

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

© М.О. Пятченков, А.Г. Марков, А.Ш. Румянцев, 2022
УДК 616.61-036.12-06 : 616.34.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-10-26

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЧАСТЬ I

*Михаил Олегович Пятченков¹✉, Александр Георгиевич Марков²,
Александр Шаликович Румянцев^{2,3}*

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

¹ pyatchenkovMD@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5893-3191>

² a.markov@spbu.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2867-044X>

³ rash.56@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

РЕФЕРАТ

Кишечная микробиота представляет собой неотъемлемую часть человеческого организма, которая играет важнейшую роль в поддержании его гомеостаза. Мирное сосуществование с триллионами микроорганизмов во многом зависит от нормального функционирования клеточных и внеклеточных компонентов слизистой оболочки кишечника, часто называемых «кишечным барьером». Он не только защищает организм от патогенных инфекций, но и одновременно удовлетворяет его потребности в переваривании и усвоении питательных веществ. Неудивительно, что изменения в структуре и функциях кишечного барьера вовлечены в патогенез множества заболеваний, в том числе различных нефропатий. Патогенетическая взаимосвязь между кишечником и почками является двунаправленной. С одной стороны, уремия влияет на состав микробиоты и целостность кишечного эпителия. Качественные и количественные изменения состав кишечной микробиоты оказывают значимое влияние на состояние барьерной функции и проницаемости кишечной стенки за счет регуляции толщины слоя слизи и ее состава, скорости циркуляции энтероцитов, а также модуляции экспрессии белков, формирующих плотные контакты. С другой, уремические токсины, образующиеся в результате аномального микробного метаболизма, способствуют прогрессированию почечной дисфункции. Кроме того, дисбактериоз и синдром повышенной эпителиальной проницаемости кишки, по мнению ряда исследователей, рассматривается как одна из ведущих причин анемии, нарушений нутриционного статуса, сердечно-сосудистых и многих других осложнений, нередко выявляемых у больных с хронической болезнью почек. В I части настоящего обзора отражены современные представления относительно нормальной структуры и физиологии кишечного барьера, а также методов исследования проницаемости кишечной стенки. Делается акцент на роли микробиоты в регуляции барьерных свойств слизисто-эпителиального кишечного слоя. Представлены основные отличия микробиоты больных с различными нефропатиями от здоровых людей, обсуждаются возможные причины их возникновения.

Ключевые слова: кишечный барьер, кишечная проницаемость, хроническая болезнь почек, кишечная микробиота

Для цитирования: Пятченков М.О., Марков А.Г., Румянцев А.Ш. Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек. Обзор литературы. Часть I. *Нефрология* 2022;26(1):10-26. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-10-26

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL INTESTINAL BARRIER ABNORMALITIES AND CHRONIC KIDNEY DISEASE. LITERATURE REVIEW. PART I

Mikhail O. Pyatchenkov¹✉, Alexander G. Markov², Aleksandr Sh. Rumyantsev^{2,3}

¹ Department of nephrology and blood purification Military Medical Academy S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia;

² Department of Faculty therapy St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia;

³ Department of propaedeutic of internal diseases Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

¹ pyatchenkovMD@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5893-3191>

² a.markov@spbu.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2867-044X>

³ rash.56@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

ABSTRACT

The gut microbiota is an essential part of the human organism, which plays a crucial role in maintaining its homeostasis. Peaceful coexistence with trillions of microorganisms mainly depends on the normal functioning of cellular and extracellular com-

ponents of the intestinal mucosa, often called the "intestinal barrier". This barrier protects the organism against pathogenic infections while and at the same time satisfying its requirements for digestion and absorption of nutrients. It is not surprising that structural and functional intestinal barrier abnormalities are involved in the pathogenesis of many diseases including various nephropathies. The pathogenetic interconnection between the intestine and the kidneys is bidirectional. On the one hand, uremia affects the microbiota composition and the integrity of the intestinal epithelium. On the other hand, uremic toxins translocation, formed as a result of abnormal microbial metabolism, from the intestine into circulation through the ultra-permeable barrier contributes to the progression of renal dysfunction. Furthermore, according to a number of researchers, dysbiosis and the leaky gut syndrome are considered as one of the possible causes of anemia, nutritional disorders, cardiovascular and many other complications, often diagnosed in patients with chronic renal disease. The first part of the review reflects modern data about normal intestinal barrier structure and physiology, as well as methods for studying the intestinal wall integrity and permeability. The significant role of microbiota in the regulation of the barrier properties of the intestinal mucous and epithelial layer is emphasizing. The main differences between the intestinal microflora of patients with nephropathies from healthy people are presented, possible causes of their occurrence are discussed.

Keywords: intestinal barrier, intestinal permeability, chronic kidney disease, gut microbiota

For citation: Pyatchenkov M.O., Markov A.G., Rumyantsev A.Sh. Structural and functional intestinal barrier abnormalities and chronic kidney disease. Literature review. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(1):10-26 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-10-26

ВВЕДЕНИЕ

Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта обладает наибольшей поверхностью среди всех слизистых покровов тела человека и составляет более чем 400 м². Она колонизирована сотнями триллионов микроорганизмов и находится в постоянном контакте с пищевыми антигенами. В таких условиях она действует как избирательно проницаемая преграда, позволяющая поглощать питательные вещества, электролиты и воду, сдерживая при этом иммунную агрессию и ограничивая транспорт патогенных бактерий и продуктов их метаболизма в системный кровоток. Реализация этих разнородных функций достигается тонким взаимодействием между структурными компонентами кишечного барьера, функциональное состояние которого описывается как «кишечная проницаемость» [1, 2].

Проницаемость кишечного барьера постоянно изменяется под воздействием физиологических и патологических стимулов, среди которых одним из наиболее значимых является кишечная микробиота. Нарушения барьерной функции кишечника в последние годы все чаще ассоциируют с патогенезом широкого круга заболеваний, сопровождающихся феноменом повышенной эпителиальной проницаемости. Синдром «дырявой кишки» описан не только у лиц с воспалительными и функциональными заболеваниями кишечника, но и у больных с патологией печени, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, депрессией, аллергическими и многими другими заболеваниями [3–7]. Между тем, механизмы этой связи изучены недостаточно. Выдвигается гипотеза, согласно которой дисфункция кишечного барьера и неконтролируемый поток токсинов через кишечный эпителий могут приводить к наруше-

нию механизмов иммунной регуляции и развитию локальной и системной воспалительной реакции. Кроме того, до конца остается не ясным, является ли повышенная проницаемость кишечника у этих лиц причиной основного заболевания или его следствием? [8].

Почки играют ключевую роль в поддержании нормальных физиологических реакций организма, участвуя в регуляции водного и электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия, выведении потенциально токсичных продуктов жизнедеятельности и ксенобиотиков. Следовательно, почечную недостаточность можно рассматривать как выраженное нарушение гомеостаза, оказывающее значимое влияние на функционирование других органов и систем [9]. Наиболее серьезные изменения можно ожидать у больных с тяжелыми нарушениями выделительной функции почек, получающих лечение диализом. Синергическое влияние уремии, дисволемии, измененного рациона питания, полипрагмазии и некоторых других факторов могут приводить к серьезным структурно-функциональным нарушениям всех компонентов кишечного барьера. Гиперпроницаемость с повышенной транслокацией микроорганизмов и люминальных токсинов в системный кровоток, в свою очередь, усиливает выраженность эндогенной интоксикации и может способствовать прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) и связанных с ней осложнений [10].

Учитывая множество нерешенных вопросов, проницаемость кишечника продолжает оставаться областью постоянного интереса как для фундаментальной науки, так и для практикующих клиницистов. Понимание особенностей функционирования нормального и поврежденного кишечного барьера крайне важно для улучшения наших

знаний об этиологии и патофизиологии различных заболеваний, в том числе нефропатий. В ближайшем будущем кишечная гиперпроницаемость также может стать новой мишенью для профилактики и терапии широкого круга патологий, что делает актуальным разработку надежных и чувствительных методов ее диагностики [3]. Этот обзор посвящен патогенетической взаимосвязи между кишечником и заболеваниями почек. В первой части статьи представлены основные сведения о нормальной структуре и физиологии кишечного барьера, современных методах оценки его функций. Обсуждается ключевая роль микробиоты в регуляции барьерных свойств слизисто-эпителиального кишечного слоя. Кратко обобщены установленные к настоящему времени особенности изменений состава кишечной микрофлоры у лиц с ХБП и механизмы влияния прогрессирующей почечной недостаточности на состав микробиоты кишечника. Вторая часть обзора будет посвящена непосредственно структурно-функциональным нарушениям слизисто-эпителиального слоя кишечника, выявляемым при различных нефропатиях, их патофизиологии, а также современным возможностям терапевтической коррекции последствий дисфункции кишечного барьера у больных с ХБП.

Структура и нормальная физиология кишечного барьера.

В современном представлении сложная многокомпонентная структура кишечного барьера включает в себя [1]:

- комменсальную микрофлору;
- клеточные и стромальные элементы от слизисто-эпителиального слоя до сосудистого эндотелия;
- клетки врожденной и адаптивной иммунной системы;
- цитокины;
- медиаторы воспаления;
- антимикробные пептиды.

