

© А.Б. Кузнецова, Е.В. Празднова, В.А. Чистяков, О.Ю. Куцевалова, М.М. Батюшин, 2022
УДК 616.61-08 : 615.355.035

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-18-30

НУЖНЫ ЛИ ПРОБИОТИКИ В НЕФРОЛОГИИ?

*Анастасия Борисовна Кузнецова¹, Евгения Валерьевна Празднова²,
Владимир Анатольевич Чистяков³, Ольга Юрьевна Куцевалова⁴,
Михаил Михайлович Батюшин⁵✉*

¹⁻³Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Иванковского, Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону, Россия;

⁴Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, г. Ростов-на-Дону, Россия;

⁵кафедра внутренних болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

¹ anbkuznetzova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3565-9094>

² prazdnova@sfned.ru <https://orcid.org/0000-0001-7823-9044>

³ vladimirchi@sfned.ru <https://orcid.org/0000-0002-2596-0855>

⁴ olga_kutsevalova@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-7452-6994>

⁵ batjushin-m@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>

РЕФЕРАТ

Нарушения взаимодействия между хозяином и микробиотой патофизиологически значимы у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). При этом эффект является двунаправленным: с одной стороны, уремия влияет как на состав, так и на метаболизм микробиоты кишечника, а с другой стороны – уремические токсины возникают и удаляются в результате микробного метаболизма. Поэтому пробиотические препараты могут быть эффективным инструментом коррекции. Известны три позитивных механизма влияния пробиотиков: элиминация уремических удерживающих растворенных веществ (УУРВ), при которой происходит снижение превращения аминокислот в н-оксид триметиламина, п-крезилсульфат или индоксилсульфат; увеличение содержания в плазме крови короткоцепочечных жирных кислот; усиление гидролиза мочевины. ХБП является одним из частых осложнений сахарного диабета. Однако при этом заболевании не каждый способ введения пробиотиков может быть эффективным. Так, существенного влияния не наблюдалось при применении пробиотического йогурта. Многообещающие результаты даёт применение капсулированных пробиотиков: метаболические профили в 11 из 24 биомаркеров были положительными. Пробиотикотерапия может успешно применяться при заместительной почечной терапии.

Ключевые слова: микробиота, пробиотики, нефропатии, индоксил сульфат

Для цитирования: Кузнецова А.Б., Празднова Е.В., Чистяков В.А., Куцевалова О.Ю., Батюшин М.М. Нужны ли пробиотики в нефрологии? *Нефрология* 2022;26(4):18-30. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-18-30

ARE PROBIOTICS NEEDED IN NEPHROLOGY?

*Anastasia B. Kuznetzova¹, Evgeniya V. Prazdnova², Vladimir A. Chistyakov³,
Olga Yu. Kutsevalova⁴, Mikhail M. Batiushin⁵✉*

¹⁻³Department of Genetics, Academy of Biology and Biotechnology named after D.I. Ivanovsky, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

⁴Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

⁵Department of Internal Diseases No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

¹ anbkuznetzova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3565-9094>

² prazdnova@sfned.ru <https://orcid.org/0000-0001-7823-9044>

³ vladimirchi@sfned.ru <https://orcid.org/0000-0002-2596-0855>

⁴ olga_kutsevalova@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-7452-6994>

⁵ batjushin-m@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>

ABSTRACT

Violations of the interaction between the host and the microbiota are pathophysiologically significant in patients with chronic kidney disease (CKD). At the same time, the effect is bi-directional: on the one hand, uremia affects both the composition and metabolism of the intestinal microbiota, and on the other hand, uremic toxins arise and are removed as a result of microbial metabolism. Therefore, probiotic drugs can be an effective correction tool. There are three known positive mechanisms of the effect of probiotics: elimination of uremic retaining solutes (URVS), in which there is a decrease in the conversion of amino acids into trimethylamine n-oxide, p-cresyl sulfate or indoxyl sulfate; an increase in the content of short-chain fatty acids in blood plasma; increased hydrolysis of urea. CKD is one of the frequent complications of diabetes mellitus. However, with this disease, not every method of administration of probiotics can be effective. Thus, no significant effect was observed when using probiotic yogurt. The use of encapsulated probiotics gives promising results: metabolic profiles in 11 out of 24 biomarkers were positive. Probiotic therapy can be successfully used in renal replacement therapy.

Keywords: microbiota, probiotics, nephropathies, indoxyl sulfate

For citation: Kuznetzova A.B., Prazdnova E.V., Chistyakov V.A., Kutsevalova O.Yu., Batiushin M.M. Are probiotics needed in nephrology? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):18-30 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-18-30

ВВЕДЕНИЕ

Пробиотики – это «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [1, 2]. Среди их эффектов отмечены нормализация кишечной микробиоты и иммуномодуляция [3]. Пробиотики применяют чаще всего в качестве пищевых добавок. Однако в некоторых случаях они рассматриваются и в виде монотерапевтических агентов [4, 5]. Довольно широко проводятся исследования их влияния на пищеварение [6–9], а также стресс [6, 10], поведение [6, 10, 11], уровень глюкозы в крови [12], развитие мозга [11, 13], физиологическое старение [11], патологии, ассоциированные с алкогольной зависимостью и употреблением психоактивных веществ [11].

Положительный эффект наблюдался при исследовании влияния пробиотиков у пациентов с болезнью Альцгеймера [6, 14–16]. Была показана возможность купирования симптомов аутизма посредством микробных метаболитов, в том числе эндокринно-активных и нейротрансмиттеров, а также регуляции провоспалительных и регуляторных цитокинов [6, 11, 14, 17]. Наблюдалось улучшение состояния больных с депрессивными расстройствами, которые сопровождались дисбиозом [6, 18, 19, 20]; больных с артериальной гипертензией – посредством влияния на инфильтрацию Т-клетками стенок сосудов [21]. Кроме того, положительное влияние пробиотиков отмечено при ожирении [6], тревожных состояниях [6], болезни Паркинсона [6] и шизофрении [2, 20].

В целом ряде работ показано и влияние пробиотиков на работу мочевыделительной системы, в особенности на работу почек. Продемонстрировано положительное влияние пробиотиков при различных формах хронической болезни почек (ХБП) [22–37].

Взаимосвязь кишечной микробиоты и почек.

Говоря о влиянии пробиотиков, нельзя не принимать во внимание взаимодействие собственной микробиоты хозяина с организмом, в особенности микробиоты кишечника. Известно, что микробиота вносит существенный вклад в метаболизм человека. Микробный метаболизм включает синтез витаминов и ферментацию углеводов, липидов, белков и желчных кислот [38]. Было установлено, что это взаимодействие не только важно для многих аспектов нормальной физиологии млекопитающих, но может также способствовать возникновению заболеваний, как связанных с воспалительными процессами в кишечнике, так и не касающихся желудочно-кишечного тракта напрямую [38].

Всё больше данных указывает на то, что нарушения взаимодействия между хозяином и микробиотой патофизиологически значимы у пациентов с ХБП [22–32, 36, 37]. При этом эффект двунаправленный: с одной стороны, уремия влияет как на состав, так и на метаболизм микробиоты кишечника, а с другой стороны – уремические токсины возникают в результате ее метаболизма.

Нарушение баланса микрофлоры кишечника может вызывать повреждение эпителиального барьера, что, в конечном итоге, приводит к увеличению воздействия эндотоксинов на хозяина [36]. Из-за диетических ограничений и желудочно-кишечных дисфункций микробный метаболизм смещается при ХБП в сторону преимущественно катаболизма белков [34]. Индоксилсульфат и *p*-крезилсульфат, конечные продукты ферментации белка, и триметиламин-N-оксид, конечный продукт метаболизма холина и карнитина у микроорганизмов, являются примерами уремических токсинов микробного происхождения. Их сосудистая и почечная токсичность широко продемонстрирована в экспериментальных и клинических исследованиях [30, 36, 38]. Эти кометаболиты являются привлекательной мишенью для адъювантной терапии при ХБП. Варианты лечения включают диетическую терапию, пребиотики, пробиотики и ингибиторы ферментов хозяина и бактерий [36].

Ещё один из путей влияния кишечной микробиоты на почки опосредован разложением оксалата [39]. Данную реакцию осуществляет *Oxalobacter formigenes*, который, в частности, играет существенную роль в развитии оксалатно-кальциевого нефролитиаза [40]. Соответственно при недостатке данной бактерии в кишечнике данный процесс интенсифицируется [41, 42]. И напротив, при применении *Oxalobacter formigenes* в качестве пробиотика интенсивность гиперкальциурии и гипероксалурии существенно снижалась [42–44]. Немного позднее было показано, что в указанном процессе принимает участие целая группа представителей микробиоты. К таковым относятся виды родов *Prevotella*, *DialICTer*, *Faecalibacterium* и *Bacteroides* [45].

