© Б.Г.Лукичев, А.Ш.Румянцев, В.Акименко, 2018
УДК 616.61-036.12 : 612.336.3
Для цитирования: 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
For citation: Lukichev BG, Rumyantsev ASh, Akimenko V. Colonic microbiota and chronic kidney diseases. Message one. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 57–73 (In Russ.)
DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73

Б.Г. Лукичев[1,], А.Ш. Румянцев[1,2], В. Акименко[1]*

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК. СООБЩЕНИЕ ПЕРВОЕ

[1]Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета; [2]афедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

B.G. Lukichev[1], A.Sh. Rumyantsev[1,2], V. Akimenko[1]

COLONIC MICROBIOTA AND CHRONIC KIDNEY DISEASE. MESSAGE ONE

[1]Department of propedeutics of internal diseases of First Pavlov St.Petersburg State Medical University, [2]Department of Faculty Therapy of Saint Petersburg State University, Russia

РЕФЕРАТ
Интерес к изучению роли желудочно-кишечного тракта в поддержании гомеостаза при хронической болезни почек является традиционным. Он послужил, в частности, отправной точкой для создания энтеросорбентов. Однако, если ранее основное внимание было обращено на механическое удаление ряда потенциально опасных биологически активных веществ, то в последнее время предметом интереса стала кишечная микробиота. Первая часть обзора литературы на эту тему посвящена вопросам терминологии, нормальной физиологии микробиоты толстой кишки. Дана подробная характеристика дисбиоза. Отражены особенности основных групп микроорганизмов. Представлены гипотетические и подтвержденные взаимосвязи оси кишечник–почки. Обсуждены патогенетические механизмы влияния дисбиоза толстой кишки на процессы местного и системного воспаления. Дебатируются влияния дисбиоза на состояние паренхимы почек и его участие в прогрессировании ХБП.

Ключевые слова: микробиота, дисбиоз, хроническая болезнь почек

ABSTRACT
Interest in studying the role of the gastrointestinal tract in maintaining homeostasis in chronic kidney disease is a traditional one. It served, in particular, as a starting point for the creation of enterosorbents. However, if earlier the main attention was paid to the mechanical removal of a number of potentially dangerous biologically active substances, recently an intestinal microbiota has become an object of interest. The first part of the literature review on this topic is devoted to questions of terminology, the normal physiology of the colon microbiota. A detailed description of dysbiosis is given. The features of the main groups of microorganisms are reflected. The hypothetical and confirmed interrelations of the intestine-kidney axis are presented. The pathogenetic mechanisms of the colon dysbiosis influence on the processes of local and systemic inflammation are discussed. The influence of dysbiosis on the state of the kidney parenchyma and its participation in the progression of CKD are debated.

Keywords: microbiota, dysbiosis, chronic kidney disease

Интерес к изучению роли желудочно-кишечного тракта в поддержании гомеостаза при хронической болезни почек (ХБП) является традиционным. Изучение особенностей механизмов пристеночного пищеварения с образованием потенциально токсичных продуктов в условиях снижения детоксикационной функции почек послужило, в частности, отправной точкой для создания энтеросорбентов [1]. Однако, если ранее основное внимание было обращено на механическое удаление ряда потенциально опасных биологически активных веществ [2], то в последнее время предметом интереса стала кишечная микробиота [3].

Кишечник является средой обитания для сложного и динамичного консорциума бактерий, играющих важную роль в поддержании здоровья. В физиологических условиях микробиота обеспечивает комплементарные функции, участвуя в метаболических процессах, которые человеческий

*Лукичев Б.Г. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)-234-01-65

организм не может осуществлять в полной мере [4]:

• переваривание сложных полисахаридов [5];

• эндогенный синтез и регуляция пула некоторых витаминов и аминокислот [6];

• метаболизм желчных кислот [7];

• деградация пищевых оксалатов [8];

• функционирование иммунной системы [9].

Известно, что ряд аминокислот не ассимилируются в кишечнике человека. Вместе с тем, в толстой кишке обитает значительное количество бактерий, способных ферментировать белки и аминокислоты. Считается, что основными участниками ферментации лизина или пролина являются бактерии рода Clostridium, тогда как бактерии рода Peptostreptococcus genus являются ключевыми для ферментации глутамата и триптофана. Кроме них заметную роль в метаболизме аминокислот в толстой кишке играют бактерии родов Fusobacterium, Bacteroides и Veillonella и виды Megasphaera elsdenii и Selenomonas ruminantium [10]. Стоит уточнить, что в литературе встречаются два термина, имеющие отношение к обмену белков, сходные по написанию, но различные по смыслу: пул аминокислот (их общее количество) и аминокислотный профиль (концентрация отдельных аминокислот в составе пула). К сожалению, в ряде публикаций, в том числе, обзорных статей, эти понятия смешивают, что ведет к необоснованным выводам.

Взаимодействию бактерий и аминокислот присущи некоторые особенности. Так, с одной стороны, показано, что резидентные микроорганизмы определяют распределение аминокислот в кишечнике мышей [11]. С другой – в модельных экспериментах преобладающие виды бактерий существенно различаются в зависимости от профиля аминокислот, добавляемых к среде в чашке Петри. [12]. Следовательно, аминокислоты могут быть катаболизированы различными путями и использованы, в том числе, для продукции компонентов бактериальных клеток. А значит, разнообразный характер метаболизма аминокислот у резидентных видов кишечной микробиоты может приводить как к благоприятным, так и неблагоприятным воздействиям на организм хозяина.

На общий профиль микробиоты кишечника могут влиять различные факторы, среди которых ведущую роль отводят следующим трем:

1. особенности организма хозяина (генетика, диета, общее здоровье, состояние пищеварительной системы, употребление наркотиков и врожденный и адаптивный иммунитет);

2. микробиологические факторы (конкуренция на питательных и адгезионных участках, метаболическая кооперация и бактериальный антагонизм);

3. факторы окружающей среды (локальный pH, наличие субстратов, окислительно-восстановительный потенциал и регион проживания).

При этом несомненна высокая значимость диеты, которая оказывает разностороннее влияние на профиль и функционирование микробиоты кишечника [13]. Модификация аминокислотного и белкового состава диеты может представлять собой стратегический подход для регуляции популяции бактерий, обладающих ферментами для переваривания аминокислот и вторично – влиять на организм хозяина. В связи с этим важно проанализировать результаты предыдущих исследовательских проектов определения влияния источников диетических белков на общий профиль микробиоты кишечника.

В среднем микробиота человека состоит из десятков тысяч видов бактерий с широким метаболическим потенциалом [14]. Преобладающими бактериальными группами в ЖКТ взрослого человека являются бактероиды, фирмикуты и актинобактерии [15]. В кишечнике жителей северных широт преобладающей формой являются фирмикуты. Учитывая факторы риска развития и прогрессирования ХБП, стоит подчеркнуть, что ожирение ассоциируют с увеличением доли фирмикутов и снижением – бактероидов [16], а снижение избыточной массы тела на фоне гипокалорийной диеты сопровождается увеличением популяции бактероидов [17]. В табл. 1 приведены данные о численности отдельных видов микробиоты кишечника у пациентов с ожирением.

