肠道微生物群变化的特征以及血液中微生物源尿毒症毒素的含量。研究对象包括 80 名接受血液透析方案治疗的患者和 20 名在性别、年龄、体重指数和吸烟状况方面无肾功能障碍的可比人员。使用 AlphaLab（俄罗斯）公司生产的商业试剂盒“Colonoflor 16（高级）”，通过聚合酶链式反应对结肠微生物增生状况进行了研究。血清中三甲胺及其代谢物三甲胺-N-氧化物的含量是通过液相色谱法/质谱法进行测定。采用商用试剂盒指令的酶联免疫吸附法评估硫酸吡啶基和硫酸对甲苯基的浓度。在血液透析患者中，肠球菌定植率增加的同时，乳酸菌和双歧杆菌、大肠埃希氏菌、反刍球菌和产生短链脂肪酸的细菌（*Faecalibacterium prausnitzii*、*Eubacterium rectale*、*Roseburia inulinivorans*、*Blautia* spp.）减少，并且，还观察到参与维持肠道屏障完整性的微生物（*Bacteroides thetaomicron*、*Akkermansia muciniphila*）减少。此外，在这组患者中，还经常发现机会性甚至是致病性菌群代表的滴度增加。方案血液透析患者肠道菌群失调的同时，血液中的尿毒症毒素浓度也显著增加。与肾功能正常的人相比，方案血液透析患者的三甲胺水平升高了22倍，三甲胺-N-氧化物升高了23倍，硫酸吡啶酯升高了21倍，硫酸对甲酚酯升高了5倍。因此，在接受血液透析治疗的人中，肠道微生物生态会发生明显的病理变化，同时血清中微生物源尿毒症毒素的水平也会显著升高。

关键词：肠道微生物群；肠道菌群失调；肠道屏障；微生物群落；尿毒症毒素；慢性肾脏病；肾小管间质性肾炎；方案血液透析。

To cite this article

Pyatchenkov MO, Shcherbakov EV, Trandina AE, Glushakov RI, Leonov KA, Kazey VI. 方案血液透析患者肠道微生物群组成和微生物源尿毒症毒素含量的变化. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2024;26(1):51–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma624008>

收到: 29.01.2024

接受: 28.02.2024

发布日期: 30.03.2024



ВВЕДЕНИЕ

Интерес к дисбактериозу кишечника и его потенциальной роли в развитии и прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) существенно возрос за последнее десятилетие [1, 2]. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показали, что для ХБП характерны специфические качественные и количественные изменения микрофлоры кишечника, сопровождающиеся усиленной генерацией и накоплением уремических токсинов, таких как *p*-крезил сульфат (ПКС), индоксил сульфат (ИС) и триметиламин-N-оксид (ТМАО) [3, 4]. Содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые являются источником энергии для энтероцитов, поддерживают целостность кишечного барьера, а также обладают противовоспалительным и антиканцерогенным действием, у этих пациентов, напротив, снижается [5]. Характер изменений микробного сообщества кишечника может значительно варьировать в зависимости от этиологической причины почечной недостаточности и степени нарушения функции почек. Наиболее выраженные изменения наблюдаются у лиц, находящихся в терминальной стадии ХБП, получающих лечение гемодиализом [6].

Индукцированные уреимией нарушения целостности эпителиального барьера стенки кишечника облегчают системную транслокацию иммуногенных продуктов бактериального происхождения, что, в свою очередь, способствует развитию хронического субклинического воспаления, прогрессированию ХБП и связанных с ней кардиоваскулярных, метаболических и других осложнений [7]. Это позволяет рассматривать кишечный дисбактериоз в качестве самостоятельного фактора риска неблагоприятных исходов у лиц, страдающих тяжелым нарушением функции почек.

Между тем исследований относительного состава и численности кишечных бактерий, а также их потенциальной связи с уровнями уремических токсинов в крови недостаточно. Накопленные к настоящему времени данные об особенностях кишечного дисбактериоза при ХБП характеризуются высокой гетерогенностью [8]. Проведение подобных исследований в нашей стране также существенно ограничено высокой стоимостью и низкой доступностью современных высокоинформативных метагеномных и протеомных методик изучения кишечной микробиоты [9].

Цель исследования — изучить особенности изменений состава кишечной микробиоты, а также содержание уремических токсинов микробного происхождения в российской когорте больных, находящихся на программном гемодиализе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 80 больных (40 мужчин и 40 женщин, медиана возраста 62,5 (51,3–69,8) лет),

получающих лечение программным гемодиализом в течение 52 (21,5–120) мес. Медиана коэффициента очищения по мочеvine составила 1,46 (1,39–1,57). Патология, приведшая к терминальной почечной недостаточности (ТПН) у лиц основной группы (ОГ), распределилась следующим образом: сахарный диабет 2-го типа — 27 (33,7 %), хронический гломерулонефрит — 23 (28,8 %), тубулоинтерстициальные нефриты — 4 (5 %), поликистозная болезнь почек — 8 (10 %), сахарный диабет 1-го типа — 3 (3,8 %), другие заболевания — 15 (18,7 %). Все обследованные пациенты преимущественно проживали на территории северо-западного региона и не придерживались каких-либо специфических диет, за исключением рекомендованного для тяжелой почечной недостаточности ограничения приема жидкости и продуктов с высоким содержанием калия и фосфора.