Слой слизи – первая линия экстрацеллюлярной защиты, отделяющая люминальное содержимое от кишечного эпителия. Слизь секретируется бокаловидными клетками и содержит несколько основных компонентов, наиболее важными из которых являются муцины. Разветвленная сетчатая структура молекулы муцина определяет вязкие реологические свойства слизи. У человека существуют пять типов олигомеризующихся секретируемых/гелеобразующих муцинов (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6 и MUC19), из которых первые четыре продуцируются в различных областях желудочно-кишечного тракта. MUC2

является основным компонентом кишечной слизи, присутствующим в тонкой и толстой кишке. Энтероциты также экспрессируют трансмембранные муцины (MUC1, MUC3, MUC4, MUC12, MUC13, MUC17, MUC20 и MUC21), которые покрывают апикальную поверхность клеток и вместе с гликопротеидами образуют гликокаликс. Эти муцины не способны к образованию слизистых гелей, их функция заключается, прежде всего, в защите эпителия. Вероятно, они также являются сенсорами для люминальной среды и участвуют в сложных иммунных взаимодействиях организма и микробиоты [11]. В тонкой кишке слизь секретируется в криптах, заполняя пространство между ворсинками. Поскольку слизь не прикреплена к поверхности эпителия, она движется вместе с перистальтическими волнами в дистальном направлении. Структура ее относительно пористая и проницаема для различных компонентов, в том числе для микроорганизмов. Тем не менее, в физиологических условиях ни одна бактерия не контактирует с эпителиальными клетками кишечника, за исключением сегментированных филаментных бактерий в подвздошной кишке [2]. В толстой кишке слизь состоит из двух слоев: внутреннего и наружного. Несмотря на то, что они имеют почти идентичные белковые профили, между ними существуют значительные функциональные различия. Внутренний слой имеет слоистую организацию и всегда остается прочно прикрепленным к эпителию. Расположенные в шахматном порядке пласты MUC2 действуют как фильтр, не проницаемый для бактерий и молекул размером до 0,5 мкм. Однако более мелкие вещества, такие как белки с молекулярной массой менее 50 кДа, способны достаточно свободно проходить через этот слой. На внешней границе эндогенными протеазами внутренний слой слизи преобразуется во внешний слой, образуя резкую границу, разделяющую их. Наружный слой слизи имеет сетчатую структуру и по объему в четыре раза превышает внутренний. Он является естественной средой обитания комменсальной флоры и проницаем для большинства патогенных бактерий [12].

Кишечный эпителий по праву считается наиболее важным компонентом кишечного барьера. Поляризованный клеточный монослой состоит из абсорбирующих энтероцитов, бокаловидных клеток, энтероэндокринных клеток, клеток Панета и микроскладчатых клеток (М-клетки). У человека он обновляется каждые 3–5 дней за счет апоптоза, отслоения зрелых энтероцитов и замещения их новыми, что служит защитным механизмом для

удаления инфицированных или поврежденных клеток [13].

Связь между соседними эпителиальными клетками кишечника обеспечивается тремя типами специализированных контактов (рисунок 1). Плотные контакты (ПК) – наиболее апикальные структуры, которые осуществляют механическое соединение клеток эпителия, его функциональную поляризацию, а также выполняют роль регуляторов межклеточного транспорта [14]. В их состав входят несколько типов трансмембранных белков, таких как окклюдин, клаудины, трицеллюлин, Marvel D3, молекулы адгезии ПК (JAMs) и некоторые другие [3]. Гомофильные и гетерофильные взаимодействия клаудинов соседних энтероцитов образуют в межклеточном пространстве структуру, обеспечивающую селективную проницаемость эпителия, и, таким образом, являются основными детерминантами парацеллюлярного транспорта. В общей сложности на сегодняшний день у человека идентифицировано 27 членов семейства клаудинов. В соответствии с их вкладом в парацеллюлярную проницаемость эти белки разделяют на две группы: клаудины, которые снижают проницаемость эпителия (уплотняющие: клаудин-1, -3, -4, -5, -6, -8, -12, -18, и -19), и клаудины, которые способствуют повышению парацеллюлярной проницаемости для малых катионов и молекул воды (канало- или порообразующие: клаудин-2, -10 и -15). Мутации или делеции их генов могут оказывать выраженное влияние на функцию различных органов [15]. Клаудины экспрессируются органо- и тканеспецифическим образом и определяют многие аспекты проницаемости ПК. В различных отделах кишки распределение клаудинов в эпителии коррелирует с функциями данного сегмента [16]. Трицеллюлин, который формирует ПК трех соседних клеток, и окклюдин участвуют в регуляции парацеллюлярной проницаемости для органических молекул. Снижение уровня данных белков в эпителии приводит к увеличению проницаемости для макромолекул, но не для ионов [17].

Молекулярные компоненты ПК связаны с актиновым цитоскелетом энтероцитов через специализированные адаптерные белки. Эти взаимодействия имеют решающее значение для поддержания целостности эпителия кишечника посредством координации изменений в экспрессии и сборке ПК. Белки семейства *zonula occludens* (ZO-1, ZO-2 и ZO-3) являются наиболее изученными многодоменными адаптерными протеина-

ми. Считается, что ZO-1 играет наиболее важную роль в формировании и функционировании ПК, а также в поляризации клеток [18]. Таким образом, в современном представлении ПК – это кластер белков с различными функциональными свойствами, совместная локализация которых приводит к изменению свойств отдельных белков [19].

Глубже ПК находятся адгезивные соединения, которые прочно связывают соседние клетки вместе, предотвращая механическое разрушение эпителиального слоя. Они состоят из кадгеринов, образующих сильные гомотипические связи с молекулами на соседних клетках. Цитоплазматический хвост эпителиального E-кадгерина непосредственно взаимодействует с α -катенином-1 и β -катенином, которые, в свою очередь, связываясь друг с другом, регулируют локальную сборку актина и способствуют формированию актомиозинового кольца.

На базальном полюсе межклеточных пространств располагаются десмосомы. Они образуются в результате взаимодействия между десмоглеином, десмоколлином, десмоплакином и кератиновыми нитями. Утрата адгезивных соединений и десмосом приводит к нарушению связи клетка–клетка, клетка–базальная мембрана, неэффективной поляризации и дифференцировки, а также к преждевременному апоптозу эпителиальных клеток [20].

Под кишечным эпителием находятся базальная мембрана и собственная пластинка, в которой содержатся лимфатические протоки, нервные окончания, а также многочисленные нейтрофилы, макрофаги, T-регуляторные и тучные клетки, играющие решающую роль в поддержании иммунного гомеостаза за счет подавления воспаления и формирования толерантности к антигенам пищевым и комменсальной флоры. В подвздошной кишке, где бактериальная нагрузка выше, чем в других отделах тонкой кишки, располагаются Пейеровы бляшки, являющиеся одним из компонентов ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани. Они содержат микроскладчатые М-клетки, способные распознавать и транспортировать люминальные антигены и некоторые бактерии, а также другие иммунокомпетентные клетки, необходимые для активации антиген-специфических реакций. Кроме того, в стенке кишки секретируется огромное количество антимикробных факторов, включая дефенсины, IgA, лизоцим, белки Reg3, участвующих в защите кишечника от инфекций и воспалительных заболеваний. Помимо прямой бактерицидной активности, они также представ-

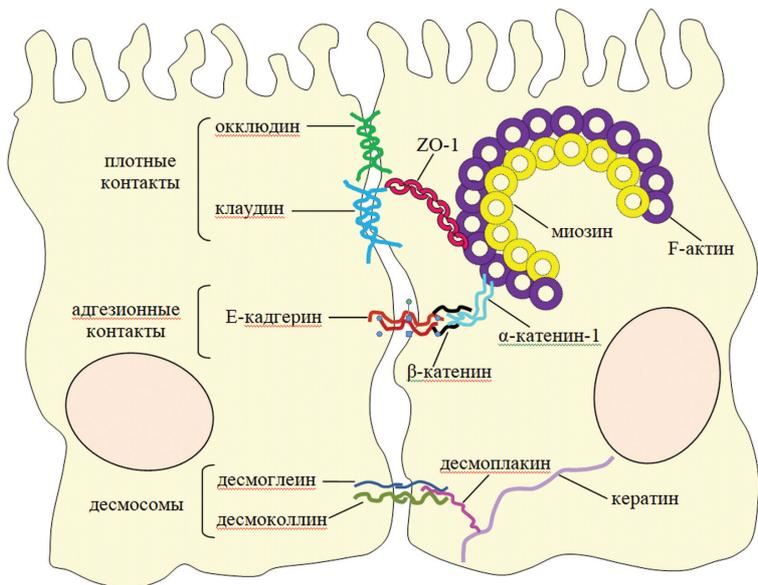
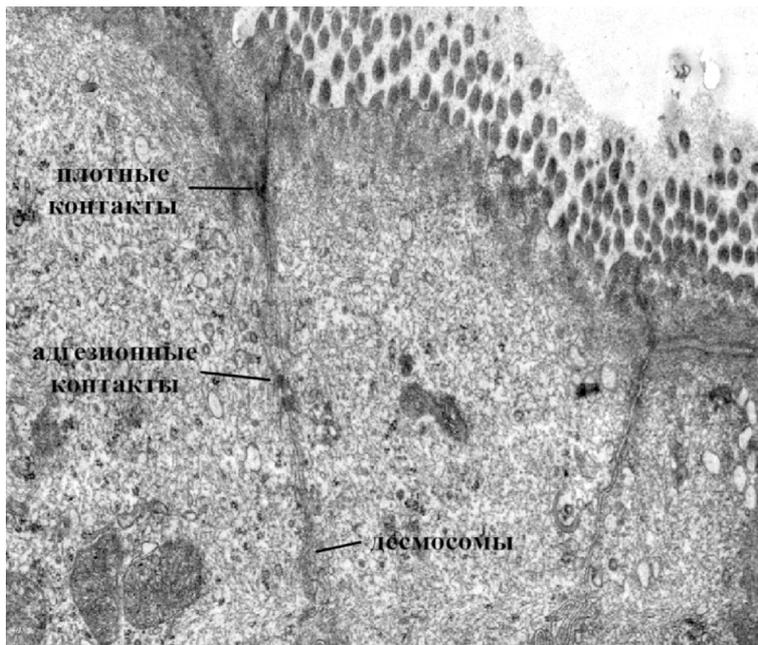


Рисунок 1. Микрофотография эпителия толстой кишки с соответствующим рисунком соединительного комплекса эпителиальных клеток кишечника. Figure 1. An electron micrograph and corresponding image of the junctional complex of an intestinal epithelial cell.

ляют собой связующее звено между врожденным и адаптивным иммунитетом [20, 21].

По мнению ряда авторов, эндотелий кровеносных сосудов, слой гладкомышечных клеток и компоненты кишечной нервной системы также вносят вклад в процессы регуляции проницаемости кишечной стенки [22].

Барьерная функция и проницаемость кишечного эпителия.