Метаболическая активность микробиоты кишечника не только направлена на обеспечение собственных потребностей, но также способствует извлечению калорий из компонентов пищи для их последующего использования организмом хозяина. В частности, это может быть одной из причин увеличения массы тела у пациентов, не потребляющих избыточное количество пищи. В качестве аргумента можно привести результаты изящной серии классических экспериментов F. Backhed и соавт. [27], которые обнаружили, что у молодых мышей содержание жира в организме на 40–47% выше, чем у животных, не содержащих микроорганизмов (germ-free), даже тогда, когда они потребляют меньше пищи. После трансплантации микробиоты дистальных отделов кишеч-

Таблица 1 / Table 1

Численность отдельных видов микробиоты кишечника у пациентов с ожирением

The number of individual types of intestinal microbiota in patients with obesity

Виды бактерий	Численность		Источник
	увеличена	снижена	
Actinobacteria			
Bifidobacterium (genus)		+	[18]
Bifidobacterium animalis		+	[19]
Euryarchaeota			
Methanobrevibacter smithii	+	+	[18; 20]
Firmicutes			
Oscillospira (sp)		+	[21]
Clostridium cluster XlVa	+		[18; 22]
Roseburia intestinalis	+		[22; 23]
Eubacterium rectale	+		[15; 21; 23]
Faecalibacterium prausnitzii		+	[22; 24]
Lactobacillus (genus)	+		[25; 26]
Lactobacillus casei/paracasei		+	[19]
Lactobacillus reuteri	+		[19]
Bacteroidetes			
Bacteroides (genus)	+		[20; 23]
Bacteroides vulgates		+	[22; 25]
Bacteroides uniforms		+	[22]
Alistipes (genus)		+	[22]

ника от нормальных мышей гнотобиотическим мышам у последних отмечалось увеличение массы жира в течение 2 нед на 60% без увеличения потребления пищи или снижения энергозатрат. В дальнейшем у экспериментальных животных выявляли резистентность к инсулину, гипертрофию адипоцитов и повышение уровней лептина и глюкозы в сыворотке крови. Такой результат подтверждает гипотезу о том, что состав микробиоты кишечника влияет на количество энергии, извлекаемой из рациона.

Структура и функциональная значимость микробиоты толстой кишки

В толстой кишке обитают 70% всех микроорганизмов, населяющих организм человека [28]. Толстая кишка и населяющая ее микробиота выполняют роль уникального естественного биореактора с идеальными условиями для осуществления метаболических функций. В ее полости стабильно поддерживается температура в 38 °С, постоянно поступают разнообразные субстраты: непереваренная пища, слизь, слущенные эпителиоциты из вышележащих отделов ЖКТ и ферменты, продуцируемые как железами пищеварительного тракта, так и собственными микроорганизмами. К этому следует добавить постоянное движение как субстратов, так и ферментов вследствие моторики кишки.

Здесь уместно вспомнить о термине «эндосимбионт». Его применяют для обозначения микроорганизма, живущего внутри другого организма (хозяина) и приносящего ему пользу. Попутно стоит упомянуть о том, что термин «симбиоз» в англоязычной литературе используется в широком смысле – для обозначения группы взаимоотношений – мутуализма, комменсализма и паразитизма. При этом, эндосимбионтами обычно называют лишь организмы, которые находятся с хозяевами во взаимовыгодных (мутуалистических) взаимоотношениях. Эндосимбиоз широко распространен в биосфере и играет важную роль в функционировании большинства экосистем. Из классических работ известно, что большая часть эндосимбионтных бактерий располагаются пристеночно (мукозная микрофлора) в виде микроколоний, фиксированных на эпителиоцитах толстой кишки благодаря наличию на их поверхности лектинов. Лектины – белковые соединения, они содержат гликопротеины и комплементарны рецепторам на наружной мембране колоноцитов, в состав которых входят сфинголипиды [29]. Микроколонии бактерий защищены от внешних воздействий особой биопленкой. В ее состав входят экзополисахариды микробного происхождения и секрет бокаловидных клеток муцин. Через образующийся экзополисахаридно-муциновый матрикс происходит обмен веществ между бактериями и содержимым толстой кишки. Меньшая часть микроорганизмов, обитающих в толстой кишке, располагаются в ее просвете, а значит, не имеют постоянной локализации [30, 31]. Помимо этого, кишечный эпителий непрерывно обновляется, причем полная его замена происходит каждые 2–4 сут [32]. Отторгнутые колоноциты вместе с фиксированными на их наружной мембране микроколониями бактерий «сбрасываются» в полость кишки (до 250 г/сут) и выделяются с каловыми массами, которые на 30–55% состоят из микробных тел [33, 34].

Состав микрофлоры

Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта человека представляет собой систему множества микробиоценозов. Известны более 10 000 видов микробов, населяющих кишечник. Из них 62% мало изучены, а более 99% – не культивируются или плохо культивируются. Стабильность микробиоты человека формируется к 7 годам и во многом зависит от характера питания, сначала в детском возрасте, а потом и у

взрослого человека. Кроме того, различные внутренние и внешние факторы могут вызывать изменение состава и свойств кишечной микрофлоры, нарушать ее локальные и системные функции.

Толстая кишка обладает самой высокой плотностью распределения микроорганизмов в теле человека. В ней содержится 10^{12} КОЕ микроорганизмов, что составляет практически 30% сухой массы фекалий. Здесь обнаружены более 500 видов представителей микробиоценоза. При этом число анаэробных микроорганизмов в 1000 раз превышает число аэробных. Микрофлора толстой кишки распределяется так, что имеет место преобладание ее в просвете толстой кишки над микрофлорой, находящейся в слизистом слое. Тесный контакт между отдельными представителями микрофлоры, продуктами их метаболизма, слизистым слоем и химусом обеспечивает синергетическое взаимодействие между ними. Кишечник, как и сосуды, с точки зрения формы, представляет собой вариант трубки. Однако, в отличие от последних, его отделы имеют в своей структуре дополнительный слой, прилежащий к слизистой оболочке – биопленку сообщества бактерий.

Распределение, локализация и роль микробиоты в желудочно-кишечном тракте

В табл. 2 и 3 представлено распределение и локализация микробиоты в желудочно-кишечном тракте [35].

Всю доступную для культивирования нормальную микрофлору условно подразделяют на облигатную анаэробную (70%; в основном бифидобактерии и бактероиды), факультативную (10%; в основном кишечные палочки, лактобациллы и энтерококки) и транзиторную (0,01%; преимущественно стафилококки, клостридии, протей, грибы) [36]. Отношение анаэробов к аэробам достаточно постоянно и составляет в среднем 10:1 независимо от исследуемой области, будь то кишечник или, например, кожа [37]. Это связано с особенностями строения слизистой оболочки. В норме поверхность энтероцитов покрыта толстым (около 0,5 мм) слоем слизи, главными компонентами которой являются гликопротеины. Слизь, прежде всего, предохраняет клетки от механического повреждения и облегчает движение пищи по пищеварительному тракту. Со стороны просвета кишечника слизистый гель непроницаем для высокомолекулярных соединений с молекулярной массой более 1 кДа, хотя в обратном направлении могут транспортироваться IgA, альбумин и другие белки значительно большего размера. Однако пепсин способен постепенно расщеплять глико-

Таблица 2 / Table 2

Состав кишечной микрофлоры в зависимости от возраста

The composition of the intestinal microflora, depending on the age

Группы микроорганизмов	Возраст		
	< 1 года	1–60 лет	>60 лет
Бифидобактерии	10^{10}–10^{11}	10^{9}–10^{10}	10^{9}–10^{10}
Лактобактерии	10^{6}–10^{7}	10^{7}–10^{8}	10^{6}–10^{7}
Бактероиды	10^{7}–10^{9}	10^{9}–10^{10}	10^{10}–10^{11}
Фузобактерии	$<10^{6}$	10^{8}–10^{9}	10^{8}–10^{9}
Вейлонеллы	$< 10^{5}$	10^{5}–10^{6}	10^{5}–10^{6}
Эубактерии	10^{6}–10^{7}	10^{9}–10^{10}	10^{9}–10^{10}
Пептострептококки	$< 10^{5}$	10^{9}–10^{10}	10^{10}
Клостридии (лецитинопозитивные)	$<10^{5}$	$<10^{5}$	$<10^{5}$
Клостридии (лецитинонегативные)	$< 10^{7}$	10^{7}–10^{8}	10^{8}–10^{9}
Энтеробактерии: Escherichia coli (с типичными свойствами) другие энтеробактерии	 10^{7}–10^{8} $< 10^{4}$	 10^{7}–10^{8} $< 10^{7}$	 10^{7}–10^{8} $< 10^{7}$
Энтерококки	10^{6}–10^{7}	10^{7}–10^{8}	10^{6}–10^{7}
Стафилококки: Staphylococcus epidermidis; Staphylococcus aureus	 $< 10^{5}$ $< 10^{1}$	 10^{4} $< 10^{2}$	 $< 10^{3}$ $< 10^{2}$
Аэробные бациллы	$< 10^{3}$	$< 10^{5}$	$< 10^{5}$
Грибы рода Candida	$< 10^{3}$	$< 10^{4}$	$< 10^{4}$