Ранее считалось, что образование конкрементов в почках обусловлено, главным образом, особенностями питания. Однако позднее выяснилось, что основная роль принадлежит эндогенно вырабатываемым оксалатам [46] и тому, сколь успешно микробиота кишечника справится с их расщеплением [39, 47–49]. Помимо этого, микробиота способна адаптироваться к повышению уровня оксалатов, что было показано у травоядного белогорлого лесного хомяка (*Neotoma albigula*). Микробная экоси-

стема желудочно-кишечной системы животного демонстрировала несколько вариантов адаптации к увеличению уровня потребления оксалатов [49]. В кишечной экосистеме способность разлагать оксалаты зависит от нескольких родов, включая *Lactobacillus*, *Enterococcus* и *Clostridium* [48].

Кишечная микробиота и образование конкрементов в почках.

Изменения кишечной микробиоты могут быть вовлечены в патофизиологию кальциевых камней в почках. Дисбаланс питательных веществ, такой как недостаточная гидратация, высокое потребление соли и животного белка, а также снижение потребления фруктов и овощей являются хорошо известными факторами риска образования камней в почках [39]. При этом данные факторы зачастую влияют на почки не только напрямую, но и опосредованно, через кишечную микробиоту.

Высокое потребление овощей и фруктов (ОИФ) связано со снижением риска возникновения камней в почках [39, 50] и со снижением литогенного потенциала в химическом составе мочи [51], так как эти продукты содержат мало кальция. Таким образом, увеличение потребления ОИФ считается одним из основных немедикаментозных предписаний для снижения риска рецидива образования конкрементов в почках [52, 53]. Регулярное употребление ОИФ может стимулировать увеличение диуреза и выведение ингибиторов литогенеза, таких как цитрат, калий и магний, а также снизить кислотную нагрузку на почки [51]. Высокое потребление бобовых также обычно рассматривается как средство защиты от камнеобразования из-за ингибирующего действия гексафосфата инозитола на процесс кристаллизации в моче [54]. Однако в некоторых бобовых оксалат содержится в количествах от умеренного до высокого [39], что может быть причиной повышенного риска литогенеза [55].

Механизм негативного влияния снижения потребления ОИФ, по-видимому, связан и с эффектом, оказываемым на микробиоту. Клетчатка, содержащаяся исключительно в растениях, является одним из основных компонентов ОИФ, взаимодействующих с микробиотой. Неперевариваемые углеводы могут метаболизироваться несколькими группами бактерий и представляют собой основной субстрат для синтеза микробиотой ацетата, бутирата, пропионата (АБП). Показано, что высокое потребление клетчатки способствует увеличению представительства видов, продуцирующих АБП, молочнокислых бактерий и видов с потенциальным пробиотическим эффектом, включая *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*,

за счет уменьшения количества патогенных микроорганизмов [56–58].

Добавление растворимой клетчатки в корм экспериментальных животных приводило к увеличению биоразнообразия состава микробиоты кишечника, повышению стабильности с течением времени и увеличению количества бифидобактерий [59]. При этом наблюдалось снижение численности представителей семейства *Oxalobacteraceae*, вероятно, как следствие пониженного содержания оксалатов в принимаемых пищевых продуктах [59].

Поставка различных типов волокон, таких как нерастворимый пектин по сравнению с растворимым инулином, приводит к избирательному стимулированию роста различных микробных сообществ в ферментерах с непрерывным потоком и контролируемым pH, содержащих микробиоту кишечного происхождения человека [56]. В реальных условиях подобное было показано при сравнении состава микробиоты и пищевых привычек в обследовании двух групп детей: высокое потребление нерастворимой клетчатки коррелировало с высоким содержанием представителей таких таксонов, как *Xylanibacter* и *Prevotella*, имеющих гены гидролиза целлюлозы и ксилана. Эти представители полностью отсутствовали у группы, не употребляющих или употребляющих в малых количествах нерастворимую клетчатку [39].

Высокое потребление ОИФ связано также с микробным метаболизмом растительных флавоноидов, который приводит к системной абсорбции некоторых соединений, действующих как метаболитические модуляторы [60]. Одним из этих соединений является гиппуровая кислота, экскреция которой с мочой считается маркером потребления ОИФ, потенциально полезного для лиц, страдающих образованием конкрементов в почках [61].

Пищевые добавки и фруктовые соки также положительно влияют на модуляцию литогенеза в почках, повышая разнообразие кишечной микробиоты (в основном бифидобактерий) [62–66].

Потребление бобовых может благоприятно влиять на состав микробиоты, так как при этом наблюдается увеличение представленности бифидобактерий и лактобацилл и снижение соотношения *Firmicutes* / *Bacteroidetes* [67]. Последствия таких изменений показаны как при исследованиях на людях [67], так и при исследованиях на животных с диетическими добавками сои или чечевицы [68, 69]. Эти эффекты, вероятно, зависят от производных изофлавоновых соединений, которые могут быть обнаружены в больших количествах в бобовых и в особо больших количествах в сое [70].

Связь микробиоты с уремией.

Проводятся исследования, посвященные оценке бактериальной флоры кишечника у пациентов с уремией. Так, были изучены пациенты с уремией, находящиеся на гемодиализе (ГД). Существенной разницы в общем количестве бактерий между группой пациентов и здоровой контрольной группой обнаружено не было, но в отношении отдельных групп наблюдали несколько количественных и качественных изменений [71]: количество энтеробактерий и энтерококков, относящихся к аэробам, было примерно в 100 раз выше у пациентов на ГД, чем в контрольной группе, а количество *Bifidobacteria* и *Clostridium perfringens*, относящихся к анаэробам, было, напротив, ниже у пациентов с ГД и выше в контрольной группе. Также был проведен анализ микробного состава у пациентов на перитонеальном диализе в реальном времени, который показал более низкие уровни видов *Bifidobacteria* и *Klebsiella pneumonia* [72]. Использование ДНК-чипов в ещё одном схожем исследовании позволило наблюдать заметные отличия между контрольной группой и у людей с уремией [73]. Результат показал разницу в количестве 190 бактериальных операционных таксономических единиц (ОТЕ). ОТЕ из семейств *Brachy bacterium*, *Catenibacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Halomonadaceae*, *Moraxellaceae*, *Nesterenkonia*, *Polyangiaceae*, *Pseudomonadaceae* и *Thiothrix* заметно увеличивались у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Однако при этом не учитывались индивидуальные особенности пациентов и возможные посторонние факторы, которые могли повлиять на состав микрофлоры. Чтобы отделить эффект уремии от индивидуальных различий, сопутствующих состояний и диетических и медицинских вмешательств (в особенности применения антибиотиков), была проведена серия экспериментов на животных: крыс изучали через 8 нед после нефрэктомии 5/6 или после имитационной операции [74]. В данном случае разница составила 175 бактериальных ОТЕ между опытом и контролем, из которых снижение количества *Lactobacillaceae* было наиболее заметным. Очевидно, что подобные исследования показывают значительное влияние уремии на состав микробиома кишечника. При этом обратное влияние показано не было, хотя утверждается, что гипотетически дисбактериоз может привести к усилению уремии [74]. Также было показано, что добавление некоторых аэробных бактерий может, наоборот, улучшить состояние пациентов с уремией. Это объясняется, вероятно, способностью некоторых анаэробных бактерий разлагать мочевины

и мочевую кислоту за счет ферментов, таких как уриказа, аллантаиназа и уреазы [75].

У пациентов с ХБП 5 стадии увеличивалось количество бактерий, обладающих уреазо-, уриказо-, р-крезоло- и индол-образующими ферментами, и уменьшилось количество бактерий, обладающих АБП-образующими ферментами [77]. Есть вероятность, что, помимо изменений в доступности питательных веществ, увеличение рН в просвете кишечника, вторичное по отношению к увеличению концентрации аммиака, может быть причиной дисбактериоза, ассоциированного с ХБП [73]. Было обнаружено, что ХБП связана с определенным микробным метаболизмом в толстой кишке, хотя ухудшение работы почек может быть незначительным при дисбактериозе в сравнении с таковым при несбалансированной диете и прочих факторах, связанных с ХБП [75–78].

При ХБП отмечается повышенная проницаемость кишечника (толстой кишки) (часто называемой «проницаемой кишкой») [36, 77]. Дисбиоз кишечника может способствовать отеку кишечной стенки и ишемии кишечника у пациентов с ХБП, а также нарушению эпителиального барьера толстой кишки [80]. В слизистой оболочке кишечника у животных с ХБП было описано заметное уменьшение содержания белков плотных контактов (tight junctions proteins), вероятно, из-за действия уремических токсинов [74, 80].