Важнейшей функцией кишечного эпителия является поддержание надлежащей барьерной функции, обеспечивающей адекватную проницаемость для питательных веществ, воды и ионов, ограничивая при этом проникновение патогенов и бактериальных токсинов. Кишечный эпителий опосредует селективную проницаемость двумя основными путями: трансцеллюлярным и парацеллюлярным [1]. Парацеллюлярный путь представляет собой транспорт гидрофильных молекул небольшого размера между клетками через ПК и межклеточные пространства, происходящий в направлении градиента концентрации. Хотя межклеточные соединения составляют около 0,01% площади поверхности кишечника, парацеллюлярный транспорт вносит значительный вклад в трансэпителиальное движение воды и растворенных в ней веществ. В норме межклеточные структуры обеспечивают непроницаемость эпителия для бактерий и антигенных макромолекул [23]. Трансцеллюлярный путь включает в себя прохождение веществ непосредственно через апикаль-

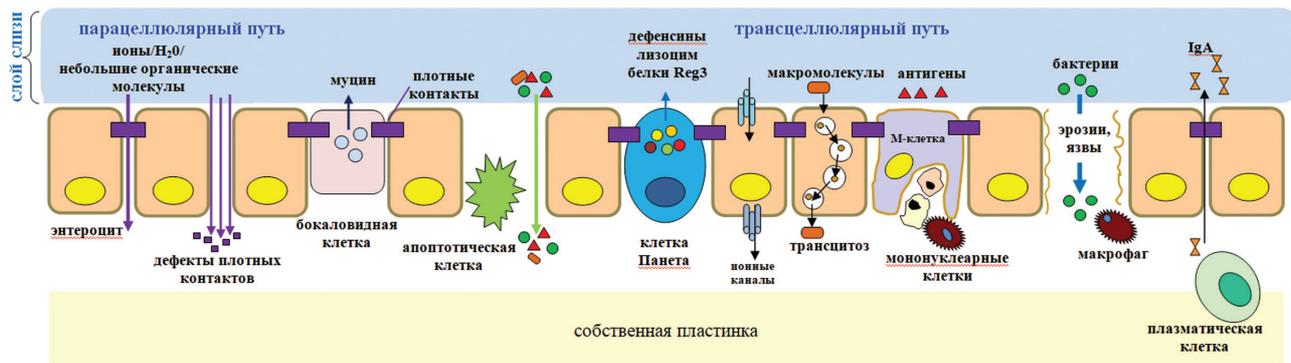


Рисунок 2. Схема кишечного барьера, основные пути трансэпителиального транспорта и различные варианты его дисфункций. Figure 2. Schema of the intestinal barrier, the main ways of transepithelial transport and different variants of its dysfunctions.

ную и базолатеральную клеточную мембраны энтероцитов. Транспорт крупномолекулярных, липофильных и некоторых других соединений по этому пути может осуществляться путем эндоцитоза–транцитоза, пассивной диффузии через ионные каналы, посредством связывания со специфическими мембранными котранспортерами [24]. Микробные антигены и пищевые белки также могут пересекать эпителиальный барьер через М-клетки, расположенные в Пейеровых бляшках и изолированных лимфоидных фолликулах [25]. Некоторые авторы также выделяют «неограниченный» путь, который не зависит от ПК и связан с апоптотическими утечками, возникающими при ряде патологических состояний. Подобные дефекты эпителия, наряду с эрозиями или язвами слизистой оболочки, облегчают доступ люминальных бактерий и антигенов к собственной пластинке (рисунок 2) [26].

Определенные параметры проницаемости каждого типа барьера различаются в зависимости от выполняемых ими функций. Так, например, ионоселективные свойства эпителия почечных канальцев значительно варьируют по всей длине

нефрона, способствуя и ограничивая транспорт определенных ионов в каждом его сегменте. Кишечный эпителий не является исключением. Экспрессия белков ПК строго регулируется и зависит от локализации (ворсинки или крипты) и отдела кишечника (тонкая или толстая кишка) [20].

Концепции сегментно-специфической проницаемости в нефроне и кишечнике очень похожи. Они представлены экспрессией клаудина-2, повышающего парацеллюлярную проницаемость, в проксимальных сегментах (тонкая кишка, проксимальный каналец), и сильной экспрессией барьерных клаудинов-1, -3, -4 и -8 в дистальных отделах (толстая кишка, дистальный каналец и собирательные трубочки) (рисунок 3) [15, 27]. Еще раз подчеркивая ключевую роль клаудинов в парацеллюлярном транспорте в различных тканях, интересно отметить, что из множества подобных протеинов, экспрессирующихся в нефроне, три были убедительно связаны с редкими почечными синдромами у людей. Аутосомно-рецессивные мутации в гене клаудина-10 лежат в основе HELIX-синдрома – снижение функции потовых желез, слюнных, слезных желез, ихти-

почка						
проксимальный каналец	нисходящая тонкая петля	восходящая тонкая петля	восходящая толстая петля	восходящая толстая петля	дистальный каналец	собирательные трубочки
			мозговое вещество	корковое вещество		
CLD2	CLD2	CLD3	CLD16	CLD3	CLD1	CLD3
CLD10a	CLD7	CLD4	CLD19	CLD10b	CLD3	CLD4
CLD11	CLD8			CLD11	CLD4	CLD7
CLD14				CLD14	CLD8	CLD8
CLD17				CLD16	CLD14	CLD10b
				CLD19	CLD16	CLD14
					CLD17	
					CLD19	

кишечник								
двенадцатиперстная кишка	тощая	подвздошная	слепая	восходящая ободочная	поперечная ободочная	нисходящая ободочная	сигмовидная	прямая
CLD1	CLD1	CLD2	CLD2	CLD2	CLD2	CLD2	CLD2	CLD1
CLD2	CLD2	CLD3	CLD7	CLD3	CLD3	CLD3	CLD3	CLD2
CLD3	CLD7	CLD4		CLD4	CLD4	CLD4	CLD4	CLD3
CLD4	CLD12	CLD7		CLD7	CLD7	CLD7	CLD7	CLD4
CLD5		CLD8		CLD8	CLD8	CLD8	CLD8	CLD5
CLD7		CLD12		CLD12	CLD12	CLD12	CLD12	CLD7
CLD8		CLD15		CLD15	CLD15	CLD15	CLD15	CLD8
CLD12		CLD18		CLD18	CLD18	CLD18	CLD18	CLD12
CLD15								CLD15
CLD18								CLD18

Примечание. CLD1–CLD19 – различные типы клаудинов.

Рисунок 3. Экспрессия доминирующих клаудинов в различных отделах кишечника и нефрона млекопитающих. Обобщенные данные, опубликованные в обзорах [15, 27, 28].

Figure 3. Expression of dominant claudins in various parts of the mammalian intestine and nephron. The figure is a summary of data published in references [15, 27, 28].

оз, электролитные нарушения (гипермагниемия, гипокалиемия, гиперкальциемия и гипокальциурия). Семейная гипомагниемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом является аутосомно-рецессивным расстройством, вызванным вариантами генов клаудина-16 и -19 [28].

Кишечный барьер не следует рассматривать как статичную структуру. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что его проницаемость изменяется под воздействием множества экзогенных факторов, биоактивных молекул, нейрогормональной сигнализации и апоптоза эпителия [4]. Так, например, у здоровых лиц проницаемость кишечного эпителия может повышаться с возрастом [29] и при интенсивных физических упражнениях [30]. Во время стресса и воспаления медиаторы тучных клеток, такие как ФНО- α , триптаза, фактор роста нервов и интерлейкины могут влиять на парацеллюлярную проницаемость (изменяя экспрессию клаудинов) или трансцеллюлярный путь поглощения (увеличивая макропиноцитоз), тем самым разрушая барьер для антигенов и бактерий [31].

В физиологических условиях тонкая кишка, в целом, считается более проницаемой, чем толстая. Самая низкая проницаемость среди ее отделов наблюдается в двенадцатиперстной кишке. Это соответствует ее функциональной роли в качестве первого сегмента, который должен сохранять устойчиво при контакте с низким рН содержимого желудка, желчью и быстрыми изменениями люминальной осмолярности [16]. Кроме того, проницаемость ворсинчатого эпителия тонкой кишки выше, чем проницаемость фолликул-ассоциированного эпителия [32]. Детерминируемое повышенной экспрессией клаудина-4 ограничение парацеллюлярного транспорта в фолликул-ассоциированном эпителии Пейеровых бляшек является одним из необходимых условий представления антигенов пищи и патогенов через специализированные М-клетки иммунокомпетентным клеткам слизистой оболочки [33]. Исследования с использованием радиоактивно меченых зондов различных размеров и автордиографии тканей у животных показали, что эпителий верхушки кишечной ворсинки пропускает поток растворенных веществ с радиусом до 6 Å, тогда как основание ворсинки проницаемо для веществ с радиусом до 10 Å. Эпителий кишечной крипты гораздо более герметичен и проницаем для молекул размером около 60 Å [34].

Термины «кишечный барьер» и «кишечная проницаемость» часто используются взаимозаменяемо, хотя они относятся к различным функ-

циональным аспектам слизистой оболочки [2]. В современном представлении кишечный барьер (слизисто-эпителиальный барьер, микробно-тканевый комплекс) – это функциональная структура, отделяющая просвет кишечника от внутренней среды организма и состоящая из механических элементов (слизь, эпителиальный слой), иммунологических элементов (лимфоциты, клетки врожденного иммунитета), гуморальных (дефенсина, IgA), мышечных и нервных компонентов. Кишечная проницаемость определяется как функциональная особенность кишечного барьера, характеризующаяся измеряемой скоростью потока определенных молекул через кишечную стенку [26]. Состояния, сопровождающиеся нарушенной кишечной проницаемостью, часто называют синдромом «дырявой кишки» (Leaky gut), хотя, по мнению членов российской экспертной группы, в этой ситуации более корректным является термин «синдром повышенной эпителиальной проницаемости» [35].