Таблица 3 / Table 3

Состав микрофлоры желудочно-кишечного тракта у здоровых взрослых

The composition of microflora of various parts of the gastrointestinal tract in healthy adults

Виды бактерий	Средняя концентрация микроорганизмов (в 1 мл или 1 г)			
	Желудок	Тощая кишка	Подвздошная кишка	Толстая кишка
Общее количество	0–10^{3}	0–10^{5}	10^{2}–10^{7}	10^{10}–10^{12}
Анаэробы				
Бактероиды	Редко	0–10^{3}	10^{3}–10^{7}	10^{10}–10^{12}
Бифидобактерии	Редко	0–10^{4}	10–10^{9}	10^{8}–10^{12}
Энтерококки	Редко	0–10^{3}	10^{2}–10^{6}	10^{10}–10^{12}
Клостридии	Редко	Редко	10^{2}–10^{6}	10^{6}–10^{9}
Эубактерии	Редко	Редко	Редко	10^{9}–10^{12}
Аэробы				
Энтеробактерии	0–10^{2}	0–10^{3}	10^{2}–10^{7}	10^{4}–10^{10}
Стрептококки	0–10^{2}	0–10^{4}	10^{2}–10^{6}	10^{5}–10^{10}
Стафилококки	0–10^{2}	0–10^{3}	10^{2}–10^{5}	10^{4}–10^{9}
Лактобактерии	0–10^{2}	0–10^{4}	10^{2}–10^{5}	10^{4}–10^{10}
Грибы	0–10^{2}	0–10^{2}	10^{2}–10^{4}	10^{4}–10^{6}

протеины на субъединицы. Поэтому разрушение слизи в норме сбалансировано ее непрерывным образованием и секрецией из бокаловидных клеток. В области, непосредственно прилегающей к эпителию, благодаря работе натриевых насосов на плазматических мембранах эпителиоцитов и своеобразию структуры поверхностных гликопротеидов поддерживается отрицательный потенциал. В различных отделах кишечника величина его колеблется от –50 до –220 мВ, что обуславливает отсутствие в данной зоне кислорода и его токсичных метаболитов (супероксид-анион и т.д.). Этим же, в значительной мере, объясняется и «этажность» расселения различных видов бактерий: в непосредственном адгезивном контакте с эпителием находятся строгие анаэробы (бифидобактерии, бактероиды), далее располагаются факультативные анаэробы, еще выше – аэробы.

Совокупность микрофлоры толстой кишки находится в непосредственном контакте с апикальной мембраной колоноцитов и формирует в слизистом слое микроколонии. Количественный и качественный состав полостной микрофлоры в отличие от микрофлоры слизистого слоя определяется поступлением неперевариваемых пищевых волокон и поэтому наиболее изменчив. Бифидо- и лактобактерии фиксируются на неперевариваемых в тонкой кишке полисахаридах, олигосахаридах и других макромолекулах, образуют на них колонии и используют их же в качестве субстратов своих ферментативных реакций. Поэтому пищевые волокна наделяют пребиотическими свойствами. Структура, распределение и тесное морфофункциональное взаимодействие микрофлоры с пристеночными слоями апикальной мембраны толстой кишки создают целостный микробно-тканевой комплекс, состоящий из микрофлоры, неперемешивающегося водного слоя, слоя слизи и углеводной оболочки.

Бифидобактерии

В настоящее время идентифицировано 24 вида бифидобактерий (от лат. bifidus – раздвоенный, расщепленный надвое), объединенных в род Bifidobacterium, который относится к семейству Actinomycetaceae. Все виды бифидобактерий при первичном выделении являются строгими анаэробами, однако, в присутствии углекислого газа они могут стать толерантными к кислороду, что может иметь значение у пациентов с метеоризмом. Они представлены грамположительными клетками, не образуют спор и капсул, неподвижные, представляют собой вариабельные по форме палочки размерами 0,5–1,3×1,5–8 мкм, по форме прямые, изогнутые, разветвленные, раздвоенные Y- или V-формы, булавовидные, лопатовидные. Микроскопическая картина каждого вида бифидобактерий имеет особенности по размеру, форме и расположению клеток. Ветвление происходит в среде, неполноценной в отношении источников питания. Появление полиморфных клеток у бифидобактерий индуцируется катионами одновалентных металлов: калия, натрия, лития, цезия, а также исключением из среды культивирования одной из четырех аминокислот: DL-аланина, DL-серина, DL-аспарагиновой кислоты, L(+)-глутаминовой кислоты, смесь которых предотвращает ветвление клеток.

Для размножения бифидобактерий оптимальной является температура 37–41 °С и pH 6,0–7,0. При pH ниже 4,5 и выше 8,5 рост микроорганизмов прекращается. Многие виды нуждаются в биотине, пантотеновой кислоте, цистеине, рибофлавине, пуриновых и пиримидиновых основаниях, пептидах, аминосахарах, коферменте А, олигосахаридах, некоторых ненасыщенных жирных кислотах и др. Для отдельных штаммов необходимы углекислый газ, аммиак, гистидине. Из аминокислот требуются лизин, пролин, серин, аланин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты. Некоторые штаммы бифидобактерий растут при наличии азотфиксирующих олигосахаридов – N-ацетил-глюкозамина, N-ацетил-галактозамина, N-ацетил-маннозамина и др., которые содержатся в женском молоке, но отсутствуют в коровьем.

Бифидобактерии являются хемоорганотрофами (прокариоты, которые в качестве источника энергии используют окислительно-восстановительные реакции), поэтому активно сбраживают сахарозу, галактозу, фруктозу, мальтозу, мелибиозу, раффинозу, лактозу и др. с образованием в основном уксусной и молочной кислот в молярном соотношении 3: 2. Образуются также примеси муравьиной и янтарной кислот, этанола. Бифидобактерии не продуцируют каталазы, масляную и пропионовую кислоты, не образуют индол, аммиак, сероводород, фенол, не восстанавливают нитраты. Они синтезируют витамины группы В (B_1 B_2, B_6, B_{12}, никотиновую и фолиевую кислоту), витамин К, также незаменимые аминокислоты, при этом в качестве азота используют аммиак.

Бифидобактерии проявляют антагонистическую активность по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, разрушают некоторые канцерогенные вещества, образуемые представителями кишечной микрофлоры при

метаболизме азотсодержащих молекул, выполняя, таким образом, роль «второй печени».

Бактероиды

В род Bacteroides (от греч. bakterion, палочка + eidos, вид, форма) семейства Bacteroidaceae, отдела Gractlicutes включены прямые или изогнутые палочковидные бактерии 0,5–0,8×1–2 мкм, строгие анаэробы, не образуют спор (но могут образовывать капсулу), большинство – неподвижны. Бактероиды разделяют на группы Bacteroides fragilis и Bacteroides ureolyticus. Bacteroides fragilis – основная группа бактероидов нормальной микрофлоры кишечника, включает 9 видов неподвижных бактерий, образующих капсулу. Содержат эндотоксин, образуют нейраминидазу, гиалуронидазу и фибринолизин, часто неравномерно окрашиваются по Граму. Хемоорганотрофы, ферментируют углеводы и белки. Основными продуктами брожения являются янтарная, уксусная, молочная и изовалериановая кислоты. Участвуют в синтезе витаминов B_1, B_2, B_3, B_5, B_6, B_9, K; абсорбции растворению кальция и железа. Бактероиды являются естественными антагонистами шигелл, сальмонелл, некоторых видов эшерихий. В связи с тем, что анаэробное культивирование является трудоемким и дорогостоящим процессом, во многих лабораториях бактероиды не определяются.