Контрольная группа (КГ) была представлена 20 относительно здоровыми лицами (10 мужчинами и 10 женщинами, медиана возраста 55 (49,3–66,8) лет) без нарушения функции почек. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и статусу курения.

Критерии исключения: острые воспалительные и некомпенсированные хронические заболевания; вирусные гепатиты; энтеропатии (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия и другие); прием антибактериальных, слабительных препаратов, пре- и пробиотиков, операции на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в предшествующие исследованию 12 мес.

Оценку состояния микробиоценоза толстой кишки проводили в образцах кала массой 1 г. Экстракция дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) осуществлялась из бактериальной фракции фекалий набором «ДНК-сорбБ» производства «Некст-Био» (Россия), амплификация — способом RT-PCR коммерческим набором «Колонифлор 16 Премиум» производства «Альфалаб» (Россия) с помощью детектирующего амплификатора «ДТ-прайм» производства «ДНК-Технология» (Россия). Для интерпретации результатов использовалось программное обеспечение производителя.

Сравнительный анализ состава кишечной микробиоты выполнялся по качественным (частота отклонения от референтных значений) и количественным критериям (величина изменения признака). В последнем случае для статистического анализа учитывалась степень, в которой был изменен исследуемый показатель (например, если содержание *Escherichia coli* составило 3×10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл, то для анализа учитывали 5). Сравнение общего содержания микроорганизмов между группами проводилось без учета случаев, в которых не удавалось определить их точное количество (в основном по причине снижения численности бактерий ниже порога чувствительности методики).

Определение уровня триметиламина (ТМА) и его метаболита ТМАО в сыворотке крови выполняли путем жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии

с использованием системы Shimadzu-8060 в сочетании с жидкостным хроматографом «Shimadzu LC-30AD» фирмы «Shimadzu» (Япония).

Сывороточную концентрацию ПКС и ИС определяли способом иммуноферментного анализа по инструкции коммерческого набора «Cloud-Clone Corp.» (Соединенные Штаты Америки — США) на планшетном анализаторе «Victor X5» фирмы «PerkinElmer, Inc.» (США).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics 26. Ввиду небольшого количества наблюдений в КГ численные величины всех параметров представлены в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (*Q25–Q75*). Качественные признаки представлены как абсолютное количество и доля от общего числа (в %). Сравнение групп по количественным показателям выполнялось с помощью критерия Манна — Уитни. Для сравнения качественных переменных использовали критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 262 от 26.04.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ состава кишечной микробиоты в обеих группах выявил следующие особенности ее изменений (табл. 1, 2). Так, у 5 (6,3 %) гемодиализных больных обнаружено повышение общей численности кишечных бактерий, у 2 (2,5 %) — выраженное снижение количества микробных клеток. При этом каких-либо отклонений данного показателя в КГ не наблюдалось. Значимых различий по общему числу тотальных бактерий между группами не установлено. Клинически значимое снижение *Lactobacillus spp.* обнаружено у 35 (43,8 %), *Bifidobacterium spp.* — у 24 (30 %), сочетанное нарушение — у 19 (23,8 %) гемодиализных больных. В КГ аналогичные отклонения были выявлены только в 1 (5 %) случае. Это отразилось на заметно сниженном абсолютном числе кишечных бифидобактерий и лактобацилл у больных ОГ.

Для гемодиализных больных характерно уменьшение общей популяции *Escherichia coli*, причем у 8 (10 %) пациентов ее содержание в фекальных образцах было $< 10^5$ КОЕ/мл. При этом энтеропатогенные штаммы кишечной палочки были обнаружены у 6 (7,5 %) больных,

Таблица 1. Общая численность некоторых представителей кишечной микробиоты у пациентов обеих групп
Table 1. Total number of representatives of the intestinal microbiota in both groups

Показатель	Норма	ОГ	КГ	<i>p</i>
Общая бактериальная масса	$10^{11}-10^{13}$	11 (10–12)	10,5 (10–11)	= 0,073
<i>Lactobacillus spp.</i>	10^7-10^8	6 (5–7)	8 (7–8)	< 0,001
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10^9-10^{10}	8 (7–9)	9 (8–10)	= 0,014
<i>Escherichia coli</i>	10^6-10^8	6 (5–6)	7 (6–8)	< 0,001
<i>Bacteroides spp.</i>	10^9-10^{12}	10 (10–11)	10 (9–11)	= 0,213
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	10^8-10^{11}	7 (9–10)	10 (9–10,75)	= 0,046
<i>Eubacterium rectale</i>	10^8-10^{11}	6 (5–8)	10 (9–11)	< 0,001
<i>Roseburia inulinivorans</i>	10^8-10^{10}	7 (6–9)	9 (8,25–10)	< 0,001
<i>Bacteroides thetaomicronn</i>	–†	7,5 (7–9)	10 (9–10,75)	< 0,001
<i>Akkermansia muciniphila</i>	$\leq 10^{11}$	8 (6,25–10)	10 (9–10)	< 0,001
<i>Enterococcus spp.</i>	$\leq 10^8$	7 (6–9)	6,5 (5,75–7,25)	= 0,037 [§]
<i>Blautia spp.</i>	10^8-10^{11}	8 (7–9)	8 (7–9)	= 0,536 [¥]
<i>Prevotella spp.</i>	$\leq 10^{11}$	7 (6–9)	9 (8–10)	= 0,005
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	$\leq 10^{10}$	7,5 (6–9)	9 (7,25–10)	= 0,036
<i>Ruminococcus spp.</i>	$\leq 10^{11}$	7 (6–8)	9 (8–10)	= 0,001 [€]
Отношение <i>Bacteroides spp.</i> и <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (<i>Bfr/Fprau</i>)	0,01–100	9,95 (3,63–54,25)	4,25 (2,54–9,5)	= 0,011