Нарушение барьерной функции кишечника связано с рядом клинических состояний, как кишечных, так и системных [4–7, 9, 26, 31]. Установлено, что у пациентов с болезнью Крона во время клинической ремиссии кишечная гиперпроницаемость является предиктором рецидива заболевания [36]. Абсолютно здоровые родственники первой степени родства этих больных также имеют повышенную проницаемость кишечника, несмотря на отсутствие симптомов [37]. Ограниченные данные подтвердили возможность некоторых терапевтических средств предотвращать или снижать активность заболевания путем нормализации повышенной проницаемости [38]. Однако подавляющее большинство проведенных на сегодняшний день клинических исследований были сосредоточены на обнаружении корреляции между повышенной проницаемостью кишечника и дисфункциями органов, которая не дает ответ о причинно-следственной связи выявленных изменений. Кроме того, в исследованиях как с участием людей, так и на экспериментальных моделях, было показано, что одной только повышенной проницаемости недостаточно для того, чтобы вызвать заболевание у здорового человека. Наконец, в настоящее время не существует одобренных методов лечения, направленных непосредственно на восстановление целостности кишечного барьера.

Методы исследования барьерной функции и проницаемости кишечной стенки.

Существуют немало методов клинической и экспериментальной оценки барьерных свойств и

проницаемости кишечной стенки, каждый из которых специфичен для определенного компонента или функционального параметра кишечного барьера. Выбор той или иной методики зависит от целей исследования, определяется условиями проведения и доступностью биологического материала. Принципиальное понимание каждой методики имеет важное значение для оценки их преимуществ и ограничений [1].

Наиболее распространенным методом оценки проницаемости кишечника *in vivo* являются функциональные тесты, которые определяют фракционную экскрецию с мочой перорально введенных маркерных зондов. Методология подразумевает энтеральный прием неметаболизируемых веществ с определенным размером молекулы, которые свободно пересекают кишечный барьер по парацеллюлярному пути, попадают в кровоток и могут быть обнаружены в моче после выведения почками. Для этих целей используются овальбумин, полиэтиленгликоли с молекулярной массой от 400 до 4000 Да, ⁵¹хром-этилендиаминтетрауксусная кислота – ⁵¹Cr-EDTA. Однако чаще всего применяются различные сахараиды [39]. Комбинирование двух сахаров с разным размером молекулы является наиболее оптимальным подходом, поскольку расчет коэффициента экскреции может скорректировать такие факторы, как время опорожнения желудка, кишечного транзита и частично функцию почек. Примером может служить мультисахарозный тест, включающий одновременный прием сахарозы, лактулозы, рамнозы и неподвергающихся бактериальной деградации сукралозы и эритрита, что позволяет дифференцированно судить о проницаемости желудка, тонкой и толстой кишки [40]. К недостаткам методики относятся отсутствие стандартизированных протоколов, влияние множества сторонних факторов, затрудняющих интерпретацию результатов, необходимость использования хроматографического анализа.

Нормально функционирующий кишечный барьер предотвращает транслокацию люминальных соединений, в то время как при его повреждении бактерии, бактериальные продукты и компоненты слизисто-эпителиального слоя могут свободно попадать в системный кровоток. Таким образом, присутствие этих веществ в биологических средах может дать косвенную информацию о целостности и проницаемости кишечного барьера. Условно все его биомаркеры можно разделить на две группы:

- продукты микробного происхождения (эндотоксины, в том числе липополисахариды, короткоцепочечные жирные кислоты, D-лактат, фекаль-

ный бутират, бактериальный гемолизин, триметиламиноксид, индоксил-сульфат, p-крезилсульфаты и др.);

- показатели целостности эпителиальных клеток и межклеточных контактов (белки, связывающие жирные кислоты, цитруллин, глутатион S-трансфераза, глюкагоноподобный пептид GLP-2, зонулин, клаудины и др.).

Многие из перечисленных соединений могут быть легко определены с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), что является преимуществом данного подхода. Несмотря на то, что ни один из биомаркеров не является достаточно специфичным для самостоятельной диагностики дисфункций кишечного барьера и/или повышенной проницаемости кишечника, их определение является ценным дополнением к другим методикам [26, 41]. В клинической практике важная информация о структурных нарушениях различных компонентов кишечного барьера также может быть получена с помощью современных эндоскопических методов, таких как конфокальная лазерная эндомикроскопия [42].

Микробиота кишечника, как один из компонентов кишечного барьера и важный модулятор трансэпителиальной проницаемости, исследуется при помощи культивирования, методов секвенирования, MALDI-TOF масс-спектрометрии. Секвенирование гена 16S рРНК в настоящее время наиболее широко используется для филогенетической реконструкции и количественной оценки микробного разнообразия кишечной микрофлоры [43]. Аналитические высокопроизводительные подходы, такие как метагеномика, метатранскриптомика, метапротеомика и метаметаболомика в скором будущем могут обеспечить комбинированные технологии для изучения функциональной и биомолекулярной активности микробиома и его хозяина [44].

Наиболее продвинутой экспериментальной технологией на сегодняшний день является метод оценки проницаемости *ex vivo* с помощью камеры Уссинга, которая позволяет измерять ток короткого замыкания в качестве индикатора активного переноса ионов, происходящего через эпителий кишечника. Рассчитанное трансэпителиальное сопротивление будет обратно пропорционально показателю проницаемости. Возможность использования флуоресцентно меченных зондов, таких как FITC-декстран, значительно повышает информативность методики. С помощью данного подхода также могут быть изучены абсорбция лекарств, влияние питательных и ток-

сичных веществ или любых других факторов на ионную проницаемость кишечника. Недостатком являются инвазивность и ограниченная жизнеспособность ткани. Чтобы избежать артефактов, длительность эксперимента обычно не превышает более 2 ч [45].

Различные клеточные линии (Caco-2, HT29, T84, SK-CO15 и др.) в виде монокультур, кокультур, тройных трехмерных (3D) культур или кишечных органоидов, репрезентативные для эпителия различных отделов кишечника, представляют собой высокоинформативный подход оценки барьерной функции и проницаемости стенки кишки *in vitro* [46,47].

Гистологическое исследование биопсийного материала, резецированных тканей животных и людей или клеточных культур также является распространенным экспериментальным способом изучения аспектов барьерной функции кишечного эпителия. Так, например, иммунофлюоресцентный анализ структурных компонентов кишечной слизи или плотных контактов, таких как MUC2, клаудинов, окклюдина, зонулина и др., оценка экспрессии их генов или количественное определение протеинов в тканях с помощью вестерн-блоттинга широко используется для изучения измененной барьерной функции слизистого эпителиального слоя при различных патологических состояниях [48, 49].

Необходимо отметить, что в настоящее время ни один из вышеперечисленных методов не попадает под определение «золотого стандарта». Сочетание различных подходов может предоставить исследователям наиболее полное представление о целостности и функциональном состоянии стенки кишечника. В связи с очевидной важностью роли кишечного барьера в поддержании гомеостаза организма дальнейшие исследования должны быть направлены на совершенствование существующих и разработку новых тестов для точной оценки барьерной функции и проницаемости кишечной стенки. Детальный обзор методов исследования барьерной функции и проницаемости кишечной стенки выходит за рамки данной статьи. Заинтересованный читатель может обратиться к нескольким недавно опубликованным подробным обзорам по этой теме [1, 2, 26, 39, 50].

Роль микробиоты в регуляции барьерных свойств и проницаемости кишечного эпителия.

В кишечнике обитает самое большое сообщество микроорганизмов, связанное с организмом человека. Недавние исследования показали, что микробиота человека представлена более чем

1000 видами микроорганизмов, включая бактерии, вирусы и одноклеточные эукариоты (археи, некоторые грибы). Обилие и разнообразие бактерий увеличивается от желудка (10^2 – 10^4 клеток/мл) к толстой кишке ($>10^{12}$ клеток/мл) по мере снижения напряжения кислорода [51]. У здоровых людей флора толстой кишки в основном представлена пятью типами микроорганизмов. Значительные доли составляют *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (в совокупности 90%), за которыми следуют *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* и, в меньшей степени, *Proteobacteria*. Относительно устойчивый состав микробиоты кишечника здорового человека подвержен влиянию множества различных факторов, включая диету, инфекции, воздействие аллергенов, лекарств и ряда заболеваний. В современном представлении микробы, их метагеном и метаболическая активность являются решающими факторами, определяющими баланс между здоровым и патологическим состоянием организма хозяина [52].

Кишечная микробиота имеет чрезвычайно важное значение для организма человека. Метаболическая роль люминальных бактерий включает регуляцию моторики кишечника, расщепление неперевариваемых полисахаридов, биотрансформацию конъюгированных желчных кислот, выработку незаменимых витаминов (группы В и К), микроэлементов, аминокислот и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [53, 54]. Другой функцией комменсальной микрофлоры является антагонизм с патогенами через производство бактериоцинов и конкуренцию за питательные вещества. Нормальная микробиота модулирует барьерную функцию кишечника, регулируя образование слоя слизи, самообновление и регенерацию эпителиальных клеток, а также восстановление структуры белков ПК. Так, например, *Akkermansia muciniphila* (анаэробный муцинофильный симбионт кишечника) стимулирует пролиферацию и миграцию энтероцитов в поврежденных участках слизистой оболочки толстой кишки [55]. Физиологический уровень активных форм кислорода, генерируемый микробиотой кишечника, также способствует пролиферации и барьерным функциям эпителия кишечника [56]. М. Johansson и соавт. в своем исследовании показали, что слой кишечной слизи мышей, выращенных в стерильных условиях и не содержащий микробов, более тонкий и проницаем для шариков размером с бактерии по сравнению с животными, выращенными обычным способом [57]. Нормальная микробная флора также модулирует иммунный барьер, участвуя в развитии кишечного-ассоциированной

лимфоидной ткани, выработке IgA и регуляции экспрессии рецепторов распознавания образов бактерий на поверхности эпителиальных клеток кишечника [58].