На основе анализа микробиома в зависимости от преобладания того или иного вида бактерий в кишечнике некоторые авторы предлагают выделять энтеротипы. Этот термин обозначает устойчивые кластеры на основе микробного состава в образцах из кишечника человека, которые определяются преобладанием тех или иных ключевых родов бактерий и не являются популяционно- и континент-специфичными [15]:

1 тип. Бактероиды

2 тип. Превотелла

3 тип. Руминококки

К кишечной экосистеме типа Бактероиды принадлежат лакто- и бифидобактерии. В основном она характерна для людей, употребляющих большое количество белков и жиров животного происхождения. Бактероиды активно метаболизируют углеводы, в связи с чем снижают риск развития ожирения.

Кишечная система типа Превотелла представлена анаэробными неспороносными бактериями. Род Превотелла включает грамотрицательные полиморфные, неподвижные, неспороносные палочки, ферментирующие или частично ферментирующие углеводы, синтезирующие витамин B_1 и фолиевую кислоту. Данный энтеротип в большей степени характерен для людей, употребляющих большое количество растительной пищи, особенно клетчатки и углеводов. Однако в процессе жизнедеятельности эти микроорганизмы способны синтезировать фосфолипазу А, которая может разрушать муцины и гликопротеиды слизи и повреждать слизистую оболочку кишечника.

Руминококки – род грамположительных неподвижных анаэробных неспороносных бактерий. Они играют ключевую роль в расщеплении целлюлозы из пищевых крахмалов (с образованием метана). Получаемую в результате энергию используют в первую очередь сами энтероциты. Эти микроорганизмы улучшают всасывание углеводов и способствуют внутриклеточному накоплению йодофильного полимера глюкозы. Поэтому с энтеротипом 3 связано увеличение риска ожирения. Вместе с тем, руминококки участвуют в синтезе бутановой (масляной) кислоты, которая является основным энергетическим материалом для энтероцитов. Кроме того, с ней связывают снижение риска развития рака и воспалительных заболеваний кишечника, улучшение аппетита. Снижая pH кишечного содержимого, масляная кислота создаёт неблагоприятные условия для жизни и развития условно-патогенной микрофлоры. Например, уменьшает колонизацию кишечника такими бактериями, как эшерихии, сальмонеллы, клостридии. Использование антибиотиков, применение конкретных диетических режимов, а также изменение режима питания в дальних путешествиях имеют ограниченное влияние на состав микробиоты. Внутривидовой состав Бактероидов и Фирмикут имеет значительно большее сходство, чем общей микробиоты. Микробиота кишечника содержит специфические для конкретного вида типы микроорганизмов, присутствие которых сохраняется на протяжении многих лет, однако, их относительное содержание может значительно изменяться. Поэтому статус энтеротипа представляется изменяющейся характеристикой микробиоты. Микробиота кишечника содержит определенное число облигатных представителей, и ее изменения во время взрослой жизни в первую очередь влияют на обилие, но не на наличие конкретных микробных видов [38]. Чёткие критерии определения энтеротипов отсутствуют; кроме того, результаты ряда исследований указывают на незначительное преобладание в биотопах организма ключевых бактериальных родов.

Толстая кишка человека представлена обширным, сложным и динамичным консорциумом

микроорганизмов. Они обеспечивают два важных процесса:

• участие в процессе локального расщепления остатков транзитного химуса из вышележащих отделов желудочно-кишечного тракта и растительных волокон;

• регуляцию всасывания, моторики и образования энергии для обеспечения жизнедеятельности толстой кишки и макроорганизма.

Производство энергии является преимущественным процессом анаэробной ферментации, субстратами которой служат поли- и олигосахариды, а также некоторые другие вещества. В результате гликолиза образуется аденозинтрифосфат (АТФ). АТФ во всех клетках тела человека выполняет роль универсальной молекулы, с которой переносится энергия для обеспечения специфических функций клеток. Вырабатывая короткоцепочечные жирные кислоты, резидентные микроорганизмы благоприятно влияют на дифференцировку и пролиферацию энтероцитов, синтез биотина, фолиевой кислоты и витамина К. При этом они способны расщеплять непереваренные пищевые вещества, особенно углеводы и эндогенную слизь эпителиального происхождения, ускорять всасывание кальция, магния, железа. Метаболическая активность микрофлоры организма хозяина позволяет извлекать ценную энергию и различные субстраты, полезные как для целого организма, так и для роста и размножения собственных бактерий.

Короткоцепочечные жирные кислоты

Одним из важнейших эффекторов нормальной микрофлоры кишечника являются жирные кислоты с короткой цепью или короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). В процессе пищеварения из сливочного жира они образуются лишь в небольшом количестве. Основная их доля продуцируется микробиотой толстой кишки в результате ферментации полисахаридов и других неперевариваемых в тонкой кишке компонентов. При нормальном пищеварении эти вещества поступают в толстую кишку, поскольку не могут быть утилизированы макроорганизмом в связи с отсутствием соответствующих ферментных систем. Перевариваемые углеводы, такие как глюкоза и лактоза, в норме практически полностью расщепляются в тонкой кишке, но они не служат источниками энергии для толстой кишки, хотя кишечные бактерии и могут их утилизировать. Собственные анаэробные бактерии толстой кишки расщепляют полисахариды растительных волокон путем анаэробного брожения, синтезируют из них за сутки более 300 ммоль/л КЦЖК, и их солей, в основном ацетата, пропионата и бутирата, а также газов: двуокиси углерода, водорода, метана, аммиака, оксида азота. Концентрация КЦЖК в проксимальных отделах толстой кишки достигает 70–140 ммоль/л, в дистальной части снижается до 20–70 ммоль/л. Соотношение концентраций ацетат/пропионат/бутират в толстой кишке составляет примерно 60:25:15. Колоноциты утилизируют жирные кислоты с короткой цепью для собственных энергетических потребностей и других целей [39].

Физиологические эффекты КЦЖК проявляются в совокупности как локальных действий в толстой кишке, так на уровне организма. Основные локальные «задачи» КЦЖК сводятся к поддержанию функциональной активности толстой кишки, а также к сохранению целостности структуры ее слизистой оболочки и крипт. При этом функциональные элементы клеток, находящихся в состоянии апоптоза, поглощаются и используются другими энтероцитами.

КЦЖК приписывают антиканцерогенное действие. Показано, что бутират ингибирует деацетилирование гистонов, что приводит к изменению структуры хромосом, генной экспрессии и торможению пролиферации клеточных линий аденокарциномы толстой кишки человека. Обнаружено, что масляная кислота модулирует экспрессию генов, регулирующих клеточный цикл и активирующих апоптоз в раковых клетках толстой кишки. Пропионат показал более слабое антипролиферативное действие [40].

КЦЖК формируют защитные реакции, предохраняющие колоноциты от свободнорадикального повреждения и воздействия эндогенных токсинов. Механизм действия жирных кислот с короткой цепью в этом направлении заключается в стимуляции экспрессии генов, ответственных за синтез ферментов, которые способствуют повышению резистентности колоноцитов к воздействию повреждающих агентов [41].