Повышенная кишечная проницаемость может представлять собой недооцененную причину микровоспаления [81, 82] – распространенного состояния при ХБП, которое, как считается, способствует вынужденному недоеданию, ускорению возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессированию ХБП [79].

Влияние дисбактериоза кишечника на патогенез и/или выработку воспалительных факторов при ХБП не изучалось достаточно широко, однако, имеется исследование, в котором авторы провели пиросеквенирование ДНК, кодирующей гены рибосомальной 16S РНК, с использованием образцов фекальной микробиоты и проанализировали продукцию воспалительных факторов в сыворотке крови у 50 пациентов с ХБП и 22 здоровых контрольных субъектов [83]. Результаты показали, что по сравнению с контрольной группой у пациентов с ХБП наблюдалось значительное уменьшение количества и изменение соотношения представителей таксонов фекальной микробиоты. На уровне филума пациенты с ХБП также имели пониженное количество *Actinobacteria*, но повышенное количество *Verrucomicrobia*. Более

того, роды *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Paraprevotella*, *Clostridium*, *Desulfovibrio* и *Alloprevotella* были широко представлены в образцах фекалий пациентов с ХБП, в то время как *Akkermansia* и *Parasutterella* в наибольшем количестве обнаружены в образцах пациентов группы контроля. Также было показано, что измененные уровни микробиоты родов *Parasutterella*, *Lactobacillus*, *Paraprevotella*, *Clostridium* и *Desulfovibrio* коррелируют с показателями тяжести заболевания ХБП, включая оценочную скорость клубочковой фильтрации. В частности, *Akkermansia* отрицательно коррелировала с производством интерлейкина-10 [83]. Предположительно дисбиоз микробиоты может способствовать развитию хронического системного воспаления при ХБП. Кроме того, изменение микробиоты кишечника, особенно путём добавления *Akkermansia* в качестве пробиотика, может быть многообещающей потенциальной терапевтической стратегией для ослабления прогрессирования или купирования системного воспаления при ХБП [83].

Считается, что клинические проявления уремии обусловлены накоплением органических водорастворимых уремических токсинов. Способы коррекции широко варьируют от ограничений пищевого белка, использования пероральных сорбентов и диализа до модуляторов внутриклеточного (переносчики органических анионов и антиоксиданты) [93]. Но большинство из этих методов лечения имеют недостатки: побочные эффекты, высокая стоимость, недоступность для пациентов с умеренной ХБП. Часть из них остаются ограниченными экспериментальными исследованиями [22].

Поскольку большинство из многофакторных физиологических функций пробиотиков штаммоспецифичны, предварительный отбор наиболее эффективных на основе экспрессии их функциональных биомаркеров имеет решающее значение. За последнее десятилетие возрос интерес к разработке новых инициатив по исследованию пробиотиков при ХБП с целью полного изучения их терапевтического потенциала. Эффективность пробиотиков в отношении снижения продукции уремического токсина и улучшения функции почек изучалась на моделях *in vitro* и в различных исследованиях ХБП на экспериментальных животных, здоровых добровольцах и пациентах с ХБП [22].

Пробиотики могут оказывать двойственное влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). С одной стороны, пробиотики могут ограничивать выработку липополисахаридов (ЛПС), а с другой стороны – улучшать состояние эпителиального

барьера, тем самым уменьшая воспаление. ХБП связана с диффузией большого количества мочевины в пищеварительный тракт. Последующий гидролиз мочевины уреазой, экспрессируемой некоторыми пробиотиками и патобионтами, может привести к образованию больших количеств аммиака и гидроксида аммония, повышению pH, что будет способствовать размножению аэробных бактерий. Как следствие, повреждение эпителиального барьера (преимущественно белков плотного соединения) аммиаком / гидроксидом аммония и увеличение потока ЛПС могут активировать пути ядерного фактора-каппа В [22].

Основной целью применения пробиотиков при ХБП является снижение уровня уремических токсинов. Снижение превращения аминокислот в н-оксид триметиламина, п-крезилсульфат или ИС (индоксил сульфат) путем изменения состава кишечной микробиоты можно рассматривать как дополнение к основному комплексу лечения [22].

Другой аспект связан с вопросом о способности пробиотиков контролировать низкоуровневое системное воспаление. Известно, что содержание биомаркеров воспаления обратно коррелирует с функцией почек [92]. В модели острого повреждения почек у мышей было продемонстрировано, что применение пробиотиков увеличивает содержание короткоцепочечных жирных кислот в плазме и защищает животных от повреждений, вызванных ишемией/реперфузией за счет модуляции воспаления [93].

Третий вопрос: могут ли пробиотики улучшить функцию почек? Из-за потенциального положительного эффекта пробиотиков (уменьшение воспаления и содержания уремических токсинов) возможно улучшение функции почек во время лечения. Продemonстрировано, что *Lactobacillus delbrueckii* и *Sporosarcina pasteurii* гидролизуют мочевину *in vitro* [94]. Это было подтверждено при исследовании на крысах с использованием микрокапсулированных генно-модифицированных живых клеток, *Escherichia coli*, продуцирующую уреазу. Уреаза снижает уровень мочевины в крови и уменьшает превращение мочевины в аммоний бактериями [95]. Также было показано, что крысы с уремией, получавшие *Bacillus pasteurii* или *Sporosarcina pasteurii*, имели замедленное прогрессирование заболевания почек и большую продолжительность жизни [96]. При проведении двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного многоцентрового исследования у 42 пациентов с ХБП 3–4 стадий было продемонстрировано, что употребление пробиотического препарата сопро-

вождалось значительным снижением уровня мочевины, а также наблюдалась тенденция к снижению уровней мочевого кислоты и креатинина в сыворотке крови [96].

Пробиотики могут также улучшать состояние пациентов через влияние на иммунную систему [23]. После приёма наблюдается повышенная экспрессия противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10 и фактор-каппа b) и снижением провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6 и TNF-α) и уровня системного воспаления [97].

В рандомизированном клиническом исследовании принятие пробиотиков, содержащих 16×10^9 КОЕ / день *L. casei shirota* в течение двух месяцев, снижало уровень мочевины в сыворотке крови у уремических пациентов с умеренной и тяжелой ХБП (стадии 3–4) [26, 98]. Аналогичные результаты наблюдались в исследовании, в котором тестировалось действие пробиотика, содержащего различные штаммы бактерий (*L. acidophilus*, *B. longum* и *S. thermophilus*) в дозе 9×10^9 КОЕ / день. Через три месяца у большинства участников, получавших пробиотик, были снижены концентрации азота мочевины и мочевого кислоты в сыворотке, что способствовало улучшению качества жизни этих людей [25, 99]. Пероральное введение капсул, содержащих *B. longum*, в плацебо-контролируемом клиническом исследовании снижает концентрацию фосфора в сыворотке крови у пациентов на ГД [100]. Предположительно снижение этих метаболитов у пациентов с ХБП может быть связано со способностью микробиоты использовать метаболические отходы в качестве субстрата.

Применение пробиотиков при диабетической нефропатии.

Диабетическая нефропатия – частое осложнение сахарного диабета, которое сопровождается функциональными и структурными изменениями во многих отделах почек [5, 101]. В последнее время возросло число попыток использовать пробиотики для коррекции этой патологии [33].

Судя по всему, в случае диабета не каждый способ введения пробиотиков может быть эффективным. Так, судя по данным ряда исследований, при применении пробиотического йогурта существенного эффекта в случае диабета II типа не наблюдалось. Пробиотический йогурт не влиял на уровень глюкозы в крови натощак, инсулина натощак или инсулинорезистентность (по оценке с помощью гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности, HOMA-IR) [102].