Многие физиологические эффекты нормальной микробиоты связаны с выделяемыми ею конечными продуктами ферментации, жирными кислотами с разветвленной цепью (изовалерат, изобутират и капроат), D-лактатом и особенно КЦЖК (ацетатом, пропионатом и бутиратом). Бутират, образующийся в толстой кишке в результате расщепления крахмала бактероидами, является наиболее изученной из КЦЖК вследствие его плейотропного воздействия на метаболизм, иммунную функцию и целостность эпителиального барьера. Энтероциты получают до 60–70% своей энергии от окисления КЦЖК [59]. В исследованиях *in vitro* с использованием клеточных линий было показано, что бутират может оказывать различные благотворные эффекты, такие как усиление барьерной функции кишечника [60], ингибирование окислительного стресса и уменьшение транслокации некоторых патогенов [61]. КЦЖК посредством эпигенетической регуляции Foxp3 гена индуцируют функциональный пул T-регуляторных клеток толстой кишки, который эффективно подавляет воспаление и улучшает восстановление тканей слизистой оболочки [62]. Применение бутират-продуцирующих *Clostridium tyrobutyricum* предотвращает острый колит у мышей, вызванный декстран сульфатом натрия [63]. КЦЖК, синтезируемые *B. Thetaiotaomicron* или *Faecalibacterium prausnitzii*, дифференцированно регулируют выработку простагландинов, тем самым стимулируя экспрессию MUC2 в эпителиальных клетках кишечника. Этот механизм, включающий функциональное взаимодействие между миофибробластами и эпителиальными клетками, может играть важную роль в мукопротекторном эффекте продуктов бактериальной ферментации [64]. Внекишечное действие КЦЖК заключается в регуляции аппетита, метаболизма глюкозы и липидов [65].

Полезные эффекты микробиоты кишечника в значительной степени зависят от ее состава, который, как известно, может резко изменяться при различных патологических состояниях человека [66]. Аномальный дисбаланс микробного сообщества и дефектные функции кишечной микробиоты, называемые дисбактериозом, влияют на состояние всех компонентов кишечного барьера. У мышей снижение микробного разнообразия кишки приводит к изменению структуры микроровор-

синок и снижению скорости обновления энтероцитов [67]. Микробиота оказывает значимое воздействие на развитие кишечной нервной системы. У животных, получающих антибиотики, наблюдается снижение числа кишечных нейронов, изменение экспрессии нейромедиаторов, задержка опорожнения желудка и кишечного транзита [68]. Кроме того, описаны специфические штаммы бактерий, влияющие на миоэлектрическую активность тонкой кишки [69]. Ряд бактериальных продуктов, включая липополисахариды, флагеллин и липотейхоевые кислоты, вовлечены в регуляцию генов муцина, блокируя выработку нормальной слизи [70].

Воспаление, опосредованное изменениями состава микробиоты, вероятно, является одним из основных индукторов нарушений барьерных свойств кишечного эпителия. Некоторые воспалительные цитокины, такие как ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-17, приводят к повышению проницаемости кишечника через измененную экспрессию и локализацию белков ПК или повышенную экспрессию киназы легкой цепи миозина. Напротив, противовоспалительный цитокин ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) усиливают барьерную функцию эпителия и восстанавливают индуцированную патогенами повышенную проницаемость [2]. Манипулирование микрофлорой кишечника с помощью антибиотиков и пробиотиков может приводить к восстановлению нормальной флоры и проницаемости кишки, что также является косвенным доказательством ее влияния на барьерные свойства слизисто-эпителиального слоя кишечной стенки [71]. Изменение состава комменсальной кишечной микрофлоры или появление патобионтов, в свою очередь, может способствовать прогрессированию основного заболевания, что было показано на примере болезни Крона [72], диабета II типа и ожирения [73]. Изучение особенностей дисбактериоза у больных с ХБП, а также влияния этих изменений на состояние барьерной функции и проницаемости кишечника является не менее актуальной проблемой, учитывая непрерывно растущее число больных с различными нефропатиями.

Кишечный дисбактериоз и ХБП.

ХБП является одним из наиболее социально значимых неинфекционных заболеваний, распространенность которого составляет около 10% среди населения экономически развитых стран мира [74]. Хорошо известно, что патология желудочно-кишечного тракта часто встречается среди пациентов с заболеваниями почек. Диспепсические

симптомы наблюдаются уже на ранних стадиях ХБП и имеют тенденцию усиливаться по мере прогрессирования почечной недостаточности. До 80% больных, получающих лечение диализом, отмечают жалобы на тошноту, рвоту, нарушение аппетита, вздутие живота и запоры. Эти пациенты по сравнению с лицами с нормальной функцией почек имеют значимо более высокий риск развития гастроэзофагеального рефлюкса, язвенной болезни, цирроза печени, острого панкреатита, дивертикулита, кишечной непроходимости, мезентериальной ишемии и желудочно-кишечных кровотечений [75, 76]. У больных с ХБП нередко обнаруживаются отек и воспаление слизистой оболочки кишки, укорочение и нарушения структуры кишечных ворсинок, а также лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки. Так, N. Vaziri и соавт. при аутопсийных исследованиях 78 диализных больных описали морфологические признаки тотального хронического воспаления желудочно-кишечного тракта от пищевода до толстой кишки [77].

Среди всех компонентов кишечного барьера наиболее изученным при различных нефропатиях является кишечная микробиота [78]. M. Simenhoff и соавт. еще в 1970-х годах были одними из первых, кто продемонстрировал заметно измененное микробное разнообразие кишечника у пациентов с почечной недостаточностью. Двенадцатиперстная и тощая кишка, которые у здорового человека практически лишены микробной флоры, у пациентов с ХБП были интенсивно колонизированы аэробными и анаэробными бактериями [79]. Антибиотикотерапия привела к подавлению роста патогенов, снизила уровень аминовых токсинов в сыворотке крови, а пациенты сообщили об улучшении общего самочувствия [80]. Изменения состава выдыхаемых газов у животных и больных с терминальной почечной недостаточностью по сравнению со здоровым, также являются косвенным подтверждением дисбактериоза кишечника [81, 82].

Новые диагностические подходы идентификации патогенов, такие как полимеразная цепная реакция, методы секвенирования, MALDI-ToF масс-спектрометрия и другие в последние годы позволили более детально охарактеризовать изменения микробиоты при различных патологиях, в том числе при нефропатиях. N. Vaziri и соавт. с помощью технологии ДНК-микрочип продемонстрировали весьма значительные различия в обилии 190 микробных операционных таксономических единиц, принадлежащих к 23 семей-

ствам бактерий, между диализными больными и здоровыми добровольцами. Было установлено, что содержание *Lactobacillaceae* и *Prevotellaceae*, считающихся нормальными симбионтами толстой кишки, значительно снижалось, а количество энтеробактерий и анаэробных видов энтерококков было увеличено в 100 раз. Чтобы изолировать эффекты уремии от влияния сопутствующих факторов (этиология почечной недостаточности, диета, прием лекарственных препаратов и другие индивидуальные различия), микробиом кала аналогичным образом был изучен у крыс через 8 нед после 5/6 нефрэктомии и фиктивно оперированных животных. У крыс с ХБП также были выявлены значительные различия в обилии 175 микробных операционных таксономических единиц, что подтверждает участие дисфункции почек в формировании дисбактериоза кишечника [83]. В исследовании J. Wong и соавт. микробный геномный анализ образцов кала пациентов, получающих лечение диализом, показал, что хроническая почечная недостаточность приводит к расширению бактериальных семейств, обладающих уреазой и другими ферментами, участвующих в выработке токсичных метаболитов. Среди 19 микробных семейств, доминировавших у пациентов с терминальной ХБП, 12 обладали уреазой (*Alteromonadaceae*, *Cellulomonadaceae*, *Clostridiaceae*, *Dermbacteriaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Halomonadaceae*, *Methylococcaceae*, *Micrococcaceae*, *Moraxellaceae*, *Polyangiaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Xanthomonadaceae*), пять – уриказой (*Cellulomonadaceae*, *Dermbacteriaceae*, *Micrococcaceae*, *Polyangiaceae*, *Xanthomonadaceae*), а три – характеризовались наличием ферментов, образующих уремиические токсины индоксил сульфат и p-крезол (*Clostridiaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Verrucomicrobiaceae*). В то же время *Lactobacillaceae* и *Prevotellaceae*, синтезирующие бутират, были среди четырех семейств микроорганизмов с заметно сниженным обилием в образцах кала больных с почечной недостаточностью [84]. По данным X. Wong и соавт., *Eggerthella lenta*, расщепляющая полифенолы в предшественники гиппуровой кислоты (бензойную и 4-гидроксибензойную кислоту), а также *Fusobacterium nucleatum*, участвующая в образовании индола и фенола, являются наиболее частыми видами аберрантной микробиоты у пациентов с ХБП [85, 86]. Zhao J. и соавт. в недавнем систематическом обзоре 25 исследований, в которых приняли участие в общей сложности 1436 пациентов с ХБП и 918 здоровых лиц, показали, что для больных с додиализными стадиями почечной недостаточности

характерно обилие *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Escherichia Shigella*, *Desulfovibrio* и *Streptococcus*, а также пониженное содержание *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Pyramidobacter*, *Prevotellaceae* UCG-001 и *Prevotella*_9. Вместе с тем, у лиц на заместительной терапии функции почек содержание *Proteobacteria*, *Streptococcus* и *Fusobacterium* также было повышено, в то время как количество *Prevotella*, *Coprococcus*, *Megamonas* и *Faecalibacterium* снижалось. Изменения состава микробиоты у этих больных сопровождалось более высокими концентрациями триметиламина (ТМАО) и р-крезил сульфата и более низким содержанием КЦЖК [87].

Системные эффекты уремических токсинов микробного происхождения.

В процессе прогрессирования ХБП до терминальной стадии состав микробиоты претерпевает трансформацию из симбиотического в дисбиотическое состояние, что сопровождается повышением ферментации белков в толстой кишке и, как следствие, увеличением продукции уремических токсинов микробного происхождения, усиливающимся снижением их экскреции поврежденными почками [88]. Нарушения целостности кишечного барьера способствуют транслокации этих веществ через стенку кишечника в кровоток. Попав в циркуляцию, продукты аномального микробного метаболизма, наряду с другими токсичными веществами, вызывают оксидативный стресс, местное и системное воспаление, а также могут оказывать патогенное воздействие на различные типы клеток, включая клетки почечных канальцев, иммунные и эндотелиальные клетки, клетки соединительной ткани. Их накопление связано с прогрессированием ХБП, сердечно-сосудистыми заболеваниями, белково-энергетической недостаточностью, повышенным риском тромбозомболических осложнений, неврологическими расстройствами, кальцификацией сосудов, увеличением кардиоваскулярной и общей смертности [89–91].