КЦЖК модулируют распознавание и уничтожение собственных мутантных, в том числе опухолевых клеток, патогенных микроорганизмов и продуцируемых ими веществ, способных нарушить генетический гомеостаз. Они включаются в регуляцию ответа локальных и отдаленных лимфоидных органов на антигенный раздражитель путем подавления или стимуляции выброса специфических эффекторных клеток и долгоживущих клеток памяти и могут прямо или косвенно выступать в роли иммуномодуляторов. Так, в модель-

ных опытах на крысах показано, что КЦЖК, как добавка к рациону крыс, повышают активность естественных клеток-киллеров. Фармакологические дозы ацетата, вводимые внутривенно как здоровым субъектам, так и онкологическим больным, увеличивали синтез антител в периферической крови, усиливали активность естественных клеток-киллеров и аллогенную реакцию смешанных лимфоцитов. Функциональная значимость производных масляной кислоты определяется также продукцией медиаторов межклеточного взаимодействия, например цитокинов и других факторов врожденного иммунитета [42, 43].

Энергозатраты колоноцитов на 70% обеспечиваются за счет КЦЖК, в основном масляной кислоты. Апикальная мембрана колоноцита активно метаболизирует бутират, конкурируя с доступными субстратами, такими как глюкоза. Устойчивый синтез КЦЖК поддерживает стабильный состав нормальной кишечной микрофлоры хозяина за счет поддержания оптимальных значений pH в просвете толстой кишки и влияния на экспрессию генов микроорганизмов. Таким путем КЦЖК становятся важным фактором колонизационной резистентности слизистой оболочки толстой кишки и нормализуют метаболическую активность локальной микрофлоры. В результате улучшаются местные колонопротективные свойства и барьерная функция толстой кишки в целом, так как предотвращаются возникновение эндотоксемии и транслокация микроорганизмов через кишечный барьер во внутреннюю среду организма [44, 45].

Физиологические механизмы действия КЦЖК определяют клинические эффекты моторики толстой кишки [46]. Сократительная деятельность гладкомышечных клеток во многом зависит от локальных регуляторных воздействий на них со стороны нейротрансмиттеров энтеральной нервной системы, которые выделяются непосредственно в окончаниях нервных волокон мейсснеровского и ауэрбахова сплетений и гормонов, которые секретируются в эндокриноцитах толстой кишки. Молекулярный механизм действия масляной кислоты, как представителя КЦЖК, заключается в том, что увеличение ее концентрации в просвете толстой кишки стимулирует на апикальной мембране эндокриноцитов экспрессию рецепторов для взаимодействия с молекулами масляной кислоты.

Паракринное действие масляной кислоты в толстой кишке реализуется L-эндокринными клетками, которые в ответ на увеличение концентрации КЦЖК в просвете кишки повышают секрецию и выброс в локальный кровоток пептидных гормонов: глюкагоноподобного пептида, пептида YY и окситомодулина, в таком случае эти гормоны оказывают пара- и юкстакринное действие. Например, пептид YY увеличивает порог возбудимости висцеральных механорецепторов, за счет чего угнетает фазные сокращения гладкомышечных клеток стенки толстой кишки.

Абсорбция КЦЖК через апикальную мембрану колоноцита совершается по принципу антипорта, т.е. сопровождается выходом из колоноцита ионов H^+. В итоге снижается pH кишечного химуса, в свою очередь происходит закисление химуса, что способствует росту бифидо- и лактобактерий. КЦЖК также поддерживают нормальный транспорт ионов натрия и воды из просвета толстой кишки в портальный кровоток. Увеличение их синтеза стимулирует Na^+/K^+-АТФазу, встроенную в базолатеральную мембрану колоноцита, и способствует удалению иона натрия из цитозоля в интерстициальное пространство. Выход ионов натрия из колоноцита против градиента концентрации приводит к уменьшению его концентрации в цитоплазме и инициирует вход ионов натрия из просвета кишки через апикальную мембрану путем облегченной диффузии. Последняя заключается в транспорте Na^+ в колоноцит по принципу симпорта, т.е. совместно с молекулой глюкозы, и белка-переносчика.

Многообразное действие КЦЖК и клинические проявления этого действия [47] позволяют относить молекулы КЦЖК к классу универсальных сигнальных химических носителей передачи информации в организме человека. Три КЦЖК имеют сходные свойства, однако, среди них масляная кислота (бутират) играет наиболее важную роль в обеспечении многосторонних неэкскреторных и экскреторных функций толстой кишки человека.

Дисбиоз

Термин дисбиоз, как известно, отсутствует в МКБ-10. Это клинико-микробиологический синдром, который включает:

1) изменение количественного и качественного состава микрофлоры в различных

биотопах (тонкая и толстая кишка);

2) появление факультативных (условно-патогенных) штаммов, не входящих в состав резидентной микрофлоры: Proteus, Morganella, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Hafnia, E. coli (с ферментативной недостаточностью или гемолизирующими свойствами), Pseudomonas и др.

В России нередко используют термин «дисбактериоз». Однако в состав микробиоты входят не

только бактерии. Важным проявлением нарушения микроэкологии является транслокация анаэробной микрофлоры толстой кишки в тонкую. Поэтому в зарубежных странах чаще используют термин «синдром избыточного бактериального роста» (Bacterial Overgrowth Syndrome). Синдром избыточного бактериального роста – патологический симптомокомплекс, характеризующийся повышением численности анаэробных бактерий конкретно в тонкой кишке более 10^5 в 1 мл. Кроме того, подобный подход не учитывает качественных соотношений представителей микробиоты. В связи с вышеперечисленными причинами мы считаем, что наиболее точным термином является «дисбиоз» и в дальнейшем будем использовать только его.

Первичный дисбиоз развивается после применения антимикробных средств. В данном случае поражается сама микробиота. Вторичный дисбиоз связан с тем, что изменяются условия обитания нормофлоры в биотопе вследствие ряда причин [48]:

• неправильное питания, в том числе в связи с экологическими факторами;

• коморбидность;

• стрессы, в том числе операционные;

• воздействие ряда лекарственных средств, не являющихся антибиотиками (гормоны, иммунодепрессанты);

• лучевая терапия.

В России свыше 70% населения имеют признаки дисбиоза из-за бесконтрольного использования антимикробных препаратов, наличия в продуктах бактерицидных консервантов, плохой экологии [49, 50].

Клинические проявления кишечного дисбиоза, как уже говорилось выше, принято подразделять на местные и системные. Местные проявления связаны с тремя основными механизмами [51]:

1. Продукция органических кислот, которые повышают осмолярность кишечного содержимого и снижают внутрипросветный уровень pH, что приводит к задержке жидкости в просвете кишки. Клинические симптомы: боли в животе, метеоризм, осмотическая диарея, которая уменьшается или купируется после 24–48 ч голодания, потеря массы тела.

2. Бактериальная деконъюгация желчных кислот, гидроксилирование жирных кислот, с которыми связана стимуляция интестинальной секреции воды и электролитов, а также химические повреждения слизистой оболочки. Клинические проявления: секреторная диарея, которая не купируется после 24-часового голодания, воспаление и эрозии слизистой оболочки.

Оба вышеуказанных механизма приводят к снижению содержания и активности внутрипросветных и пристеночных ферментов за счет падения внутрикишечного уровня pH, разрушения ферментов бактериями, снижения их концентрации в результате разведения кишечного содержимого и структурных нарушений щеточной каймы энтероцитов. Клинически данные нарушения проявляются развитием дисахаридазной (лактазной) недостаточности, а также бродильной и/или гнилостной диспепсии.

3. Нарушения моторики кишечника, основными из которых являются: гипермоторная дискинезия с наличием поносов; гипомоторная дискинезия с наличием безболевых запоров; гипомоторная дискинезия с эпизодами интестинальной псевдообструкции (интенсивные боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм); спастическая дискинезия толстой кишки с развитием запоров с бобовидным калом и болями в животе. Кроме того, наличие условно-патогенной микрофлоры в тонкой и толстой кишке может приводить к развитию воспалительных процессов.