Примечание: † — допустимо любое количество; § — значение рассчитано для 54 пациентов ОГ и 10 лиц КГ, у которых определено точное содержание *Enterococcus spp.*; ¥ — значение рассчитано для 44 пациентов ОГ и 18 лиц КГ, у которых определено точное содержание *Blautia spp.*; € — значение рассчитано для 54 пациентов ОГ и 17 лиц КГ, у которых определено точное содержание *Ruminococcus spp.*

Note: † — any amount is acceptable; § — value calculated for 54 patients in the study group and 10 in the control group wherein the exact content of *Enterococcus spp.* was determined; ¥ — value calculated for 44 patients in the study group and 18 in the control group wherein the exact content of *Blautia spp.* was determined; € — value calculated for 54 patients in the study group and 17 in the control group wherein the exact content of *Ruminococcus spp.* was determined.

страдающих ТПН, из которых в 4 (5 %) случаях ее титр превышал клинически значимый порог 10^4 КОЕ/мл. Число больных, страдающих ТПН, у которых был повышен титр *Bacteroides spp.* (15 %), был несколько выше, чем среди относительно здоровых добровольцев (5 %). В то же время между группами отсутствовали значимые различия по общему содержанию бактероидов.

В ОГ обнаружено значительное снижение общей численности микроорганизмов — продуцентов бутирата

и других КЦЖК: *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* и *Roseburia inulinivorans*. Относительно нормальных значений содержание *Faecalibacterium prausnitzii* было снижено у 18 (22,5 %), *Eubacterium rectale* — у 30 (37,5 %), *Roseburia inulinivorans* — у 21 (26,3 %) гемодиализных больных. У пациентов, получающих лечение гемодиализом, отмечены более высокие значения соотношения *Bacteroides spp./Faecalibacterium prausnitzii*: 9,95 (3,63–54,24) против 4,25 (2,54–9,5), $p = 0,011$.

Таблица 2. Частота встречаемости клинически значимых изменений состава кишечной микробиоты у пациентов обеих групп, абс. (%)
Table 2. Frequency of occurrence of clinically significant changes in the composition of the intestinal microbiota in both groups, abs. (%)

Показатель	ОГ	КГ	p
Общая бактериальная масса $> 10^{13}$	5 (6,3)	0	= 0,58
Общая бактериальная масса $< 10^{11}$	2 (2,5)	0	= 1,0
<i>Lactobacillus spp.</i> $< 10^6$	35 (43,8)	1 (5)	= 0,001
<i>Bifidobacterium spp.</i> $< 10^8$	24 (30)	1 (5)	= 0,021
<i>Escherichia coli</i> $< 10^5$	8 (10)	0	= 0,352
<i>Bacteroides spp.</i> $> 10^{12}$	12 (15)	1 (5)	= 0,456
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> $< 10^7$	18 (22,5)	0	= 0,02
<i>Eubacterium rectale</i> $< 10^6$	30 (37,5)	2 (10)	= 0,018
<i>Roseburia inulinivorans</i> $< 10^8$	21 (26,3)	3 (15)	= 0,387
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i> $> 10^4$	4 (5)	0	= 0,581
<i>Enterococcus spp.</i> $> 10^8$	15 (18,8)	1 (5)	= 0,183
<i>Klebsiella pneumoniae</i> $> 10^4$	6 (7,5)	0	= 0,597
<i>Klebsiella oxytoca</i> $> 10^4$	1 (1,3)	0	= 1,0
<i>Candida spp.</i> $> 10^4$	2 (2,5)	0	= 1,0
<i>Staphylococcus aureus</i> $> 10^4$	1 (1,3)	0	= 1,0
<i>Acinetobacter spp.</i> $> 10^6$	2 (2,5)	0	= 1,0
<i>Clostridium difficile</i>	4 (5)	0	= 0,581
<i>Clostridium perfringens</i>	4 (5)	0	= 0,581
<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i> $> 10^4$	2 (2,5)	0	= 1,0
<i>Citrobacter spp.</i> $> 10^4$	3 (3,8)	0	= 1,0
<i>Enterobacter spp.</i> $> 10^4$	6 (7,5)	0	= 0,597
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	11 (13,8)	2 (10)	= 1,0
<i>Streptococcus spp.</i> $> 10^8$	0	0	–
<i>Parvimonas micra</i> $> 10^4$	4 (5)	1 (5)	= 1,0
<i>Blautia spp.</i> $< 10^7$	46 (57,5)	2 (10)	< 0,001
<i>Methanobrevibacter smithii</i> $< 10^5$	19 (23,8)	3 (15)	= 0,551
<i>Methanobrevibacter smithii</i> $> 10^{10}$	7 (8,8)	0	= 0,339
<i>Methanosphaera stadmanae</i> $> 10^6$	18 (22,5)	0	= 0,02
<i>Ruminococcus spp.</i> $< 10^5$	26 (32,5)	3 (15)	= 0,17
<i>Salmonella spp.</i>	0	0	–
<i>Shigella spp.</i>	0	0	–
Отношение <i>Bacteroides spp.</i> и <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (<i>Bfr/Fprau</i>) > 100	13 (16,3)	0	= 0,065