К настоящему времени было обнаружено, по меньшей мере, 150 различных уремических токсинов. Достижения в области метаболомных и протеомных исследований постоянно расширяют этот список, однако, доказать токсичность вновь обнаруженных молекул не всегда удается. На основе своих физико-химических характеристик, уремические токсины могут быть классифицированы на три группы [92]:

- водорастворимые низкомолекулярные молекулы (карбонильные соединения, пурины, никотинамиды);

- «средние молекулы» (фактор роста фибробластов-23, адипонектин, лептин, резистин, цитокины);

- молекулы различного размера, связанные с белками (конечные продукты гликирования, полиамины, гиппураты, производные индола, фенола и др.). В зависимости от места происхождения уремические токсины подразделяются на эндогенные, экзогенные или микробные.

К наиболее изученным уремическим токсинам микробного происхождения относятся индоксил сульфат, р-крезил сульфат и ТМАО. Их концентрация увеличивается пропорционально снижению выделительной функции почек [93]. При этом ТМАО эффективно удаляется с помощью диализа в отличие от связанных с белками индоксил сульфата и р-крезил сульфата, клиренс которых на диализе составляет 31,8 и 29,1 % соответственно [94].

Индоксил сульфат и р-крезил сульфат образуются в результате микробной ферментации ароматических аминокислот – триптофана, тирозина и фенилаланина. Было обнаружено, что индоксил сульфат вызывает повреждение подоцитов и тубулоинтерстициальный фиброз, способствующий прогрессированию ХБП [95]. Кроме того, высказано предположение, согласно которому повышенные уровни индоксил сульфата связаны с усилением окислительного стресса в эндотелиальных клетках, пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов, усилением жесткости сосудов, кальцификацией аорты, общей и сердечно-сосудистой смертностью у пациентов с ХБП [96, 97]. Неблагоприятные эффекты индоксил сульфата также включают ингибирующее действие на дифференцировку и функцию остеокластов, развитие адинамической болезни костей, остеопороза, снижение эритропоеза и стимуляцию апоптоза эритроцитов [98–100]. В экспериментальном исследовании у мышей с частичной нефрэктомией индоксил сульфат и р-крезил сульфат активировали внутрипочечную ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и индуцировали интерстициальный фиброз и гломерулосклероз [101]. Н. Watanabe и соавт. показали, что накопление р-крезил сульфата связано с тяжелым повреждением канальцев у 5/6-нефрэктомизированных крыс, поскольку он повышал уровень окислительного стресса и воспалительных цитокинов [102]. Более высокое содержание р-крезил сульфата повышает риск заболевания периферических сосудов и дисфункции сосудистого доступа у гемодиализных больных [103].

ТМАО представляет собой токсичный метаболит кишечного происхождения, который образуется в результате высвобождения холина из фосфатидилхолина и его превращения в триметиламин микробной флорой кишечника. Триметиламин впоследствии преобразуется в ТМАО монооксигеназами печени. В модельных исследованиях на животных добавление холина и ТМАО в пищу приводит к тубулоинтерстициальному фиброзу и прогрессирующей почечной дисфункции [104]. Высказано предположение, что ТМАО усиливает атеросклероз и тромбоз, приводя к увеличению заболеваемости ишемической болезнью сердца. Поэтому ТМАО был предложен в качестве потенциального суррогатного маркера для ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с почечной недостаточностью [105, 106]. В когорте больных с ХБП более высокие уровни ТМАО даже после поправки на традиционные факторы кардиоваскулярного риска были связаны с 1,9-кратным увеличением риска смертности от всех причин в течение 5-летнего периода наблюдения [104].

Дисбиотическая микробиота кишечника у больных с ХБП связана не только с усилением выработки уремических токсинов, но и с замедлением образования полезных метаболитов. Системные эффекты КЦЖК, содержание которых заметно снижается по мере прогрессирования почечной недостаточности, заключаются в замедлении атерогенеза, снижении уровня артериального давления, а также в уменьшении активности системного воспаления за счет подавления продукции цитокинов и хемокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и моноцитарный хемоаттрактантный белок [107].

Представленные данные свидетельствуют о том, что увеличение количества метаболитов, производимых дисбиотической микробиотой, является значимым фактором риска, способствующим прогрессированию ХБП и коморбидной патологии. Следовательно, попытка уменьшить количество уремических токсинов представляется разумной терапевтической стратегией для этой категории больных.

Механизмы влияния ХБП на состав микробиоты кишечника.

Снижение скорости клубочковой фильтрации и последующее повышение концентрации мочевины во внутриклеточном и внеклеточном компартментах приводят к ее интенсивному поступлению в желудочно-кишечный тракт. В просвете кишечника мочевины гидролизуются микробной

уреазой, образуя большое количество аммиака, который легко превращается в гидроксид аммония, взаимодействуя с водой. Это вызывает повышение люминального pH, раздражение и повреждение слизистой оболочки, способствует развитию энтероколита, а также оказывает негативное влияние на рост патобионтов [98]. Другим фактором, усиливающим изменения в биохимической среде кишечного тракта, является секреция значительного количества мочевой кислоты и оксалатов эпителием толстой кишки, представляющим адаптивную реакцию на снижение их экскреции почками [99,100]. Следует отметить, что аммиак и гидроксид аммония в отличие от оксалатов и мочевой кислоты хорошо растворимы в воде, поэтому могут достаточно легко попадать в системный кровоток и оказывать не только локальное, но и системное повреждающее действие. Эту особенность следует учитывать при оценке причин нарастания симптомов интоксикации при дисбактериозе у пациентов с ХБП.

Эффекты уремии могут усугубляться за счет диетических ограничений, рекомендуемых при ХБП. Рацион со сниженным содержанием калия, фосфора и пищевых волокон вследствие ограничения потребления фруктов, овощей, орехов и продуктов с высоким содержанием клетчатки уменьшает поступление крахмалов растительного происхождения в толстую кишку, где их ферментация бактероидами необходима для производства водорода, диоксида углерода, спирта и КЦЖК. Кроме того, эти продукты содержат много неперевариваемых сложных углеводов, являющихся основным источником питательных веществ для нормальной микробной флоры кишечника. Именно поэтому ограничение их приема способно существенно влиять на состав и метаболизм микробиоты. Среди причин, ассоциированных с развитием дисбактериоза у больных с ХБП, также можно выделить малоподвижный образ жизни и ограниченное потребление жидкости, замедляющие транзит химуса через кишку, а, следовательно, снижающие усвоение белка в тонкой кишке [87].

В дополнение к патофизиологическим механизмам, описанным выше, некоторые медицинские вмешательства могут в значительной степени отражаться на изменениях в биохимической и микробной среде желудочно-кишечного тракта у пациентов с прогрессирующей ХБП. Среди них препараты железа и различные фосфатсвязывающие агенты, такие как ацетат кальция, карбонат кальция, гидроксид алюминия, анионообменные смолы [101]. Частый прием антимикробных

средств, используемых для лечения инфекций сосудистого доступа, диализных перитонитов и других подобных осложнений, также оказывает немаловажное влияние на микрофлору кишечника у больных с терминальной почечной недостаточностью [102].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целостность и нормальная физиология слизисто-эпителиального слоя кишечника во многом определяются его взаимоотношениями с кишечной микробиотой. Измененный микробный состав тесно связан с дисфункцией кишечного барьера, которая часто сопровождается повышенной проницаемостью стенки кишки. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о наличии специфических патологических отклонений в микробиоте кишечника при ХБП со сдвигом микробного метаболизма преимущественно в сторону протеолитической ферментации. Изменения в биохимической среде кишечника, опосредованные уремией, в совокупности с диетическими ограничениями и медикаментозной полипрагмазией влияют на состав и функции кишечной микробиоты, а также нарушают целостность слизисто-эпителиального слоя. Фрагменты бактерий, продукты микробного происхождения и другие токсины попадают в кровоток через «дырявый кишечник», способствуя прогрессированию ХБП и связанных с ней осложнений. В настоящее время доступны различные методы (*in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*) оценки барьерных свойств и проницаемости кишечника, каждый из которых обладает уникальными преимуществами и недостатками. Дальнейшее изучение патогенетических связей в двунаправленной оси кишечник–почка может представить новые терапевтические возможности для профилактики и лечения ХБП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Schultz I, Keita A. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells* 2020;17;9(8):1909. doi: 10.3390/cells9081909
- Wells J, Brummer R, Derrien M et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017;312(3):171–193. doi: 10.1152/ajpgi.00048.2015
- Chelakkot C, Ghim J, Ryu S. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med* 2018;50(8):1–9. doi: 10.1038/s12276-018-0126-x
- Groschwitz K, Hogan S. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(1):3–22. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.038
- Chakaroun R, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients* 2020;12(4):1082. doi: 10.3390/nu12041082
- Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F et al. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome* 2020;8(1):36. doi: 10.1186/s40168-020-00821-0
- Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis* 2016;1(3):135–145. doi: 10.1159/000447252
- Odenwald M, Turner J. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(9):1075–1083. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.001
- Meijers B, Farré R, Dejongh S et al. Intestinal Barrier Function in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)* 2018;10(7):298. doi: 10.3390/toxins10070298
- March D, Graham-Brown M, Stover C et al. Intestinal Barrier Disturbances in Haemodialysis Patients: Mechanisms, Consequences, and Therapeutic Options. *Biomed Res Int* 2017;2017:5765417. doi: 10.1155/2017/5765417
- Dekker J, Rossen J, Büller H, Einerhand A. The MUC family: an obituary. *Trends Biochem Sci* 2002;27(3):126–131. doi: 10.1016/s0968-0004(01)02052-7.
- Paone P, Cani P. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut* 2020;69(12):2232–2243. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322260
- France M, Turner J. The mucosal barrier at a glance. *J Cell Sci* 2017;130(2):307–314. doi: 10.1242/jcs.193482
- Markov A, Aschenbach J, Amasheh S. The epithelial barrier and beyond: claudins as amplifiers of physiological organ functions. *IUBMB Life* 2017;69(5):290–296. doi: 10.1002/iub.1622.
- Garcia-Hernandez V, Quiros M, Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann NY Acad Sci* 2017;1397(1):66–79. doi: 10.1111/nyas.13360
- Markov A, Veshnyakova A, Fromm M et al. Segmental expression of claudin proteins correlates with tight junction barrier properties in rat intestine. *J Comp Physiol B* 2010;180(4):591–598. doi: 10.1007/s00360-009-0440-7
- Krug S, Amasheh S, Richter J et al. Tricellulin forms a barrier to macromolecules in tricellular tight junctions without affecting ion permeability. *Mol Biol Cell* 2009;20(16):3713–3724. doi: 10.1091/mbc.e09-01-0080
- Fanning A, Van Itallie C, Anderson J. Zonula occludens-1 and -2 regulate apical cell structure and the zonula adherens cytoskeleton in polarized epithelia. *Mol Biol Cell* 2012;23(4):577–590. doi: 10.1091/mbc.E11-09-0791.
- Markov A, Aschenbach J, Amasheh S. Claudin clusters as determinants of epithelial barrier function. *IUBMB Life* 2015;67(1):29–35. doi: 10.1002/iub.1347
- Turner J. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9(11):799–809. doi: 10.1038/nri2653
- Macpherson A, Yilmaz B, Limenitakis J, Ganai-Vonarburg S. IgA Function in Relation to the Intestinal Microbiota. *Annu Rev Immunol* 2018;36:359–381. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053238
- Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 2016;4(4):e1251384. doi: 10.1080/21688370.2016.1251384
- Hollander D, Kaunitz J. The "Leaky Gut": Tight Junctions but Loose Associations? *Dig Dis Sci* 2020;65(5):1277–1287. doi: 10.1007/s10620-019-05777-2
- Garcia-Castillo M, Chinnapen D, Lencer W. Membrane Transport across Polarized Epithelia. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;9(9):a027912. doi: 10.1101/cshperspect.a027912
- Kucharzik T, Lügering N, Rautenberg K et al. Role of M cells in intestinal barrier function. *Ann NY Acad Sci* 2000;915:171–183. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05240.x
- Bischoff S, Barbara G, Buurman W et al. Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014;14:189. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7
- Muto S. Physiological roles of claudins in kidney tubule paracellular transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;312(1):F9–F24. doi: 10.1152/ajprenal.00204.2016