Наличие системных поражений обусловлено повреждением кишечного барьера и транслокацией кишечной микрофлоры. Этому способствуют продукты метаболизма условно-патогенных микроорганизмов; прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, цитостатиков; нарушение микроциркуляции (абдоминальная ишемия, портальная гипертензия); нарушение целостности эпителия слизистой оболочки кишечника и др. Клинически системные поражения могут проявляться развитием мезаденитов, инфекцией мочевыводящий путей, неалькогольной жировой болезнью печени, артралгиями, миалгиями, аллергическими дерматозами, пищевой псевдоаллергией, полигиповитаминозами и нарушениям обмена макро- и микроэлементов.

Далее речь пойдет только о дисбиозе толстой кишки. К методам его верификации относят:

• бактериологическое исследование фекалий (прямой метод);

• идентификацию микроорганизмов молекулярно-генетическими методами;

• изучение метаболитов микрофлоры с помощью газожидкостной хроматографии фекалий (содержание короткоцепочечных жирных кислот);

• иммуноферментный анализ с целью выявления вирусов.

Толстокишечный дисбиоз классифицируют по

виду преобладающих микроорганизмов (стафилококковый, протейный, дрожжевой, смешанный). В зависимости от выраженности клинических проявлений и изменений микрофлоры фекалий выделяют следующие степени [52, 53]:

I степень. Клинические проявления: сниженный аппетит, метеоризм, неустойчивость стула, неравномерная окраска каловых масс.

Характеристика микрофлоры фекалий:

• снижение общего количества основных представителей облигатной анаэробной микрофлоры (бифидо- и лактобациллы, бактероиды) до 10^8 – 10^7 КОЕ/г;

• уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью до 10^6 КОЕ/г;

• уровень условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода Candida не более 10^3 КОЕ/г.

II степень. Клинические проявления: боли в животе, отрыжка, изжога, чувство распирания после приема пищи, метеоризм постоянно, умеренно выраженная диарея, симптомы гиповитаминоза, кожные аллергические реакции.

Характеристика микрофлоры фекалий:

• снижение общего количества облигатной микрофлоры до 10^5 КОЕ/г;

• увеличение количества лактозонегативной кишечной палочки до 10^4 – 10^5 КОЕ/г на фоне уменьшения нормальных форм;

• повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий (Klebsiella, Enterobacter, Hafnia, Serratia, Proteus, Morganella, Providencia, Citrobacter и др.), золотистых стафилококков, грибов рода Candida до 10^4 КОЕ/г.

III степень. Клинические проявления: выраженные симптомы желудочной и кишечной диспепсии, снижение массы тела.

Характеристика микрофлоры фекалий:

• снижение общего количества облигатной микрофлоры до 10^3 – 10^4 КОЕ/г;

• отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью на фоне повышения числа их неполноценных штаммов;

• повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий (Klebsiella, Enterobacter, Hafnia, Serratia, Proteus, Morganella, Providencia, Citrobacter и др.), золотистых стафилококков, грибов рода Candida до 10^5 – 10^8 КОЕ/г.

IV степень. Клинические проявления: симптомы общей интоксикации, патологические примеси (гной, кровь) в кале, септикопиемия.

Характеристика микрофлоры фекалий:

• отсутствие представителей облигатной анаэробной микрофлоры (бифидо-, лактобациллы, бактероиды);

• отсутствие E.coli с нормальной ферментативной активностью;

• подавляющее превосходство условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода Candida и их ассоциаций более 10^8 КОЕ/г.

Дисбиоз и хроническая болезнь почек

R. Vanholder, G. Glorieux [54] считают, что проблема взаимоотношений микробиоты и хозяина с нарушенной функцией почек двунаправлена. С одной стороны, в кишечнике образуются вещества, обладающие токсическими свойствами. С другой – при снижении СКФ в слизистой оболочке кишечника возникают сначала функциональные, а затем и органические изменения. Конечным результатом обоих патофизиологических путей является микровоспаление на фоне некомпетентности предварительно активированной иммунной системы.

Уремические токсины генерируются несколькими способами. Некоторые из них (например пептиды) продуцируются в организме без участия кишечника. Другие (например конечные продукты неферементативного гликозилирования – AGE) могут частично абсорбироваться в кишечнике и частично образовываться в ходе биохимических реакций в организме. Наконец, белковосвязанные молекулы, такие как фенолы, индолы, гиппураты, триметиламиноксид, синтезируются из предшественников при участии кишечной микрофлоры.

Известно, что на определенном этапе ХБП, в качестве адаптивного ответа пищеварительная система частично принимает на себя функцию удаления азотосодержащих продуктов. Однако повышение концентрации мочевины в химусе сопровождается увеличением количества бактерий, продуцирующих уреазу, что приводит к повышению содержания аммиака и аммонийных соединений и защелачиванию кишечной среды с последующим развитием локального воспаления, нарушением проницаемости кишечного барьера, бактериальной транслокацией, эндотоксемией. Следовательно, «цена» формально компенсаторных механизмов весьма высока: трансформация местного воспаления в системное [55].

N.D. Vaziri и соавт. [56] суммируют механизмы, действие которых приводит к биохимическим изменениям в содержимом пищеварительного тракта при прогрессировании ХБП:

1. Увеличение концентрации мочевины в кро-

ви и других биологических жидкостях приводит к увеличению её содержания в ЖКТ, где она гидролизируется микробной флорой с образованием аммиака, который, свою очередь, превращается в гидроокись аммония и повышает pH внутри кишки.

2. В ответ на снижение почечной экскреции в просвет кишки экскретируется значительное количество мочевой кислоты и оксалата, которые используются микробной флорой в качестве альтернативного субстрата.

3. Диетические ограничения, включающие на начальных этапах ограничение белка, а при терминальной почечной недостаточности направленные на профилактику, в первую очередь, гиперкалиемии и гиперфосфатемии, главным из которых является ограничение приёма овощей и фруктов (основной источник пищевых волокон), оказывают глубокое влияние на состав, функцию и метаболизм микробиоты.

4. Применение различных медикаментов, включая гидроокись алюминия, препараты железа, кальция, антибиотики и т.п., также существенно меняет микробный пейзаж.

Для доказательства того, что при ХБП создаются благоприятные условия для жизнедеятельности семейства бактерий, обладающих уреазой, уриказой, п-крезол- и индол-образующими ферментами и снижается количество бактерий, содержащих ферменты для метаболизма КЦЖК, N.D. Vaziri и соавт. [57] провели серию микробных геномных исследований. Оказалось, что среди 19 микробных семейств, которые были выявлены у больных с терминальной почечной недостаточностью, у 12 имелась уреаза, у 5 – уриказа, 3 имели индольные и п-крезол-образующие ферменты (т.е. триптофаназу) и ещё 2 – обладали тирозиндезаминазой. Только у 2 из 4 микробных семейств, численность которых была снижена, имелись ферменты, образующие короткоцепочечную жирную кислоту бутират.

Следует отметить, что изменения микробиоты при ХБП происходят не только в толстой кишке. Выявлена интенсивная колонизация аэробными и анаэробными бактериями двенадцатиперстной и тощей кишки [58].

Микробы кишечника, как и любые другие клетки, производят ряд соединений, которые при определенных условиях могут стать токсичными, однако в норме этого не происходит, поскольку они водорастворимы и экскретируются с мочой. При нарушении выделительной функции почек происходит накопление данных веществ в количествах, позволяющих отнести их к группе уремических токсинов. В качестве примера можно привести особенности метаболизма аминокислоты тирозина, которая под влиянием кишечной флоры трансформируется до п-крезола и индола. Последние после абсорбции в печени превращаются в п-крезолсульфат и индоксилсульфат. Часть из них циркулируют в свободном состоянии, часть – в связи с альбумином сыворотки крови. При прогрессировании ХБП снижается канальцевая секреция связанной с белками доли данных веществ, а концентрация в сыворотке крови, соответственно, возрастает [59].