В другом исследовании пациенты получали пробиотики в виде капсул [103]. Испытуемые

были случайным образом разделены на две группы, принимавшие либо капсулу, содержащую пробиотики *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* и *Bifidobacterium bifidum*, либо плацебо в течение 12 нед. В ходе эксперимента не наблюдалось значительных изменений в макро- и микронутриентах или общем количестве пищевых волокон, которые могли бы исказить результаты. Через 12 нед у пациентов, получавших пробиотические добавки, значительно снизился уровень глюкозы в плазме натощак, сывороточного инсулина (оценка инсулинорезистентности), и наблюдался улучшенный количественный индекс проверки чувствительности к инсулину. Кроме того, по сравнению с плацебо добавление пробиотиков привело к значительному снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке, малонового диальдегида в плазме, общей способности к связыванию железа, а также значительному увеличению общей антиоксидантной способности плазмы. В исследовании на протяжении двенадцати недель было показано, что после приема пробиотиков (см. выше) метаболические профили в 11 из 24 биомаркеров, включая FPG, инсулин, HOMA-IR, HOMA-B, QUICKI, HbA1c, hs-CRP, MDA, показатели SGA, уровни TIBC и TAC, имели статистически значимый положительный тренд, но 13 других биомаркеров не отличались от таковых в контрольной группе. Однако, несмотря на столь интересные результаты, авторы исследования не смогли установить, улучшило ли добавление пробиотиков диабетическое состояние или состояние с терминальной почечной недостаточностью. Прием пробиотиков мог играть косвенную роль в улучшении состояния пациентов при терминальной почечной недостаточности из-за его влияния на улучшение гликемического контроля [103]. По-видимому, применение пробиотиков в качестве вспомогательного препарата при лечении диабета может рассматриваться, но, вероятно, как средство для монотерапии они непригодны, во всяком случае на данный момент.

Все больше данных свидетельствует о том, что микробиота кишечника является важным фактором развития сахарного диабета. Фактически, как подтверждают исследования по трансплантации фекалий, изменения микробиоты кишечника напрямую влияют на течение развития сахарного диабета первого и второго типов [56, 57]. Следовательно, понимание роли микробиоты кишечника в патогенезе сахарного диабета имеет важное значение для разработки лучших стратегий лечения диабета и его осложнений, включая ХБП [84].

Дисбактериоз кишечника, наблюдаемый при сахарном диабете первого и второго типов, отличается незначительно, при этом есть важные нарушения в микробиоте кишечника и слизистой оболочки, которые характерны для обоих вариантов заболевания. Так, барьерная функция слизистой оболочки кишечника нарушается при диабете как 1, так и 2 типа [85, 86]. При этих заболеваниях изменяется численность многих микробных родов, связанных с барьерной функцией слизистой оболочки кишечника, например, количество представителей *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, *Pseudobutyrvibrio*, *Roseburia* и *Faecalibacterium* снижается, в то время как количество представителей *Clostridium perfringens*, *Bacteroides* spp., *Prevorichedrio* и *Betaprotella*, наоборот, возрастает [87]. Пробиотические бактерии, такие как лактобациллы и бифидобактерии, которые подавляются при диабете, могут усиливать барьерную функцию слизистой оболочки кишечника за счет стабилизации плотных контактов между эпителиальными клетками кишечника и стимулирования секреции слизи, секреторного иммуноглобулина А (sIgA), антимикробного белка β -дефензина [88] и GLP-2 [89], инкретина, обладающего трофическим действием (повышение интенсивности обменных и пластических процессов) на слизистую оболочку кишечника [86].

Дисфункция кишечного барьера является важным фактором развития диабета 1 и 2 типа, поскольку способствует утечке провоспалительных бактериальных продуктов, таких как ЛПС, которые вызывают резистентность к инсулину [90] и ускоряют прогрессирование заболевания почек у пациентов с диабетом [91]. Помимо этого, дисбактериоз кишечника при диабете 1 типа включает увеличение популяции *Leptotrichia goodfellowii* [92]. В данной популяции найден антиген CD8+ (трансмембранный гликопротеин, служащий ко-рецептором Т-клеточных рецепторов), провоцирующий Т-клетки атаковать островки поджелудочной железы. В данном случае наблюдается пример так называемой молекулярной мимикрии [92]. Этот процесс ускоряет развитие диабета первого типа. Кроме того, микробный дисбиоз кишечника, наблюдаемый при диабете, может влиять на дифференцировку Th-клеток. Помимо взаимодействия с кишечным барьером и иммунной системой, микробиота кишечника может влиять на течение развития и прогрессирования диабета, изменяя эндокринную функцию кишечника и состав метаболитов, продуцируемых микробной флорой [84].

Применение пробиотиков при перитонеальном диализе.

Пробиотикотерапия при диализе, как правило, оказывает в той или иной степени положительный эффект на пациентов. Так, в одном из исследований применения пробиотиков у пациентов на постоянном гемодиализе (ПГД) показано снижение продукции пара-крезола в фекалиях, в то время как уровень пара-крезола в плазме снизился незначительно [104]. В двух других исследованиях, проведенных у пациентов с ПГД, одно испытание выявило снижение ИС после 5-недельного приема пробиотиков [105], а другое – тенденцию к снижению индоксилглиукуронида. Кроме того, важна галеновая формула пробиотиков. По сравнению с пациентами с ПГД, получавшими обычные капсулы, только у пациентов, получавших гастро-резистентные бесшовные капсулы, содержащие пробиотики, наблюдалось снижение уровней ИС в сыворотке [105].

Также возможно, что пробиотики в сочетании с пребиотиками более эффективно улучшают состояние микробиоты кишечника. Такая сложная ассоциация, названная «симбиотиками», продемонстрировала способность снижать уровни п-крезола в сыворотке у девяти пациентов с ПГД [106]. Ещё в одном исследовании восемь пациентов на поддерживающем гемодиализе перорально принимали *Lactobacillus acidophilus* в течение 1–6 мес, и у них было отмечено снижение уровня диметиламина и нитрозодиметиламина в сыворотке крови, двух УУРВ, связанных с повышенной смертностью при ХБП [107].

Не менее интересно исследование, в котором авторы оценивали влияние пробиотиков не только на маркеры, но и на микробиоту [29]. 50 пациентов на ПГД были включены в исследование и рандомизированы. Опытная группа получала пробиотики, контрольная – плацебо в течение 6 мес. Были оценены реакции микробиома кишечника, сывороточный и фекальный метаболит, сывороточный альбумин и эндотоксин, маркеры активации эндотелия и маркеры воспаления [29]. По сравнению с группой плацебо пробиотики существенно не изменили видовое разнообразие фекального микробиома. Однако пробиотики восстановили состав микробного сообщества, что особенно важно для пациентов на ПГМ без диабета. В частности, согласно результатам линейного дискриминантного анализа, пробиотики увеличили долю семейств *Bacteroidaceae* и *Enterococcaceae* и уменьшили количество представителей семейств *Ruminococcaceae*, *Halomonadaceae*, *Peptostreptococcaceae* и

Clostridiales. Количество представителей Incertae Sedis и Erysipelotrichaceae уменьшилось у пациентов на ПГМ без диабета. Кроме того, пробиотики снижали содержание некоторых удерживаемых уремических веществ в сыворотке или кале, включая индол-3-уксусную кислоту-О-глюкуронид, 3-гуанидинопропионовую кислоту и 1-метилнозин, т.е. согласно результатам данного исследования, пробиотики действительно оказывают положительное влияние на улучшение кишечного дисбаланса и снижение воздействия некоторых уремических токсинов у пациентов на ПГМ [29].

Помимо этого, одно исследование также показало влияние пробиотиков на сывороточный уровень цитокинов и эндотоксинов при ПГМ [108]. Опытная группа получала одну капсулу пробиотиков, содержащих *Bifobacterium bifidum* A218, *Bifidobacterium catenulatum* A302, *Bifidobacterium longum* A101 и *Lactobacillus plantarum* ежедневно в течение шести месяцев. в то время как группа плацебо получала аналогичные капсулы, содержащие мальтодекстрин в течение того же времени. Уровни сывороточного TNF- α , интерферона-гамма, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17 и эндотоксина были измерены до и через шесть месяцев после вмешательства [108]. У пациентов, получавших пробиотики, уровни сывороточного TNF- α , IL-5, IL-6 и эндотоксина значительно снизились, в то время как уровни сывороточного IL-10 значительно повысились. Напротив, не было значительных изменений уровней цитокинов и эндотоксина в сыворотке крови в группе «плацебо» через шесть месяцев. Кроме того, у пациентов, получавших пробиотики, в отличие от контрольной группы сохранялась остаточная функция почек [108].

Применение пробиотиков для пациентов с нейрогенным мочевым пузырем.

Нейрогенный мочевой пузырь (НМП) характеризуется дисфункциональным мочеиспусканием в результате повреждения головного, спинного мозга или нервов, иннервирующих мочевой пузырь. Пациенты с нейрогенным мочевым пузырем, например, с травмой спинного мозга, подвергаются значительному риску заболеваемости инфекциями мочевыводящих путей (ИМП). Эффективные методы профилактики ИМП у людей с НМП разрабатываются в течение многих лет. Пробиотики, как элемент такого методического комплекса, рекомендованы для бактериального вмешательства в урологический тракт, чтобы уменьшить колонизацию уропатогенами [109].