Повышение данного показателя может говорить о наличии анаэробного дисбаланса в кишечной микрофлоре, причем значения выше 100 считаются признаком клинически значимых расстройств. Подобные отклонения были обнаружены у 13 (16,3 %) больных ОГ.

Для больных, находящихся на гемодиализе, характерно выраженное снижение численности *Bacteroides thetaomicron*, обладающей противовоспалительными свойствами и способствующей усилению барьерной функции слизистой оболочки кишечника, а также *Akkermansia muciniphila*, которая разлагает муцин с образованием полезных продуктов, таких как КЦЖК. Эти метаболиты регулируют численность других полезных видов бактерий, а кроме того участвуют в иммунной модуляции стенки кишечника. Профиль кишечной микробиоты гемодиализных больных отличался повышенной колонизацией энтерококков. Их избыточное ($> 10^8$ КОЕ/мл) содержание выявлено у 15 (18,8 %) пациентов ОГ и только у 1 (5 %) больного КГ. У этой категории больных также отмечалось преобладание *Enterococcus spp.* над *Escherichia coli*, что считается признаком дисбактериоза и нередко может иметь патологические последствия.

В фекальных образцах больных, находящихся на гемодиализе, были обнаружены представители условно-патогенной флоры, причем в ряде случаев в клинически значимых титрах. Так, *Fusobacterium nucleatum* была выявлена у 11 (13,8 %), *Klebsiella pneumoniae* — у 6 (7,5 %), *Enterobacter spp.* — у 6 (7,5 %), *Clostridium perfringens* — у 4 (5 %), *Clostridium difficile* — у 4 (5 %), *Citrobacter spp.* — у 3 (3,8 %), *Candida spp.* — у 2 (2,5 %), *Proteus vulgaris/mirabilis* — у 2 (2,5 %), *Klebsiella oxytoca* — у 1 (1,3 %), *Staphylococcus aureus* — у 1 (1,3 %), *Acinetobacter spp.* — у 2 (2,5 %) пациентов ОГ, чего практически не наблюдалось среди условно здорового контингента КГ.

У 45 (56,3 %) гемодиализных больных и у 5 (25 %) представителей КГ в образцах кала были выявлены микроорганизмы группы *Streptococcus spp.*, однако ни в одном из случаев их титр не превышал клинически значимый порог 10^8 КОЕ/мл. Частота обнаружения в фекальных образцах *Parvimonas micra* в клинически значимых титрах в обеих группах составила 5 %. Выявление этой облигатной анаэробной бактерии в количестве, превышающем 10^4 КОЕ/мл, рассматривается как один из ранних маркеров канцерогенеза толстого кишечника. Больше чем

у половины больных ОГ (57,5 %) отмечалось пониженное количество *Blautia spp.* — резидентной анаэробной бактерии, синтезирующей ацетат и оказывающей защитное действие при внедрении патогенов. Число аналогичных случаев в КГ составило 2 (10 %).

Характерный для большинства диализных больных пищевой рацион со сниженным потреблением продуктов растительного происхождения (особенно клетчатки) мог стать причиной значительного снижения у них *Prevotella spp.* Более низкие титры бактерий этого рода также могут быть ассоциированы с атрофическим гастритом и раком желудка. На фоне снижения в ОГ общего количества *Methanobrevibacter smithii*, содержание этого метанообразующего анаэробного микроорганизма у гемодиализных больных имело разнонаправленный характер. Так, у 7 (8,8 %) пациентов, страдающих ТПН, *M. smithii* была обнаружена в титре, превышающем 10^{10} КОЕ/мл, что ранее отмечено у лиц, страдающих ожирением. В то же время у 23 (28,8 %) больных наблюдалось уменьшение численности *M. smithii* $< 10^5$ КОЕ/мл, что может способствовать активации процессов брожения и гниения в кишечнике. У 18 (22,5 %) больных ТПН обнаружено повышение титра другого представителя домена археев *Methanosphaera stadtmanae*. Подобных отклонений в КГ не отмечено. Считается, что *M. stadtmanae* может стимулировать запуск реакций местного иммунитета и синтез провоспалительных цитокинов, способствуя таким образом развитию воспаления.