Влияние уремии на кишечник обусловлено:

1. Поступлением аминокислот, не всосавшихся в тонкой кишке, которые является субстратом для бактерий с протеолитической активностью [60].

2. Увеличением числа микроорганизмов с протеолитической активностью, что сопровождается повышенной продукцией предшественников уремических токсинов [61].

3. Замедлением транзита содержимого кишечника с увеличением экспозиции уремических токсинов [62].

4. Снижением синтеза благотворных продуктов, особенно жирных кислот с короткой цепью, которые необходимы для метаболизма колоноцитов и регуляторных Т-лимфоцитов [4].

По мнению некоторых авторов [63], аммиак, по сравнению с прочими уремическими токсинами, играет центральную роль в разрушении структуры и функции кишечного эпителиального барьера с формированием локального воспаления, а воспаление, в свою очередь, приводит к дальнейшему нарушению эпителиального барьера, образуя порочный круг. Микробная ДНК, полученная из кишечника, часто обнаруживается в плазме у пациентов и животных с хроническими заболеваниями почек, что указывает на их транслокацию из просвета кишечника в системный кровоток за счет нарушения эпителиального барьера. Транслокация бактерий и бактериальных токсинов активирует иммунную систему кишечника [64, 65]. Провоспалительный эффект достигается за счет секреции IL-1b и IL-6 с усилением продукции IgG В-лимфоцитами. Субклиническая эндотоксеомия является причиной системного воспаления при ХБП [66].

T. Niwa и соавт. [67] и C.O. Soulage и соавт. [68] считают, что уремические токсины стимулируют производство активных форм кислорода с последующей активацией протеинкиназы, что приводит к экспрессии не только провоспалительных

цитокинов, но и хемокинов, а также молекул адгезии.

Участие микробиоты в прогрессировании ХБП

В микробиоценозе толстой кишки можно условно выделить две популяции бактерий:

1) сахаролитические (бифидо- и лактобактерии, энтерококки), безусловно полезные для человека;

2) протеолитические (бактероиды, протей, клостридии, некоторые штаммы кишечной палочки, ристеллы), которые при ХБП могут стать потенциально опасными.

Известно, что даже у практически здорового индивидуума часть пищевого белка попадает в толстую кишку. При нормальном соотношении протеолитических и сахаролитических бактерий это не ведет к каким-либо серьезным последствиям. Однако при ХБП отмечается увеличение численности Escherichia spp., Enterobacter spp., Klebsiella spp., Proteus spp., Lachnospiraceae, Ruminococcaceae и снижение – Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp., Bacteroidaceae, Prevotellaceae. Как уже подчеркивалось, протеолитические бактерии [69] обладают уреазой, уриказой, р-крезол- и индолобразующими ферментами. В результате в толстой кишке существенно увеличивается концентрация ряда токсичных веществ (табл. 4) [70].

Неблагоприятные эффекты повышения уровня индоксил сульфата в крови связаны с активацией оксидативного стресса в сосудистом эндотелии, мезангии, подоцитах, эпителии канальцев, активации передачи сигналов NFκB, снижении экспрессии белка Klotho, усилении апоптоза [71–75]. Подоциты являются важным компонентом клубочкового фильтрационного барьера. В отличие от эпителиоцитов они практически не способны к регенерации. Поэтому любые повреждения подоцитов сопровождаются протеинурией. В эксперименте введение индоксил сульфата сопровождается повреждением подоцитов, что ускоряет прогрессирование ХБП [76], в то время как введение индоксил сульфат-связывающего перорального абсорбента AST-120 замедляет этот процесс [77].

Недавними исследованиями индоксил сульфат идентифицирован в качестве эндогенного лиганда арил-углеводородного рецептора (AhR) [78]. AhR действует как активированный лигандом транскрипционный фактор, который регулирует процессы детоксикации, канцерогенеза и воспаления [79]. Кроме того, AhR участвует в регуляции функций подоцитов. Однако при дисбиозе кишечника он хронически активирован интенсивным воздействием индоксил сульфата, что приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов, снижению уровня дифференциации подоцитов и белков цитоскелета, прогрессирующему повреждению подоцитов и, в конечном счете, – гломерулосклерозу [80].

Артериальная гипертензия может рассматриваться и как почти обязательный спутник ХБП, и как фактор риска ее развития и прогрессирования. Накапливаются все большее число доказательств в пользу того, что КЦЖК, полученные из микробиоты кишечника, участвуют в регуляции давления через обонятельный рецептор 78 (Olfr78) [81]. Olfr78 локализован, в частности, в афферентных артериолах почек, и его активация способствует выбросу ренина [82]. Поэтому можно предположить, что изменение концентрации КЦЖК при дисбиозе может поддерживать артериальную гипертензию.

IgA-нефропатия является наиболее частым первичным хроническим заболеванием клубочков во всем мире [83]. Нерегулярность в паттернах продукции и гликозилировании IgA1 ведет к тому, что при повышении концентрации IgA1 в крови развивается дефицит галактозы в некоторых углеводах, присоединенных к шарнирной области сегмента тяжелой цепи Ig [84]. Депозиция

Таблица 4 / Table 4

Концентрация некоторых токсичных веществ в толстой кишке M±σ
The concentration of some toxic substances in the large intestine, M±σ

Вещество	Нормальная общая концентрация, мкмоль	Средняя общая концентрация при уремии, мкмоль	Максимальная общая концентрация при уремии, мкмоль
CMPF	15±1	25±10	135±46
Гиппуровая кислота	17±11	398±77	487±345
Индол-3-уксусная кислота	3,0±1,7	12±2	14±13
Индоксил сульфат	2,5±1,4	109±61	210±72
Кинурениновая кислота	0,030±0,007	-	0,8±0,4
Р-крезол сульфат	10±7	111±65	218±71

Примечание. CMPF – 3-карбоксил-4-метил-5-пропил-2-фуран-пропионовая кислота.

IgA в мезангии приводит также к локальному воспалению, мезангиальной пролиферации, фиброзу клубочков и клинически проявляется эритроцитурией и протеинурией. Так как IgA в значительном количестве имеется в слизистой оболочке кишечника, представляется логичным предположить, что дефекты в системе микроокружения и изменении баланса кишечной микробиоты могут быть важными факторами в патогенезе IgA-нефропатии [85]. В подтверждение этой гипотезы у пациентов с IgA-нефропатией выявляют высокие уровни В-клеточного активирующего фактора (BAFF) и индуцирующего пролиферацию лиганда (APRIL) в сыворотке крови, связанных с поддержанием иммунного ответа на микробиоту [86]. Эпителиальные клетки кишечника секретируют BAFF и APRIL, которые способствуют гиперпродукции IgA. Это подтверждается различиями в составе микробиоты кишечника и метаболома у больных с IgA-нефропатией и здоровыми [87, 88].

Потенциальная связь между бактериальным липополисахаридом и гипогалактозилированием IgA была описана W. Qin и соавт. [89]. Они отметили, что активация липополисахаридом Toll-подобных рецепторов в В-лимфоцитах приводит к метилированию шаперона Cosmc, что имеет определяющее значение для функционирования галактозилтрансферазы. Снижение уровня экспрессии гена Cosmc в периферических лимфоцитах способствует депрессии галактозилирования IgA1 у больных с IgA-нефропатией [90].