28. Prot-Bertoye C, Houillier P. Claudins in Renal Physiology and Pathology. *Genes (Basel)* 2020;11(3):290. doi: 10.3390/genes11030290
29. Man A, Bertelli E, Rentini S et al. Age-associated modifications of intestinal permeability and innate immunity in human small intestine. *Clin Sci (Lond)* 2015;129(7):515–527. doi: 10.1042/CS20150046
30. Karhu E, Forsgard R, Alanko L et al. Exercise and gastrointestinal symptoms: running-induced changes in intestinal permeability and markers of gastrointestinal function in asymptomatic and symptomatic runners. *Eur J Appl Physiol* 2017;117(12):2519–2526. doi: 10.1007/s00421-017-3739-1
31. Camilleri M, Madsen K, Spiller R et al. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease [published correction appears in *Neurogastroenterol Motil* 2012;24(10):976. Van Meerveld, B G [corrected to Greenwood-Van Meerveld, B]]. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24(6):503–512. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x
32. Markov A, Falchuk E, Kruglova N et al. Claudin expression in follicle-associated epithelium of rat Peyer's patches defines a major restriction of the paracellular pathway. *Acta Physiol (Oxf)* 2016;216(1):112–119. doi: 10.1111/apha.12559
33. Radloff J, Falchuk E, Markov A, Amasheh S. Molecular Characterization of Barrier Properties in Follicle-Associated Epithelium of Porcine Peyer's Patches Reveals Major Sealing Function of Claudin-4. *Front. Physiol* 2017;14(8):579. doi: 10.3389/fphys.2017.00579
34. Fihn B, Sjöqvist A, Jodal M. Permeability of the rat small intestinal epithelium along the villus-crypt axis: effects of glucose transport. *Gastroenterology* 2000;119(4):1029–1036. doi: 10.1053/gast.2000.18148
35. Simanenkov V, Maev I, Tkacheva O et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021;20(1):2758. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758
36. Wyatt J, Vogelsang H, Hübl W et al. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet* 1993;341(8858):1437–1439. doi: 10.1016/0140-6736(93)90882-h
37. Hollander D, Vadheim C, Brettholz E et al. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor. *Ann Intern Med* 1986;105(6):883–885. doi: 10.7326/0003-4819-105-6-883
38. Su L, Nalle S, Sullivan E et al. Genetic ablation of myosin light chain kinase limits epithelial barrier dysfunction and attenuates experimental inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009;136(5):A81. doi: 10.1016/S0016-5085(09)60365-6
39. Grootjans J, Thuijls G, Verdam F et al. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg* 2010;2(3):61–69. doi: 10.4240/wjgs.v2.i3.61
40. van Wijck K, Verlinden T, van Eijk H et al. Novel multi-sugar assay for site-specific gastrointestinal permeability analysis: a randomized controlled crossover trial. *Clin Nutr* 2013;32(2):245–251. doi: 10.1016/j.clnu.2012.06.014
41. Galipeau H, Verdu E. The complex task of measuring intestinal permeability in basic and clinical science. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28(7):957–965. doi: 10.1111/nmo.12871
42. Rusticeanu M, Zimmer V, Lammert F. Visualising and quantifying intestinal permeability -where do we stand. *Ann Hepatol* 2021;23:100266. doi: 10.1016/j.aohp.2020.09.010
43. Knight R, Vrbanac A, Taylor B et al. Best practices for analysing microbiomes. *Nat Rev Microbiol* 2018;16(7):410–422. doi: 10.1038/s41579-018-0029-9
44. Ranjan R, Rani A, Finn P, Perkins D. Multiomic Strategies Reveal Diversity and Important Functional Aspects of Human Gut Microbiome. *Biomed Res Int* 2018;2018:6074918. doi: 10.1155/2018/6074918
45. Herrmann J, Turner J. Beyond Ussing's chambers: contemporary thoughts on integration of transepithelial transport. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016;310(6):423–431. doi: 10.1152/ajpcell.00348.2015
46. Dosh R, Jordan-Mahy N, Sammon C, Le Maitre C. Tissue Engineering Laboratory Models of the Small Intestine. *Tissue Eng Part B Rev* 2018;24(2):98–111. doi: 10.1089/ten.teb.2017.0276
47. Schutgens F, Clevers H. Human Organoids: Tools for Understanding Biology and Treating Diseases. *Annu Rev Pathol* 2020;15:211–234. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032611
48. Bertiaux-Vandaële N, Youmba S, Belmonte L et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol* 2011;106(12):2165–2173. doi: 10.1038/ajg.2011.257
49. Johansson M, Hansson G. Preservation of mucus in histological sections, immunostaining of mucins in fixed tissue, and localization of bacteria with FISH. *Methods Mol Biol* 2012;842:229–235. doi: 10.1007/978-1-61779-513-8_13
50. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11(9):821–834. doi: 10.1080/17474124.2017.1343143
51. Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59–65. doi: 10.1038/nature08821
52. Turnbaugh P, Ley R, Hamady M et al. The human microbiome project. *Nature* 2007;449(7164):804–810. doi: 10.1038/nature06244
53. Hooper L, Midtvedt T, Gordon J. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr* 2002;22:283–307. doi: 10.1146/annurev.nutr.22.011602.092259
54. Burkholder P, McVeigh I. Synthesis of vitamins by intestinal bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1942;28:285–289. doi: 10.1073/pnas.28.7.285
55. Alam A, Leoni G, Quiros M et al. The microenvironment of injured murine gut elicits a local pro-restitutive microbiota. *Nat Microbiol* 2016;1:15021. doi: 10.1038/nmicrobiol.2015.21
56. Jones R, Luo L, Ardita C et al. Symbiotic lactobacilli stimulate gut epithelial proliferation via Nox-mediated generation of reactive oxygen species. *EMBO J* 2013;32(23):3017–3028. doi: 10.1038/emboj.2013.224
57. Johansson M, Jakobsson E, Holmén-Larsson J et al. Normalization of Host Intestinal Mucus Layers Requires Long-Term Microbial Colonization. *Cell Host Microbe* 2015;18(5):582–592. doi: 10.1016/j.chom.2015.10.007
58. Round J, Mazmanian S. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9:313–323. doi: 10.1038/nri2515
59. den Besten G, van Eunen K, Groen A et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 2013;54:2325–2340. doi: 10.1194/jlr.R036012
60. Peng L, Li Z, Green R et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr* 2009;139(9):1619–1625. doi: 10.3945/jn.109.104638
61. Hamer H, Jonkers D, Venema K et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(2):104–119. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x
62. Smith P, Howitt M, Panikov N et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013;341(6145):569–573. doi: 10.1126/science.1241165
63. Hudcovic T, Kolinska J, Klepetar J et al. Protective effect of *Clostridium tyrobutyricum* in acute dextran sodium sulphate-induced colitis: differential regulation of tumour necrosis factor- α and interleukin-18 in BALB/c and severe combined immunodeficiency mice. *Clin Exp Immunol* 2012;167(2):356–365. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04498.x
64. Willemsen L, Koetsier M, van Deventer S, van Tol E. Short chain fatty acids stimulate epithelial mucin 2 expression through differential effects on prostaglandin E(1) and E(2) production by intestinal myofibroblasts. *Gut* 2003;52(10):1442–1447. doi: 10.1136/gut.52.10.1442