У 32,5 % больных ОГ обнаружено снижение *Ruminococcus spp.* против 15 % в КГ. Даже без учета показателей лиц, у которых их титр был менее 10^5 КОЕ/мл, общее содержание руминококков у больных, находящихся на гемодиализе, было значительно меньше, чем в КГ. Данные изменения могут быть следствием дефицита пищевых белков, незаменимых аминокислот и микроэлементов. Необходимо отметить, что некоторые бактерии этого рода (*R. torques*) являются продуцентами бутирата. Представителей патогенных штаммов *Salmonella spp.* и *Shigella spp.* в обеих группах не обнаружено.

Изменения в составе кишечной микробиоты у больных, находящихся на гемодиализе, сопровождались значительным повышением концентрации в крови уремических токсинов микробного происхождения. Так, по сравнению с лицами с нормальной функцией почек уровень ТМА у больных, находящихся на гемодиализе, был повышен

Таблица 3. Сывороточный уровень уремических токсинов микробного происхождения у пациентов обеих групп

Table 3. Serum levels of uremic toxins of microbial origin in both groups

Уремический токсин	ОГ	КГ	<i>p</i> <
Триметиламин, нг/мл	153,8 (95,7–283,1)	7,1 (4,3–13,1)	0,001
Триметиламин-N-оксид, нг/мл	5223,3 (3389,3–9445,7)	227,1 (140,4–34)	0,001
Индоксил сульфат, мкмоль/л	2,1 (1,4–3)	0,1 (0–0,3)	0,001
П-крезил сульфат, нг/мл	33,6 (19,1–50,6)	6,4 (4,0–9,2)	0,001

в 22 раза, ТМАО — в 23 раза, ИС — в 21 раз, ПКС — в 5 раз (табл. 3).

Таким образом, впервые в российской популяции гемодиализных больных подробно изучены особенности изменений микробиоценоза кишечника, включая не только состав кишечной микробиоты, но и содержание в крови уремических токсинов микробного происхождения, таких как ТМА, ТМАО, ИС, ПКС. Установлено, что на фоне неизмененного общего числа микробных клеток у больных, страдающих ТПН, отмечаются разнонаправленные изменения в содержании облигатных представителей микрофлоры кишечника с признаками анаэробного дисбаланса: повышенная колонизация энтерококков сочеталась со снижением численности кишечной палочки, руминококков и различных видов бактерий, продуцирующих КЦЖК. Кроме того, у больных, находящихся на гемодиализе, нередко обнаруживались повышенные титры представителей условно-патогенной и даже патогенной флоры, а также измененное число микроорганизмов, ассоциированных с системными метаболическими расстройствами, воспалением и канцерогенезом ЖКТ. Те или иные варианты дисбактериоза кишечника были диагностированы у 100 % обследованных лиц, находящихся на гемодиализе.

Полученные нами данные в целом согласуются с результатами ранее проведенных исследований, которые показали, что в образцах стула гемодиализных больных определяется значительно меньшее количество бактерий из семейств *Lactobacillaceae* и *Prevotellaceae* и в 100 раз более высокое содержание энтеробактерий и энтерококков, чем у сопоставимых по возрасту, полу и этнической принадлежности здоровых добровольцев [10]. У лиц с поздними стадиями ХБП также наблюдается увеличение количества *Eggerthella lenta* из рода *Actinobacteria*, *Fusobacterium nucleatum* из рода *Fusobacteriota* и *Alistipes shahii* из рода *Bacteroidetes* [11]. Согласно данным J. Zhao, X. Ning, B. Liu et al. [12], для пациентов, страдающих ТПН, характерно повышенное содержание бактерий типа *Proteobacteria* и родов *Streptococcus* и *Fusobacterium* при более низком содержании *Prevotella*, *Coprococcus*, *Megamonas* и *Faecalibacterium*.

Кишечная бактерия *Akkermansia* из рода *Verrucomicrobia* играет ключевую роль в поддержании барьерной функции кишечника, густоты слизи и участвует в утилизации сероводорода. Она поддерживает рост бактерий, продуцирующих КЦЖК, обеспечивая их углеродом, азотом и энергией, образующимися в результате разложения слизи [13]. Исследования фекальных микробных сообществ показали, что обилие пробиотических бактерий *Akkermansia* у пациентов, страдающих ХБП, было снижено по сравнению со здоровой КГ [14].

Результаты сразу нескольких исследований продемонстрировали снижение уровня *Roseburia* на поздних стадиях ХБП, включая больных, находящихся на гемодиализе [6]. *Roseburia* является одними из основных

продуцентов масляной кислоты (бутиратов) в толстой кишке. Ее содержание также снижается при различных воспалительных и метаболических заболеваниях [15].

Q. Hu, K. Wu, W. Pan et al. [16] продемонстрировали, что на уровне родов преобладание *Ruminococcus* обладало хорошей способностью различать пациентов с ранней стадией ХБП и здоровую контрольную группу. У больных, страдающих болезнью Крона, *Ruminococcus gnavus* способствует развитию воспаления стенки кишки, продуцируя воспалительные полисахариды, такие как глюкорамнан, которые индуцируют секрецию дендритными клетками воспалительного цитокина фактора некроза опухоли альфа [17]. В противоположность этим данным нами было установлено, что содержание *Ruminococcus spp.* у больных, находящихся на программном гемодиализе, было значительно меньше, чем в КГ. Возможным объяснением данных противоречий могут служить особенности используемой нами методики оценки состава кишечной микробиоты, которая позволяет определять общее количество всех руминококков, а не отдельных представителей этого рода, как известно, обладающих антагонистическими свойствами.