Исследований на данную тематику не так уж много, к тому же, последние результаты опубли-

кованы относительно давно [110–112]. Во всех трех исследованиях изучалась внутрипузырная инстилляция низковирулентного штамма *Escherichia coli* для снижения риска симптоматических ИМП у участников с невропатическим мочевым пузырем. Симптомы, которые во всех исследованиях считались релевантными для диагностики ИМП, были адекватно определены. Все три исследования определили микробиологический диагноз симптоматической ИМП. Асимптоматическая бактериурия не считалась критерием исхода ни в одном из включенных исследований; однако в двух исследованиях она была определена для установления успешной инокуляции. Неясно, снижается ли риск симптоматической ИМП при инокуляции мочевого пузыря с использованием *E. coli*, поскольку достоверность доказательств очень сомнительная [109]. В двух исследованиях сообщалось о нежелательных явлениях. В одном исследовании сообщалось об одном эпизоде вегетативной дисрефлексии. В одном исследовании сообщалось о трех симптомных ИМП у двух пациентов, а в двух исследованиях упоминалось об отсутствии сепсиса и пиелонефрита. Внутрипузырная инстилляция была признана «в целом безопасной» [109]. В одном исследовании сообщалось о высоком уровне выбытия участников из-за необходимости придерживаться строгих протоколов инстилляции. Общее качество исследований было низким. Все три исследования также имели высокий риск систематической ошибки. Исследований, посвященных пероральным пробиотикам для профилактики ИМП у людей с невропатическим мочевым пузырем, не проводилось. Неизвестно, снижается ли риск симптоматической ИМП у людей с нейрогенным мочевым пузырем путем внутрипузырной инстилляции непатогенной кишечной палочки, поскольку данные были получены из небольших исследований с высоким риском систематической ошибки. Таким образом, сомнительно, что инстилляция мочевого пузыря будет широко признанным вмешательством в его нынешней форме [109]. Применения других методик пробиотического вмешательства при данном заболевании в литературе не обнаружено, хотя очевидно, что правильно подобранный комплекс пребиотиков, способных накапливаться в моче, теоретически может быть эффективным.

Применение пробиотиков при трансплантации почек.

Трансплантация органов в ряде случаев является единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальными заболеваниями,

такими как сердечная, печеночная, почечная и кишечная недостаточность, и часто проводится во всем мире [35]. Тем не менее, посттрансплантационные осложнения остаются опасным для здоровья и жизни исходом, которого необходимо избежать. В нескольких исследованиях изучались изменения микробиоты кишечника у пациентов после трансплантации и наблюдались значительные изменения в микробиоме кишечника по сравнению с состоянием до трансплантации [35].

Трансплантация почки широко используется в качестве эффективного метода лечения лиц с ХБП С5 [113]. Однако сообщалось, что иммунологические и неиммунологические факторы, в том числе генетическая изменчивость, эпигенетика, фармакогенетика, инфекции, травмы, гормоны, окружающая среда [114, 115] и кишечная микробиота, связаны с повышенным риском несостоятельности трансплантата при почечных трансплантациях. Кишечная микробиота, благодаря взаимосвязям с иммунной системой, может влиять на дозирование иммунодепрессантов (например, эверолимуса, такролимуса и микофенолата мофетила) [116]. Некоторые исследования указывают на то, что микробиом кишечника может играть важную роль в прогнозе исхода трансплантации почки [117]. Так, в одном исследовании показан как таксономически изменяется микробиота после трансплантации почки [118]. Количество *Proteobacteria* на уровне филума было значительно увеличено в образцах после трансплантации, а количества *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Coprococcus* и *Dorea* были значительно ниже у пациентов с посттрансплантационной диареей по сравнению у пациентов без диареи. Кроме того, были продемонстрированы значительные различия между группами с острым отторжением и без него, причем содержание *Bacteroides* заметно ниже на уровне филума в группе пациентов с острым отторжением трансплантатов по сравнению с группой без острого отторжения, тогда как содержание *Lactobacillales*, *Enterococcus*, *Anaerofilum*, *Clostridium tertium* было на порядок выше в группе с острым отторжением. Большое количество энтерококков было связано с ИМП [118–120].

Микробиота кишечника также может зависеть от дозировки такролимуса при трансплантации почки [121]. Было показано, что после окончания первого месяца трансплантации количество определенных представителей микробиоты стало выше в группе повышения дозы такролимуса, а в группе со стабильной дозой – снизилось. Так, количество представителей *Faecalibacterium prausnitzii* в фекалиях в первую неделю трансплантации составля-

ло 11,8% в группе с увеличением дозы и 0,8% – в группе со стабильной дозой. Таким образом, кишечная микробиота может зависеть от дозировки такролимуса при трансплантации почки, что следует учитывать при назначении препарата [121].

Что касается пробиотиков, то эффективность их применения после трансплантации показана не раз и не только на почках [35]. Было обнаружено, что количество *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* после применения смеси пробиотиков (штаммы *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* и *L. plantarum*) у крыс было значительно выше, чем в группах, получавших антибиотики после аллотрансплантации печени [122]. Повреждение печени было значительно меньше в группе, получавшей пробиотики, по сравнению с группой аллотрансплантата. Более того, это исследование показало, что пробиотики опосредуют свои полезные эффекты за счет увеличения Treg-клеток и TGF- β и снижения CD4 / CD8 у крыс с острым отторжением после трансплантации печени [12]. В случае с почками наблюдается тот же эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно заключить, что на настоящий момент доказано влияние кишечной микробиоты на работу почек. В различных исследованиях показано, что дисбактериоз способен ухудшать состояние пациентов при уремии, ХБП, почечных камнях, сахарном диабете и отторжении тканей при пересадке почек. Помимо этого, представлен широкий спектр положительных эффектов пробиотико- и пребиотикотерапии при указанных заболеваниях. Однако множество аспектов остаётся неизвестными и требуют дальнейших исследований. Не до конца изучены все возможные влияния на почки, связанные опосредованной работой иммунной системы, изменениями толщины эпителия кишечника, заменой антибиотиков при инфекциях.

Тем не менее, очевидно, что пробиотические, пробиотические и синбиотические препараты могут быть хорошим дополнением в системной терапии почечных заболеваний, а также в их профилактике. Современная концепция нефрологии предполагает, в том числе, использование превентивного подхода [123], и пробиотики могут стать одним из основных компонентов превентивной стратегии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Sathyabama S, Vijayabharathi R, Palanisamy B et al. Screening for probiotic properties of strains isolated from feces of various human groups. *Journal of microbiology* (Seoul, Korea)

2012;50:603–612. doi:10.1007/s12275-012-2045-1

2. Lee E-S, Song E-J, Nam Y-D, Lee S-Y. Probiotics in human health and disease: from nutraceuticals to probiotics. *Journal of microbiology (Seoul, Korea)* 2018;56(11):773–782. doi:10.1007/s12275-018-8293-y

3. Poupet C, Chassard C, Nivoliez A, Bornes S. Caenorhabditis elegans, a Host to Investigate the Probiotic Properties of Beneficial Microorganisms. *Frontiers in Nutrition* 2020;7:135. doi:10.3389/fnut.2020.00135

4. Losurdo G, Cubisino R, Barone M et al. Probiotic monotherapy and Helicobacter pylori eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol* 2018;24(1):139–149. doi:10.3748/wjg.v24.i1.139

5. Marietta E, Mangalam AK, Taneja V, Murray JA. Intestinal Dysbiosis in, and Enteral Bacterial Therapies for, Systemic Auto-immune Diseases. *Front Immunol* 2020;11:573079. doi:10.3389/fimmu.2020.573079

6. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev* 2019;99(4):1877–2013. doi:10.1152/physrev.00018.2018

7. Berthoud H-R. Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20 Suppl 1(0 1):64–72. doi:10.1111/j.1365-2982.2008.01104.x

8. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2004;55(1 Pt 2):137–154

9. Taché Y, Vale W, Rivier J, Brown M. Brain regulation of gastric secretion: influence of neuropeptides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;77(9):5515–5519. doi:10.1073/pnas.77.9.5515

10. Bernstein CN. The Brain-Gut Axis and Stress in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46(4):839–846. doi:10.1016/j.gtc.2017.08.006

11. Petrella C, Farioli-Vecchioli S, Cisale GY et al. A Healthy Gut for a Healthy Brain: Preclinical, Clinical and Regulatory Aspects. *Curr Neuroparmacol* 2021;19(5):610–628. doi:10.2174/1570159X18666200730111528

12. Muller PA, Matheis F, Schneeberger M et al. Microbiota-modulated CART(+) enteric neurons autonomously regulate blood glucose. *Science* 2020;370(6514):314–321. doi:10.1126/science.abd6176

13. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(7):3047–3052. doi:10.1073/pnas.1010529108

14. Abdellatif B, McVeigh C, Bendriss G, Chaari A. The Promising Role of Probiotics in Managing the Altered Gut in Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci* 2020;21(11). doi:10.3390/ijms21114159

15. Ton AMM, Campagnaro BP, Alves GA, et al. Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:2638703. doi:10.1155/2020/2638703

16. Cogliati S, Clementi V, Francisco M et al. Bacillus Subtilis Delays Neurodegeneration and Behavioral Impairment in the Alzheimer's Disease Model Caenorhabditis Elegans. *J Alzheimers Dis* 2020;73(3):1035–1052. doi:10.3233/JAD-190837

17. Abdelli LS, Samsam A, Naser SA. Propionic Acid Induces Gliosis and Neuro-inflammation through Modulation of PTEN/AKT Pathway in Autism Spectrum Disorder. *Scientific Reports* 2019;9(1):8824. doi:10.1038/s41598-019-45348-z

18. Liang L, Zhou H, Zhang S et al. Effects of gut microbiota disturbance induced in early life on the expression of extrasynaptic GABA-A receptor $\alpha 5$ and δ subunits in the hippocampus of adult rats. *Brain Res Bull* 2017;135:113–119. doi:10.1016/j.brainresbull.2017.09.014

19. Tian P, O'Riordan KJ, Lee Y-K et al. Towards a psychobiotic therapy for depression: Bifidobacterium breve CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice. *Neurobiol Stress* 2020;12:100216. doi:10.1016/j.ynstr.2020.100216

20. Zalar B, Haslberger A, Peterlin B. The Role of Microbiota in Depression – a brief review. *Psychiatr Danub*. 2018;30(2):136–141. doi:10.24869/psyd.2018.136

21. Grover S, Patil A, Kaur A, Garg G. Probiotics: A Potential

Immunotherapeutic Approach for the Treatment of Schizophrenia. *J Pharm Bioallied Sci* 2019;11(4):321–327. doi:10.4103/jpbs.JPBS_47_19

22. Koppe L, Mafrá D, Fouque D. Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88(5):958–966. doi:10.1038/ki.2015.255

23. Lopes, Rita de Cássia Stampini Oliveira, Balbino KP et al. Modulation of intestinal microbiota, control of nitrogen products and inflammation by pre/probiotics in chronic kidney disease: a systematic review. *Nutr Hosp* 2018;35(3):722–730. doi:10.20960/nh.1642

24. Tsai Y-L, Lin T-L, Chang C-J et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci* 2019;26(1):3. doi:10.1186/s12929-018-0493-6

25. Jia L, Jia Q, Yang J et al. Efficacy of Probiotics Supplementation On Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(5):1623–1635. doi:10.1159/000494677

26. Pavan M. Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease. *Minerva Urol Nefrol* 2016;68(2):222–226

27. Cavalcanti Neto MP, Aquino JdS, Romão da Silva et al. Gut microbiota and probiotics intervention: A potential therapeutic target for management of cardiometabolic disorders and chronic kidney disease? *Pharmacol Res* 2018;130:152–163. doi:10.1016/j.phrs.2018.01.020

28. Rukavina Mikusic NL, Kouyoumdzian NM, Choi MR. Gut microbiota and chronic kidney disease: evidences and mechanisms that mediate a new communication in the gastrointestinal-renal axis. *Pflugers Arch* 2020;472(3):303–320. doi:10.1007/s00424-020-02352-x

29. Liu S, Liu H, Chen L et al. Effect of probiotics on the intestinal microbiota of hemodialysis patients: a randomized trial. *Eur J Nutr* 2020;59(8):3755–3766. doi:10.1007/s00394-020-02207-2

30. Fagundes RAB, Soder TF, Grokoski KC et al. Probiotics in the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *J Bras Nefrol* 2018;40(3):278–286. doi:10.1590/2175-8239-jbn-3931

31. Borges NA, Carmo FL, Stockler-Pinto MB, et al. Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *J Ren Nutr* 2018;28(1):28–36. doi:10.1053/j.jrn.2017.06.010

32. Andrade-Oliveira V, Foresto-Neto O, Watanabe IKM et al. Inflammation in Renal Diseases: New and Old Players. *Front Pharmacol* 2019;10:1192. doi:10.3389/fphar.2019.01192

33. Sabatino A, Regolisti G, Cosola C, et al. Intestinal Microbiota in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep* 2017;17(3):16. doi:10.1007/s11892-017-0841-z

34. Береснева ОН, Парастаева ММ, Кучер АГ и др. Влияние содержания белка в диете на прогрессирование экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология* 2003;7(4):66–70. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2003-7-4-66-70>

Beresneva ON, Parastaeva MM, Kucher AG et al. Effects of dietary protein on the development of experimental chronic renal failure. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2003;7(4):66–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2003-7-4-66-70>

35. Xiao J, Peng Z, Liao Y et al. Organ transplantation and gut microbiota: current reviews and future challenges. *Am J Transl Res* 2018;10(11):3330–3344

36. Лукичев БГ, Румянцев АШ, Панина ИЮ, Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. сообщение второе. *Нефрология* 2019;23(1):18–31. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-23-1-18-31>

Lukichev BG, Romyantsev AS, Panina Yu, Akimenko V. Colonic microbiota and chronic kidney diseases intestinal microbiota and chronic kidney disease. Part II. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(1):18–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-23-1-18-31>

37. Макарова ОВ, Румянцев АШ, Шило ВЮ. Пилотное исследование кишечной микробиоты у больных на гемодиализе. *Нефрология и диализ* 2018;20(4): 452. doi: 0.28996/2618-9801-2018-4-416-467

Makarova OV, Romyantsev AS, Shilo VA. Pilot study of

intestinal microbiota in hemodialysis patients. *Nephrology and dialysis* 2018;20(4): 452 (In Russ.). doi: 0.28996/2618-9801-2018-4-416-467

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

39. Ticinesi A, Nouvenne A, Chiussi G, et al. Calcium Oxalate Nephrolithiasis and Gut Microbiota: Not just a Gut-Kidney Axis. A Nutritional Perspective. *Nutrients* 2020;12(2). doi:10.3390/nu12020548

40. Ticinesi A, Nouvenne A, Meschi T. Gut microbiome and kidney stone disease: not just an Oxalobacter story. *Kidney Int* 2019;96(1):25–27. doi:10.1016/j.kint.2019.03.020

41. Sadaf H, Raza SI, Hassan SW. Role of gut microbiota against calcium oxalate. *Microb Pathog* 2017;109:287–291. doi:10.1016/j.micpath.2017.06.009

42. Pak CYC, Sakhaee K, Moe OW et al. Defining hypercalciuria in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2011;80(7):777–782. doi:10.1038/ki.2011.227

43. Robijn S, Hoppe B, Vervaet BA et al. Hyperoxaluria: a gut-kidney axis? *Kidney Int* 2011;80(11):1146–1158. doi:10.1038/ki.2011.287

44. Whittamore JM, Hatch M. The role of intestinal oxalate transport in hyperoxaluria and the formation of kidney stones in animals and man. *Urolithiasis* 2017;45(1):89–108. doi:10.1007/s00240-016-0952-z

45. Suryavanshi MV, Bhute SS, Jadhav SD et al. Hyperoxaluria leads to dysbiosis and drives selective enrichment of oxalate metabolizing bacterial species in recurrent kidney stone endures. *Scientific Reports* 2016;6:34712. doi:10.1038/srep34712

46. Knight J, Jiang J, Assimos DG, Holmes RP. Hydroxyproline ingestion and urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney Int* 2006;70(11):1929–1934. doi:10.1038/sj.ki.5001906

47. Miller AW, Kohl KD, Dearing MD. The gastrointestinal tract of the white-throated Woodrat (*Neotoma albigula*) harbors distinct consortia of oxalate-degrading bacteria. *Appl Environ Microbiol* 2014;80(5):1595–1601. doi:10.1128/AEM.03742-13

48. Miller AW, Oakeson KF, Dale C, Dearing MD. Effect of Dietary Oxalate on the Gut Microbiota of the Mammalian Herbivore *Neotoma albigula*. *Appl Environ Microbiol* 2016;82(9):2669–2675. doi:10.1128/AEM.00216-16

49. Miller AW, Dale C, Dearing MD. Microbiota Diversification and Crash Induced by Dietary Oxalate in the Mammalian Herbivore *Neotoma albigula*. *mSphere* 2017;2(5). doi:10.1128/mSphere.00428-17