65. Salvadori M, Tsalouchos A. Microbiota, renal disease and renal transplantation. *World J Transplant* 2021;11(3):16–36. doi: 10.5500/wjt.v11.i3.16
66. Sekirov I, Russell S, Antunes L, Finlay B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90(3):859–904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009
67. Yu L, Wang J, Wei S, Ni Y. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2012;3(1):27–43. doi: 10.4291/wjgp.v3.i1.27
68. Ge X, Ding C, Zhao W et al. Antibiotics-induced depletion of mice microbiota induces changes in host serotonin biosynthesis and intestinal motility. *J Transl Med*. 2017;15(1):13. doi: 10.1186/s12967-016-1105-4
69. Husebye E, Hellstrom P, Sundler F et al. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280(3):G368–380. doi: 10.1152/ajpgi.2001.280.3.G368
70. McNamara N, Basbaum C. Signaling networks controlling mucin production in response to Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Glycoconj J* 2001;18(9):715–722. doi: 10.1023/a:1020875423678
71. Cosola C, Rocchetti M, Sabatino A et al. Microbiota issue in CKD: how promising are gut-targeted approaches? *J Nephrol* 2019;32(1):27–37. doi: 10.1007/s40620-018-0516-0
72. Scanlan P, Shanahan F, O'Mahony C, Marchesi J. Culture-independent analyses of temporal variation of the dominant fecal microbiota and targeted bacterial subgroups in Crohn's disease [published correction appears in *J Clin Microbiol* 2007;45(5):1671]. *J Clin Microbiol* 2006;44(11):3980–3988. doi: 10.1128/JCM.00312-06
73. Chakaroun R, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients* 2020;12(4):1082. doi: 10.3390/nu12041082
74. Xie Y, Bowe B, Mokdad A et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int* 2018;94(3):567–581. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.011
75. Lee Y, Hung S, Wang H et al. Different Risk of Common Gastrointestinal Disease Between Groups Undergoing Hemodialysis or Peritoneal Dialysis or With Non-End Stage Renal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(36):e1482. doi: 10.1097/MD.0000000000001482
76. Costa-Moreira P, Vilas-Boas F, Teixeira Fraga A, Macedo G. Particular aspects of gastroenterological disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a clinically focused review. *Scand J Gastroenterol* 2020;55(2):129–138. doi: 10.1080/00365521.2020.1722217
77. Vaziri N, Dure-Smith B, Miller R, Mirahmadi M. Pathology of gastrointestinal tract in chronic hemodialysis patients: an autopsy study of 78 cases. *Am J Gastroenterol* 1985;80(8):608–611
78. Лукичев БГ, Румянцев АШ, Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение первое. *Нефрология* 2018;22(4):57–73. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73
- LukichevBG, RummyantsevAS, AkimenkoV. Colonic microbiota and chronic kidney disease. Message one. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(4):57–73. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73
79. Simenhoff M, Saukkonen J, Burke J et al. Bacterial populations of the small intestine in uremia. *Nephron* 1978;22(1–3):63–68. doi: 10.1159/000181424
80. Simenhoff M, Saukkonen J, Burke J et al. Amine metabolism and the small bowel in uraemia. *Lancet* 1976;2(7990):818–821. doi: 10.1016/s0140-6736(76)91207-1
81. Meinardi S, Jin K, Barletta B et al. Exhaled breath and fecal volatile organic biomarkers of chronic kidney disease. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830(3):2531–2537. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.12.006
82. Lee H, Pahl M, Vaziri N, Blake D. Effect of hemodialysis and diet on the exhaled breath methanol concentration in patients with ESRD. *J Ren Nutr* 2012;22(3):357–364. doi: 10.1053/j.jrn.2011.07.003
83. Vaziri N, 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
84. Wong J, Piceno Y, DeSantis T 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
85. Wang X, Yang S, Li S et al. Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents. *Gut* 2020;69(12):2131–2142. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319766
86. Moco S, Martin F, Rezzi S. Metabolomics view on gut microbiome modulation by polyphenol-rich foods. *J Proteome Res* 2012;11(10):4781–4790. doi: 10.1021/pr300581s
87. 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
88. Ермоленко ВМ, Михайлова НА, Батэрдэнэ С. Уремический синдром и уремические токсины (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2008;10(3,4):182–272
- Ermolenko V, Mikhailova N, Baterdene S. Uremic syndrome and uremic toxins (Review). *Nephrology and dialysis* 2008;10(3,4):182–272. (In Russ.)
89. Fryc J, Naumnik B. Thrombolome and Its Emerging Role in Chronic Kidney Diseases. *Toxins (Basel)* 2021;13(3):223. doi: 10.3390/toxins13030223
90. Chao C, Lin S. Uremic Toxins and Frailty in Patients with Chronic Kidney Disease: A Molecular Insight. *Int J Mol Sci* 2021;22(12):6270. doi: 10.3390/ijms22126270
91. Rysz J, Franczyk B, Lawiński J et al. The Impact of CKD on Uremic Toxins and Gut Microbiota. *Toxins (Basel)* 2021;13(4):252. doi: 10.3390/toxins13040252
92. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. *Toxins (Basel)* 2018;10(1):33. doi: 10.3390/toxins10010033
93. Kim S, Song I. The clinical impact of gut microbiota in chronic kidney disease. *Korean J Intern Med* 2020;35(6):1305–1316. doi: 10.3904/kjim.2020.411
94. Bain M, Faull R, Fornasini G et al. Accumulation of trimethylamine and trimethylamine-N-oxide in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1300–1304. doi: 10.1093/ndt/gfk056
95. Ichii O, Otsuka-Kanazawa S, Nakamura T et al. Podocyte injury caused by indoxyl sulfate, a uremic toxin and aryl-hydrocarbon receptor ligand. *PLoS One* 2014;9(9):e108448. doi: 10.1371/journal.pone.0108448
96. Barreto F, Barreto D, Liabeuf S et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1551–1558. doi: 10.2215/CJN.03980609
97. Лукичев БГ, Подгаецкая ОЮ, Карунная АВ, Румянцев АШ. Индоксил сульфат при хронической болезни почек. *Нефрология* 2014;18(1):25–32. doi: 10.24884/1561-6274-2014-18-1-20-24
- Lukichev BG, Karunnaya AV, Rummyantsev AS. Indoxyl sulphate at chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(1):25–32. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2014-18-1-20-24
98. Mozar A, Louvet L, Godin C et al. Indoxyl sulphate inhibits osteoclast differentiation and function. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(6):2176–2181. doi: 10.1093/ndt/gfr647
99. Chiang C, Tanaka T, Inagi R et al. Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. *Lab Invest* 2011;91(11):1564–1571. doi: 10.1038/labinvest.2011.114
100. Ahmed M, Abed M, Voelkl J, Lang F. Triggering of suicidal erythrocyte death by uremic toxin indoxyl sulfate. *BMC Nephrol* 2013;14:244. doi: 10.1186/1471-2369-14-244
101. Sun C, Chang S, Wu M. Uremic toxins induce kidney

fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. *PLoS One* 2012;7(3):e34026. doi: 10.1371/journal.pone.0034026

102. Watanabe H, Miyamoto Y, Honda D et al. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress by activation of NADPH oxidase. *Kidney Int* 2013;83(4):582–592. doi: 10.1038/ki.2012.448

103. Lin C, Pan C, Liu H et al. The role of protein-bound uremic toxins on peripheral artery disease and vascular access failure in patients on hemodialysis. *Atherosclerosis* 2012;225(1):173–179. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.012

104. Tang W, Wang Z, Kennedy D et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res* 2015;116(3):448–455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360

105. Stubbs J, House J, Ocque A et al. Serum Trimethylamine-N-Oxide is Elevated in CKD and Correlates with Coronary Atherosclerosis Burden. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(1):305–313. doi: 10.1681/ASN.2014111063

106. Koeth R, Wang Z, Levison B et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19(5):576–585. doi: 10.1038/nm.3145

107. Layden B, Angueira A, Brodsky M et al. Short chain fatty acids and their receptors: new metabolic targets. *Transl Res* 2013;161(3):131–140. doi: 10.1016/j.trsl.2012.10.007

108. Vaziri N, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013;37(1):1–6. doi: 10.1159/000345969

109. Lau W, Chang Y, Vaziri N. The consequences of altered microbiota in immune-related chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(10):1791–1798. doi: 10.1093/ndt/gfaa087

110. Evenepoel P, Poesen R, Meijers B. The gut-kidney axis. *Pediatr Nephrol* 2017;32(11):2005–2014. doi: 10.1007/s00467-016-3527-x

111. Lee T, Clavel T, Smirnov K et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut* 2017;66(5):863–871. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309940

112. Vaziri N, Zhao 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

Сведения об авторах:

Пятченков Михаил Олегович, канд. мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6.
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ.
Тел.: +7 (812) 5424314, E-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-5893-3191

Проф. Марков Александр Георгиевич, д-р. биол. наук
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9.
Санкт-Петербургский государственный университет, каф.
общей физиологии. Тел.: +7(812) 3289589, E-mail:a.markov@
spbu.ru ORCID: 0000-0002-2867-044X

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р. мед. наук
199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. 197022,
Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Санкт-
Петербургский государственный университет, кафедра
факультетской терапии. Первый Санкт-Петербургский го-
сударственный медицинский университет им. акад. И.П. Пав-
лова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.:
+7(812)326-03-26, Тел.: +7(812)234-01-65, E-mail: rash.56@
mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

About the authors:

Mikhail O. Pyatchenkov, MD, PhD
Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical
Academy, Department of nephrology and blood purification.
Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-5893-3191

Prof. Alexander G. Markov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskaj nab.
7-9, St. Petersburg, State University, Department of General
Physiology. Phone: +7 (812) 3289589; E-mail: a.markov@spbu.
ru ORCID: 0000-0002-2867-044X

Prof. Aleksandr Sh. Rumyantsev, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199106, Russia, St. Petersburg, Department of
Faculty therapy St. Petersburg University. Phone: +7 (812)
3260326; E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-
1043

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 02.10.2021;
одобрена после рецензирования 15.01.2021;
принята к публикации 01.02.2022.
The article was submitted 02.10.2021;
approved after reviewing 15.01.2021;
accepted for publication 01.02.2022.