Данные об особенностях кишечного дисбактериоза в российской популяции больных, находящихся на программном гемодиализе, крайне ограничены. В доступной литературе нами найдена только одна работа, в которой И.В. Белова, А.Е. Хрулев, А.Г. Точилина и др. [18] с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии установили, что дисбиотические изменения микробиоценоза кишечника 62 пациентов на поддерживающем гемодиализе характеризовались полным отсутствием или угнетением лакто- и бифидофлоры с более высокой численностью и видовым разнообразием *Bacteroides*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Eggerthella* и некоторых других микроорганизмов.

Кишечный дисбактериоз у обследованных нами гемодиализных больных сопровождался значительным повышением сывороточного уровня ИС, ПКС и ТМА (ТМАО). Накопление этих соединений в организме происходит как вследствие снижения их почечной экскреции, так и при участии дисбиотической микрофлоры кишечника [3]. В подтверждение этому J. Wong, Y.M. Piceno, T.Z. DeSantis et al. [5] показали, что среди бактерий у лиц, страдающих ТПН, доминировали микроорганизмы, обладающие ферментами, участвующими в синтезе уремиических токсинов (уреаза, уриказы, триптофаназа и др.). Кроме того, при ХБП бактериальный состав изменяется в пользу протеолитических видов бактерий, продуцирующих фермент протеазу, который связывают с воспалением и повышенной проницаемостью кишечной стенки. Параллельно с этим уменьшается количество сахаролитических бактерий, расщепляющих сахара, продукты ферментации которых необходимы для синтеза КЦЖК [12, 19].

Попадая в системную циркуляцию, уремические токсины микробного происхождения через различные молекулярные механизмы и сигнальные пути индуцируют воспаление, а также оказывают непосредственное

патогенное воздействие на различные типы клеток, тем самым способствуя развитию и прогрессированию у больных ХБП, сердечно-сосудистых, неврологических, минерально-костных, алиментарных и других осложнений [20].

Настоящее исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, учитывая огромную межиндивидуальную вариабельность кишечного микробиома, число участников исследования могло быть недостаточным, чтобы экстраполировать выявленные особенности кишечного дисбактериоза на всю популяцию гемодиализных больных. Мы также не можем исключить влияние на результаты исследования индивидуальных диетических привычек, принимаемых пациентами лекарственных препаратов и некоторых других факторов, ранее показавших значимое влияние на состав кишечной микробиоты.

Кроме того, исходная патология, приведшая к ТПН, может быть более значимой детерминантой кишечного дисбактериоза по сравнению с тяжелым нарушением функции почек и потребностью в диализной терапии. Во-вторых, ограниченные возможности использованной нами методики изучения состава кишечной микрофлоры, которая позволяет оценить содержание только определенных микроорганизмов. Безусловно, «золотым стандартом» подобных исследований являются современные методики полногеномного секвенирования. Тем не менее полученные нами результаты могут лечь в основу будущих исследований в данном направлении.

ВЫВОДЫ

1. У лиц, получающих лечение гемодиализом, наблюдаются выраженные изменения микрофлоры кишечника, сопровождающиеся значительным повышением концентрации в крови уремических токсинов микробного происхождения, таких как ИС, ПКС и ТМА (ТМАО).

2. Результаты исследования в очередной раз подчеркивают важность дальнейшего изучения особенностей кишечного дисбактериоза у больных, страдающих заболеваниями почек.

3. Улучшение понимания метаболического взаимодействия между кишечной микробиотой и организмом в перспективе может способствовать разработке новых персонализированных подходов лечения, ориентированных на коррекцию дисбактериоза и снижение концентрации

уремических токсинов микробного происхождения, которые окажут значительное влияние на улучшение исходов больных, страдающих ХБП, в том числе получающих лечение программным гемодиализом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Вклад каждого автора. М.О. Пятченков — разработка общей концепции, дизайн исследования, написание статьи; Е.В. Щербаков — сбор и статистическая обработка материала; А.Е. Трандина — иммуноферментный анализ; Р.И. Глушаков — обзор литературы, редактирование статьи; К.А. Леонов — хроматографический анализ; В.И. Казей — анализ данных, контент-анализ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

The contribution of each author. M.O. Pyatchenkov — general concept development, research design, article writing; E.V. Shcherbakov — collection and statistical processing of material; A.E. Trandina — enzyme immunoassay; R.I. Glushakov — literature review, article editing; K.A. Leonov — chromatographic analysis; V.I. Kazey — data analysis, content analysis.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mishima E., Abe T. Gut microbiota dynamics and uremic toxins // *Toxins* (Basel). 2022. Vol. 14, N. 2, ID 146. doi: 10.3390/toxins14020146
- Ткаченко Е.И., Гриневич В.Б., Губонина И.В., и др. Болезни как следствие нарушений симбиотических взаимоотношений

организма хозяина с микробиотой и патогенами // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 23, № 2. С. 243–252. EDN: OIYFED doi: 10.17816/brmma58117

- Пятченков М.О., Власов А.А., Щербаков Е.В., и др. Особенности оценки проницаемости кишечного барьера при хро-