50. Sorensen MD, Hsi RS, Chi T et al. Dietary intake of fiber, fruit and vegetables decreases the risk of incident kidney stones in women: a Women's Health Initiative report. *J Urol* 2014;192(6):1694–1699. doi:10.1016/j.juro.2014.05.086

51. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E et al. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int* 2004;66(6):2402–2410. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.66029.x

52. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. *Arch Ital Urol Androl* 2015;87(2):105–120. doi:10.4081/aiua.2015.2.105

53. Gambaro G, Croppi E, Coe F et al. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. *J Nephrol* 2016;29(6):715–734. doi:10.1007/s40620-016-0329-y

54. Grases F, Saez-Torres C, Rodriguez A et al. Urinary phytate (Myo-inositol hexaphosphate) in healthy school children and risk of nephrolithiasis. *J Ren Nutr* 2014;24(4):219–223. doi:10.1053/j.jrn.2014.03.004

55. Dai M, Zhao A, Liu A et al. Dietary factors and risk of kidney stone: a case-control study in southern China. *J Ren Nutr* 2013;23(2):e21-8. doi:10.1053/j.jrn.2012.04.003

56. Chung WSF, Walker AW, Louis P et al. Modulation of the human gut microbiota by dietary fibres occurs at the species level. *BMC Biology* 2016;14(1):3. doi:10.1186/s12915-015-0224-3

57. Lin D, Peters BA, Friedlander C et al. Association of dietary fibre intake and gut microbiota in adults. *Br J Nutr* 2018;120(9):1014–1022. doi:10.1017/S0007114518002465

58. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Frontiers in Nutrition* 2019;6:47. doi:10.3389/fnut.2019.00047

59. Hiel S, Bindels LB, Pachikian BD et al. Effects of a diet based on inulin-rich vegetables on gut health and nutritional behavior in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2019;109(6):1683–1695. doi:10.1093/ajcn/nqz001

60. Pallister T, Jackson MA, Martin TC et al. Untangling the relationship between diet and visceral fat mass through blood metabolomics and gut microbiome profiling. *Int J Obes (Lond)* 2017;41(7):1106–1113. doi:10.1038/ijo.2017.70

61. Guerra A, Ticinesi A, Allegri F et al. Insights about urinary hippuric and citric acid as biomarkers of fruit and vegetable intake in patients with kidney stones: The role of age and sex. *Nutrition* 2019;59:83–89. doi:10.1016/j.nut.2018.07.112

62. Ticinesi A, Nouvenne A, Borghi L, Meschi T. Water and other fluids in nephrolithiasis: State of the art and future challenges. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57(5):963–974. doi:10.1080/10408398.2014.964355

63. Choi YJ, Lee DH, Kim HS, Kim Y-K. An exploratory study on the effect of daily fruits and vegetable juice on human gut microbiota. *Food Sci Biotechnol* 2018;27(5):1377–1386. doi:10.1007/s10068-018-0372-7

64. Lima ACD, Cecatti C, Fidélis MP et al. Effect of Daily Consumption of Orange Juice on the Levels of Blood Glucose, Lipids, and Gut Microbiota Metabolites: Controlled Clinical Trials. *J Med Food* 2019;22(2):202–210. doi:10.1089/jmf.2018.0080

65. Brasili E, Hassimotto NMA, Del Chierico F et al. Daily Consumption of Orange Juice from Citrus sinensis L. Osbeck cv. Cara Cara and cv. Bahia Differently Affects Gut Microbiota Profiling as Unveiled by an Integrated Meta-Omics Approach. *J Agric Food Chem* 2019;67(5):1381–1391. doi:10.1021/acs.jafc.8b05408

66. Henning SM, Yang J, Shao P et al. Health benefit of vegetable/fruit juice-based diet: Role of microbiome. *Scientific Reports* 2017;7(1):2167. doi:10.1038/s41598-017-02200-6

67. Huang H, Krishnan HB, Pham Q et al. Soy and Gut Microbiota: Interaction and Implication for Human Health. *J Agric Food Chem* 2016;64(46):8695–8709. doi:10.1021/acs.jafc.6b03725

68. Cross T-WL, Zidon TM, Welly RJ et al. Soy Improves Cardio-metabolic Health and Cecal Microbiota in Female Low-Fit Rats. *Scientific Reports* 2017;7(1):9261. doi:10.1038/s41598-017-08965-0

69. Siva N, Johnson CR, Richard V et al. Lentil (*Lens culinaris* Medikus) Diet Affects the Gut Microbiome and Obesity Markers in Rat. *J Agric Food Chem* 2018;66(33):8805–8813. doi:10.1021/acs.jafc.8b03254

70. Vázquez L, Flórez AB, Guadamuro L, Mayo B. Effect of Soy Isoflavones on Growth of Representative Bacterial Species from the Human Gut. *Nutrients* 2017;9(7). doi:10.3390/nu9070727

71. Hida M, Aiba Y, Sawamura S, et al. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of Lebenin, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 1996;74(2):349–355. doi:10.1159/000189334

72. Wang I-K, Lai H-C, Yu C-J et al. Real-time PCR analysis of the intestinal microbiotas in peritoneal dialysis patients. *Appl Environ Microbiol* 2012;78(4):1107–1112. doi:10.1128/AEM.05605-11

73. 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

74. Yoshifuji A, Wakino S, Irie J et al. Gut Lactobacillus protects against the progression of renal damage by modulating the gut environment in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(3):401–412. doi:10.1093/ndt/gfv353

75. 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

76. Zha Y, Qian Q. Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients* 2017;9(3). doi:10.3390/nu9030208

77. Cigarran Guldreis S, González Parra E, Cases Amenós A. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrologia* 2017;37(1):9–19. doi:10.1016/j.nefro.2016.05.008