нической болезни почек // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. № 11. С. 46–59. EDN: BLYDXK doi: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-46-59

4. Пятченков М.О., Саликова С.П., Щербаков Е.В., Власов А.А. Состояние микробно-тканевого комплекса кишечника у больных хронической болезнью почек // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 1. С. 155–164. EDN: RBHWNK doi: 10.17816/brmma124822

5. Wong J., Piceno Y.M., DeSantis T.Z., et al. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD // *Am J Nephrol*. 2014. Vol. 39, N. 3. P. 230–237. doi: 10.1159/000360010

6. Voroneanu L., Burlacu A., Brinza C., et al. Gut microbiota in chronic kidney disease: from composition to modulation towards better outcomes—A systematic review // *J Clin Med*. 2023. Vol. 12, N. 5. ID 1948. doi: 10.3390/jcm12051948

7. Vaziri N.D., Zhao Y.-Y., Pahl M. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment // *Nephrol Dial Transplant*. 2016. Vol. 31, N. 5. P. 737–746. doi: 10.1093/ndt/gfv095

8. Sturov N.V., Popov S.V., Belikov I.I. Gut microbiota and the ways to correct it in chronic kidney disease // *Indian J Nephrol*. 2023. Vol. 33, N. 3. P. 162–169. doi: 10.4103/ijn.ijn_469_21

9. Корнухова Л.А., Эмануэль В.Л., Денисов Н.Л. Рутинные методы лабораторных исследований микробиоты кишечника: роль и место в практике // Доказательная гастроэнтерология. 2021. Т. 10, № 4. С. 5–11. EDN: YKMKPG doi: 10.17116/dokgastro2021100415

10. Vaziri N.D., Wong J., Pahl M., et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora // *Kidney Int*. 2013. Vol. 83, N. 2. P. 308–315. doi: 10.1038/ki.2012.345

11. Wehedy E., Shatat I.F., Al Khodor S. The human microbiome in chronic kidney disease: a double-edged sword // *Front Med (Lausanne)*. 2022. Vol. 8. ID 790783. doi: 10.3389/fmed.2021.790783

12. Zhao J., Ning X., Liu B., et al. Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review // *Ren Fail*. 2021. Vol. 43, N. 1. P. 102–112. doi: 10.1080/0886022X.2020.1864404

13. Bhargava S., Merckelbach E., Noels H., et al. Homeostasis in the gut microbiota in chronic kidney disease // *Toxins (Basel)*. 2022. Vol. 14, N. 10. ID 648. doi: 10.3390/toxins14100648

14. Hänninen A., Toivonen R., Pöysti S., et al. Akkermansia muciniphila induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice // *Gut*. 2018. Vol. 67, N. 8. P. 1445–1453. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314508

15. Tamana-Shacoori Z., Smida I., Bousarghin L., et al. Roseburia spp.: a marker of health? // *Future Microbiol*. 2017. Vol. 12. P. 157–170. doi: 10.2217/fmb-2016-0130

16. Hu Q., Wu K., Pan W., et al. Intestinal flora alterations in patients with early chronic kidney disease: a case-control study among the Han population in southwestern China // *J Int Med Res*. 2020. Vol. 48, N. 6. P. 1–12. doi: 10.1177/0300060520926033

17. Henke M.T., Kenny D.J., Cassilly C.D., et al. Ruminococcus gnavus, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide // *PNAS USA*. 2019. Vol. 116, N. 26. P. 12672–12677. doi: 10.1073/pnas.1904099116

18. Белова И.В., Хрулев А.Е., Точилина А.Г., и др. Микробиоценоз толстой кишки пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, и его коррекция // Современные технологии в медицине. 2020. Т. 12, № 5. С. 62–70. EDN: ZPWVRM doi: 10.17691/stm2020.12.5.07

19. Noce A., Marchetti M., Marrone G., et al. Link between gut microbiota dysbiosis and chronic kidney disease // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022. Vol. 26, N. 6. P. 2057–2074. doi: 10.26355/eurrev_202203_28354

20. Пятченков М.О., Власов А.А., Щербаков Е.В., Саликова С.П. Уремические токсины микробного происхождения: роль в патогенезе коморбидной патологии у пациентов с хронической болезнью почек // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023. Т. 33, № 3. С. 7–15. EDN: DZGPXN doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15

21. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Чаплюк А.Л., и др. Экспертные подходы при хронической болезни почек // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 10. С. 13–18. EDN: XBTEMF doi: 10.17816/RMMJ73839

REFERENCES

1. Mishima E, Abe T. Gut microbiota dynamics and uremic toxins. *Toxins (Basel)*. 2022;14(2):146. doi: 10.3390/toxins14020146

2. Tkachenko EI, Grinevich VB, Gubonina IV, et al. Disease as a result of violations of the symbiotic relationship between the host and the microbiota with pathogens. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):243–252. EDN: OIYFED doi: 10.17816/brmma58117

3. Pyatchenkov MO, Vlasov AA, Sherbakov EV, et al. Features of assessing the intestinal barrier permeability in chronic kidney disease. *Experimental and clinical gastroenterology journal*. 2022;(11):46–59. EDN: BLYDXK doi: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-46-59

4. Pyatchenkov MO, Salikova SP, Sherbakov EV, Vlasov AA. The state of the intestinal microbial-tissue complex in patients with chronic kidney disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(1):155–164. EDN: RBHWNK doi: 10.17816/brmma124822

5. Wong J, Piceno YM, DeSantis TZ, et al. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol*. 2014;39(3):230–237. doi: 10.1159/000360010

6. Voroneanu L, Burlacu A, Brinza C, et al. Gut microbiota in chronic kidney disease: from composition to modulation towards better outcomes—A systematic review. *J Clin Med*. 2023;12(5):1948. doi: 10.3390/jcm12051948

7. Vaziri ND, Zhao Y-Y, Pahl M. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):737–746. doi: 10.1093/ndt/gfv095

8. Sturov NV, Popov SV, Belikov II. Gut microbiota and the ways to correct it in chronic kidney disease. *Indian J Nephrol*. 2023;33(3): 162–169. doi: 10.4103/ijn.ijn_469_21

9. Kornoukhova LA, Emanuel VL, Denisov NL. Routine methods of laboratory studies of intestinal microbiota: role and place in clinical practice. *Russian journal of evidence-based gastroenterology*. 2021;10(4):5–11. EDN: YKMKPG doi: 10.17116/dokgastro2021100415
10. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*. 2013;83(2):308–315. doi: 10.1038/ki.2012.345
11. Wehedy E, Shatat IF, Al Khodor S. The human microbiome in chronic kidney disease: a double-edged sword. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:790783. doi: 10.3389/fmed.2021.790783
12. Zhao J, Ning X, Liu B, et al. Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review. *Ren Fail*. 2021;43(1):102–112. doi: 10.1080/0886022X.2020.1864404
13. Bhargava S, Merckelbach E, Noels H, et al. Homeostasis in the gut microbiota in chronic kidney disease. *Toxins (Basel)*. 2022;14(10):648. doi: 10.3390/toxins14100648
14. Hänninen A, Toivonen R, Pöysti S, et al. Akkermansia muciniphila induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice. *Gut*. 2018;67(8):1445–1453. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314508
15. Tamanai-Shacoori Z, Smida I, Bousarghin L, et al. Roseburia spp.: a marker of health? *Future Microbiol*. 2017;12:157–170. doi: 10.2217/fmb-2016-0130
16. Hu Q, Wu K, Pan W, et al. Intestinal flora alterations in patients with early chronic kidney disease: a case-control study among the Han population in southwestern China. *J Int Med Res*. 2020;48(6):1–12. doi: 10.1177/0300060520926033
17. Henke MT, Kenny DJ, Cassilly CD, et al. Ruminococcus gnavus, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. *PNAS USA*. 2019;116(26):12672–12677. doi: 10.1073/pnas.1904099116
18. Belova IV, Khrulev AE, Tochilina AG, et al. Colon microbiocenosis and its correction in patients receiving programmed hemodialysis. *Modern technologies in medicine*. 2020;12(5):62–70. EDN: ZPWVRM doi: 10.17691/stm2020.12.5.07
19. Noce A, Marchetti M, Marrone G, et al. Link between gut microbiota dysbiosis and chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(6):2057–2074. doi: 10.26355/eurrev_202203_28354
20. Pyatchenkov MO, Vlasov AA, Sherbakov EV, Salikova SP. Microbial-derived uremic toxins: role in the pathogenesis of comorbidities in patients with chronic kidney disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(3):7–15. EDN: DZGPXN doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15
21. Kryukov EV, Potekhin NP, Chaplyuk AL, et al. Expert approaches to chronic kidney disease. *Military medical journal*. 2016;337(10):13–18. EDN: XBTEMF doi: 10.17816/RMMJ73839

ОБ АВТОРАХ

***Михаил Олегович Пятченков**, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-5893-3191; eLibrary SPIN: 5572-8891;
e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru

Евгений Вячеславович Щербаков, ORCID: 0000-0002-3045-1721;
eLibrary SPIN: 6337-6039

Александра Евгеньевна Трандина, ORCID: 0000-0003-1875-1059;
eLibrary SPIN: 6089-3495

Руслан Иванович Глушаков, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-0161-5977; eLibrary SPIN: 6860-8990

Клим Андреевич Леонов, канд. хим. наук;
ORCID: 0000-0003-4268-1724

Василий Игоревич Казей, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-2032-6289; eLibrary SPIN: 6253-0211

AUTHORS INFO

***Mikhail O. Pyatchenkov**, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-5893-3191; eLibrary SPIN: 5572-8891;
e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru

Evgeniy V. Shcherbakov, ORCID: 0000-0002-3045-1721;
eLibrary SPIN: 6337-6039

Aleksandra E. Trandina, ORCID: 0000-0003-1875-1059;
eLibrary SPIN: 6089-3495

Ruslan I. Glushakov, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-0161-5977; eLibrary SPIN: 6860-8990

Klim A. Leonov, MD, Cand. Sci. (Chem.);
ORCID: 0000-0003-4268-1724

Vasily I. Kazey, MD, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: 0000-0003-2032-6289; eLibrary SPIN: 6253-0211

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author