78. Kramer H. Diet and Chronic Kidney Disease. *Adv Nutr* 2019;10(Suppl_4):S367–S379. doi:10.1093/advances/nmz011
79. Anders H-J, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int* 2013;83(6):1010–1016. doi:10.1038/ki.2012.440
80. Vaziri ND. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21(6):587–592. doi:10.1097/MNH.0b013e328358c8d5
81. Glorieux G, Gryp T, Perna A. Gut-Derived Metabolites and Their Role in Immune Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)* 2020;12(4). doi:10.3390/toxins12040245
82. Poesen R, Ramezani A, Claes K et al. Associations of Soluble CD14 and Endotoxin with Mortality, Cardiovascular Disease, and Progression of Kidney Disease among Patients with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2015;10(9):1525–1533. doi:10.2215/CJN.03100315
83. Li F, Wang M, Wang J et al. Alterations to the Gut Microbiota and Their Correlation With Inflammatory Factors in Chronic Kidney Disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9:206. doi:10.3389/fcimb.2019.00206
84. Kanbay M, Onal EM, Afsar B et al. The crosstalk of gut microbiota and chronic kidney disease: role of inflammation, proteinuria, hypertension, and diabetes mellitus. *Int Urol Nephrol* 2018;50(8):1453–1466. doi:10.1007/s11255-018-1873-2
85. Bosi E, Molteni L, Radaelli MG et al. Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006;49(12):2824–2827. doi:10.1007/s00125-006-0465-3
86. Cani PD, Possemiers S, van de Wiele T et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009;58(8):1091–1103. doi:10.1136/gut.2008.165886
87. Pushpanathan P, Srikanth P, Seshadri KG, et al. Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Individuals and Correlation with Monocyte Chemoattractant Protein 1 and Interferon Gamma from Patients Attending a Tertiary Care Centre in Chennai, India. *Indian J Endocrinol Metab* 2016;20(4):523–530. doi:10.4103/2230-8210.183474
88. Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;298(6):G807–819. doi:10.1152/ajpgi.00243.2009
89. Prokopenko AJ, Nolin TD. Microbiota-derived uremic retention solutes: perpetrators of altered nonrenal drug clearance in kidney disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11(1):71–82. doi:10.1080/17512433.2018.1378095
90. Cani PD, Amar J, Iglesias MA et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56(7):1761–1772. doi:10.2337/db06-1491
91. Nymark M, Pussinen PJ, Tuomainen AM et al. Serum lipopolysaccharide activity is associated with the progression of kidney disease in finnish patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(9):1689–1693. doi:10.2337/dc09-0467
92. Tai N, Peng J, Liu F et al. Microbial antigen mimics activate diabetogenic CD8 T cells in NOD mice. *J Exp Med* 2016;213(10):2129–2146. doi:10.1084/jem.20160526
93. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(4):657–670. doi:10.1681/ASN.2013080905
94. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2012;7(12):1938–1946. doi:10.2215/CJN.03500412
95. Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M et al. Gut Bacteria Products Prevent AKI Induced by Ischemia-Reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(8):1877–1888. doi:10.1681/ASN.2014030288
96. Ranganathan N, Patel BG, Ranganathan P et al. In vitro and in vivo assessment of intrainestinal bacteriotherapy in chronic kidney disease. *ASAIO J* 2006;52(1):70–79. doi:10.1097/01.mat.0000191345.45735.00
97. Prakash S, Chang TM. Microencapsulated genetically engineered live E. coli DH5 cells administered orally to maintain normal plasma urea level in uremic rats. *Nat Med* 1996;2(8):883–887. doi:10.1038/nm0896-883
98. Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman EA et al. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. *Adv Ther* 2010;27(9):634–647. doi:10.1007/s12325-010-0059-9
99. Kirk J, Dunker KS. Dietary counseling: the ingredient for successfully addressing the use of herbal supplements and probiotics in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(4):377–384. doi:10.1053/j.ackd.2014.05.001
100. Miranda Alariste PV, Urbina Arronte R, Gómez Espinosa CO et al. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutr Hosp* 2014;29(3):582–590. doi:10.3305/nh.2014.29.3.7179
101. Zheng HJ, Guo J, Wang Q et al. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the improvement of metabolic profiles in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;61(4):577–598. doi:10.1080/10408398.2020.1740645
102. Ogawa T, Shimada M, Nagano N et al. Oral administration of Bifidobacterium longum in a gastro-resistant seamless capsule decreases serum phosphate levels in patients receiving haemodialysis. *Clin Kidney J* 2012;5(4):373–374. doi:10.1093/ckj/sfs072
103. Бобкова ИН, Щукина АА, Шестакова МВ. Оценка уровней нефрина и подоцина в моче у больных с сахарным диабетом. *Нефрология* 2017;21(2):33–40. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-2-33-40>
- Bobkova IN, Shchukina AA, Shestakova MV. Assessment of nephrin and podocin levels in the urine of patients with diabetes mellitus. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(2):33–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-2-33-40>
104. Barendolts E, Smith ED, Reutrakul S et al. The Effect of Probiotic Yogurt on Glycemic Control in Type 2 Diabetes or Obesity: A Meta-Analysis of Nine Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2019;11(3). doi:10.3390/nu11030671
105. Soleimani A, Zarrati Mojjarrad M, Bahmani F et al. Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects. *Kidney Int* 2017;91(2):435–442. doi:10.1016/j.kint.2016.09.040
106. Sirich TL, Fong K, Larive B et al. Limited reduction in uremic solute concentrations with increased dialysis frequency and time in the Frequent Hemodialysis Network Daily Trial. *Kidney Int* 2017;91(5):1186–1192. doi:10.1016/j.kint.2016.11.002
107. Takayama F, Taki K, Niwa T. Bifidobacterium in gastro-resistant seamless capsule reduces serum levels of indoxyl sulfate in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3 Suppl 1):S142–5. doi:10.1053/ajkd.2003.50104
108. Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K et al. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(3):1094–1098. doi:10.1093/ndt/gfq624
109. Simenhoff ML, Dunn SR, Zollner GP et al. Biomodulation of the toxic and nutritional effects of small bowel bacterial overgrowth in end-stage kidney disease using freeze-dried Lactobacillus acidophilus. *Miner Electrolyte Metab* 1996;22(1–3):92–96
110. Wang I-K, Wu Y-Y, Yang Y-F et al. The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes* 2015;6(4):423–430. doi:10.3920/BM2014.0088
111. Toh S-L, Boswell-Ruys CL, Lee BSB et al. Probiotics for preventing urinary tract infection in people with neuropathic bladder. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9(9):CD010723. doi:10.1002/14651858.CD010723.pub2
112. Darouiche RO, Thornby JI, Cerra-Stewart C et al. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Clin Infect Dis* 2005;41(10):1531–1534. doi:10.1086/497272
113. Darouiche RO, Green BG, Donovan WH et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Bacterial Interference for Prevention of Urinary Tract Infection in Patients With Neurogenic Bladder. *Urology* 2011;78(2):341–346. doi:10.1016/j.urology.2011.03.062
114. Sundén F, Håkansson L, Ljunggren E, Wullt B. Escherichia coli 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. *J Urol* 2010;184(1):179–185. doi:10.1016/j.juro.2010.03.024

115. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ et al. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet* 2016;388(10041):294–306. doi:10.1016/S0140-6736(16)30448-2

116. Zununi Vahed S, Ardalan M, Samadi N, Omid Y. Pharmacogenetics and drug-induced nephrotoxicity in renal transplant recipients. *Bioimpacts* 2015;5(1):45–54. doi:10.15171/bi.2015.12

117. Zununi Vahed S, Samadi N, Mostafidi E et al. Genetics and Epigenetics of Chronic Allograft Dysfunction in Kidney Transplants. *Iranian journal of kidney diseases* 2016;10:1–9

118. Zaza G, Dalla Gassa A, Felis G et al. Impact of maintenance immunosuppressive therapy on the fecal microbiome of renal transplant recipients: Comparison between an everolimus- and a standard tacrolimus-based regimen. *PLoS One* 2017;12(5):e0178228. doi:10.1371/journal.pone.0178228

119. Ardalan M, Vahed SZ. Gut microbiota and renal transplant outcome. *Biomed Pharmacother* 2017;90:229–236. doi:10.1016/j.biopha.2017.02.114

120. Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D et al. Gut microbial community structure and complications after kidney transplantation: a pilot study. *Transplantation* 2014;98(7):697–705. doi:10.1097/TP.0000000000000370

121. Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D et al. Gut microbiota and tacrolimus dosing in kidney transplantation. *PLoS One* 2015;10(3):e0122399. doi:10.1371/journal.pone.0122399

122. Zhang J, Ren F-G, Liu P, et al. Characteristics of fecal microbial communities in patients with non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2017;23(46):8217–8226. doi:10.3748/wjg.v23.i46.8217

123. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Добронравов ВА, Кучер АГ, Тугушева ФА. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004;8(3):7–14. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-3-7-14>

Smirnov AV, Kayukov IG, Essaian AM et al. Preventive approach in nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2004;8(3):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-3-7-14>

Сведения об авторах:

Кузнецова Анастасия Борисовна

Россия, 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, д. 194/1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского, кафедра генетики. Тел.: +79508466585, anbkuznetzova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3565-9094

Празднова Евгения Валерьевна, д-р биол. наук

Россия, 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, д. 194/1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского, лаборатория экспериментального мутагенеза. Тел.: +79085119497, prazdnova@sfedu.ru, ORCID: 0000-0001-7823-9044

Куцевалова Ольга Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, лаборатория клинической микробиологии. Тел.: 89054530215, olga_kutsevalova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7452-6994

Чистяков Владимир Анатольевич, д-р биол. наук

Россия, 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, д. 194/1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», Академия биологии и биотехнологии

им. Д.И. Ивановского, лаборатория новых биопрепаратов. vladimirchi@sfedu.ru, ORCID: 0000-0002-2596-0855

Батюшин Михаил Михайлович

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней №2. Тел.: +78632014423, batjushin-m@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-2733-4524

About the authors:

Anastasia Borisovna Kuznetzova

Russia, 344090 Rostov-on-Don, Stachki avenue, 194/1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Southern Federal University", Academy of Biology and Biotechnology named after D.I. Ivanovsky, Department of Genetics, +79508466585, anbkuznetzova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3565-9094

Prazdnova Evgeniya Valerievna, Doctor of Biological Sciences

Russia, 344090 Rostov-on-Don, Stachki Avenue, 194/1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Southern Federal University", Academy of Biology and Biotechnology named after D.I. Ivanovsky, Laboratory of Experimental Mutagenesis, +79085119497, prazdnova@sfedu.ru ORCID: 0000-0001-7823-9044

Olga Yurievna Kutsevalova

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of Russia, Laboratory of Clinical Microbiology, 89054530215, olga_kutsevalova@mail.ru ORCID: 0000-0001-7452-6994

Chistyakov Vladimir Anatolyevich, Doctor of Biological Sciences

Russia, 344090 Rostov-on-Don, Stachki Avenue, 194/1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Southern Federal University", Academy of Biology and Biotechnology named after D.I. Ivanovsky, laboratory of new biological products, vladimirchi@sfedu.ru ORCID: 0000-0002-2596-0855

Batiushin Mikhail Mikhailovich

Russia, 344022 Rostov-on-Don, lane. Nakhichevan, 29, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Internal Diseases No. 2, +78632014423, batjushin-m@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-2733-4524

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

Authors contribution: all authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

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

Статья поступила в редакцию 25.01.2022;
одобрена после рецензирования 10.04.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 25.01.2022
approved after reviewing 10.04.2022
accepted for publication 01.11.2022