Мочекаменная болезнь считается полиэтиологическим заболеванием, развитие которого может быть обусловлено как генетическими, так и факторами окружающей среды. На сегодняшний день относительно мало известно об общей роли микробиоты кишечника в патофизиологии образования камней в почках [91]. Известно, что гипероксалурия является основной причиной возникновения заболевания, так как 75% почечных камней содержат оксалат кальция [92]. Оксалат представляет собой конечный продукт метаболизма аминокислот, которые могут изменять структуру и состав микрофлоры кишечника. Экскреция оксалатов в почках осуществляется путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При этом оксалат может связываться с кальцием с формированием кристаллов оксалата кальция. Воспалительные реакции являются важным стимулом образования мочевых конкрементов [93]. При гипероксалурии оксалат может выступать в качестве провоспалительного фактора при различных метаболических нарушениях, ассоциированных с риском развития мочекаменной болезни: например, сахарном диабете, ожирении, ХБП, сердечно-сосудистых заболеваниях, артериальной гипертензии [94, 95]. Важную роль в гомеостазе оксалата играет грам-отрицательная бактерия Oxalobacter formigenes, которая осуществляет деградацию оксалата в пищеварительном тракте [96, 97]. D.W. Kaufman и соавт. обнаружили, что колонизация кишечника человека Oxalobacter formigenes связана с уменьшением риска рецидива камня на 70% [98]. R. Siener и соавт. (2013) по-

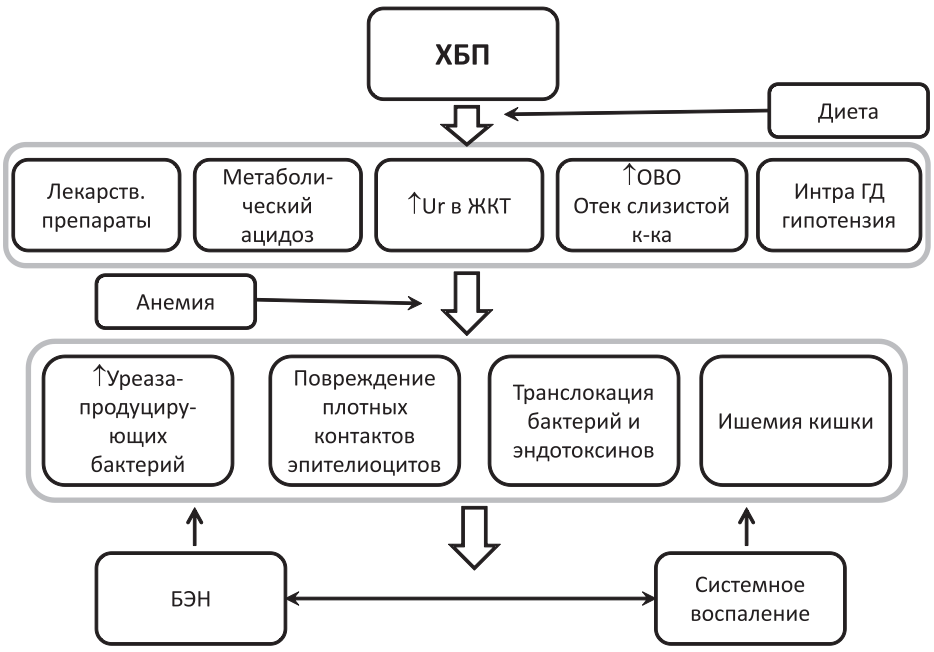

Рисунок. Принципиальная схема развития дисбиоза при ХБП [101] (с изменениями).
Figure 1. Schematic diagram of dysbiosis development in CKD [101] (with changes).

казали, что наличие в кишечнике достаточного количества Oxalobacter formigenes играет протективную роль в отношении образования оксалатных камней в почках [99]. Усиление деградации оксалата в кишечнике сопровождается сокращением его доступности для абсорбции, а в дальнейшем к уменьшению концентрации в моче [100]. J.M. Stern и соавт. опубликовали первое исследование, в котором показано, что пациенты с мочевыми конкрементами имеют уникальную кишечную флору по сравнению со здоровыми лицами. В частности, к следующему поколению секвенирования было отмечено, что в группе больных преобладали Bacteroides spp., тогда как в контроле – Prevotella spp. [95].

На рисунке представлена принципиальная схема развития дисбиоза при ХБП. На начальных этапах развития дисфункции почек ведущую роль играют два фактора – особенности диеты (сюда мы условно отнесли и нарушение статуса витамина D), а также прием лекарственных препаратов. По мере снижения СКФ к ним добавляются увеличение концентрации мочевины и ряда токсических веществ в химусе, а также отек слизистой оболочки (за счет местных механизмов и увеличения объема внеклеточной жидкости), в связи с которыми нарушаются пристеночное пищеварение и абсорбция. На этапе ХБП С4–5 стадий важную роль играют и анемия, и метаболический ацидоз, а у диализных пациентов – интрадиализная гипотензия. Каждая из перечисленных причин может привести к нарушению нормального соотношения облигатной и факультативной микрофлоры с преобладанием уреазапродуцирующих бактерий, повреждению плотных контактов эпителиоцитов, нарушению микроциркуляции в стенке кишки и в конечном счете – транслокации бактерий в системный кровоток. Независимо от этого наличие белково-энергетической недостаточности и выраженность системного воспаления вносят существенный дополнительный вклад в представленную картину. В свою очередь и дисбиоз поддерживает системное воспаление и может служить важным компонентом в комплексе причин недостаточности питания.

В завершение хочется подчеркнуть, что накапливается все больше доказательств в пользу наличия взаимосвязи между хозяином и микробиотой у пациентов с ХБП. В ближайшем будущем станет ясно, является ли повреждение почек значительным фактором, вызывающим дисбиоз, или изменения микробиоты предшествуют развитию ХБП. В любом случае появляются предпосылки для развития новых путей предупреждения и прогрессирования ХБП. Содержание кишечной микробиоты и ее метаболитов можно модифицировать, используя различные стратегии применения пребиотиков, пробиотиков, симбиотиков, а также трансплантационных техник. Этому вопросу будет посвящена вторая часть данного обзора.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лукичёв БГ, Стрелко ВВ. Утраченные перспективы. *Нефрология* 2015;19(1):18-20. [Lukichev BG, Strelko VV. Lost prospects. Nephrology (Saint-Petersburg) 2015;19(1):18-20. (In Russ.)]

2. Лукичёв БГ, Подгаецкая ОЮ, Карунная АВ, Румянцев АШ. Индоксил сульфат при хронической болезни почек. *Нефрология* 2014; 18 (1): 25-32. [Lukichev BG, Karunnaya AV, Rumyantsev ASh. Indoxyl sulphate at chronic kidney disease. Nephrology (Saint-Petersburg) 2014; 18 (1): 25-32]

3. Ramezani A, Raj D S. The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(4): 657–670. doi: 10.1681/ASN.2013080905

4. Vaziri ND. Effect of Synbiotic Therapy on Gut–Derived Uremic Toxins and the Intestinal Microbiome in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(2): 199-201. doi: 10.2215/CJN.13631215

5. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr* 2002; 22:283-307

6. Lin R, Liu W, Piao M, Zhu H. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids* 2017;49(12):2083-2090. doi: 10.1007/s00726-017-2493-3

7. Ramírez-Pérez O, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Méndez-Sánchez N. The Role of the Gut Microbiota in Bile Acid Metabolism. *Ann Hepatol* 2017 Nov;16(Suppl. 1: s3-105.):s15-s20. doi: 10.5604/01.3001.0010.5494

8. Hatch M. Gut microbiota and oxalate homeostasis. *Ann Transl Med* 2017;5(2):36. doi: 10.21037/atm.2016.12.70

9. Geuking MB, Köller Y, Rupp S, McCoy KD. The interplay between the gut microbiota and the immune system. *Gut Microbes* 2014 May-Jun;5(3):411-418. doi: 10.4161/gmic.29330

10. Dai ZL, Wu G, Zhu WY. Amino acid metabolism in intestinal bacteria: links between gut ecology and host health. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2011;16:1768-1786

11. Mardinoglu A, Shoaie S, Bergentall M et al. The gut microbiota modulates host amino acid and glutathione metabolism in mice. *Mol Syst Biol* 2015; 11(10):834. doi:10.15252/msb.20156487

12. Han GG, Lee JY, Jin GD et al. Evaluating the association between body weight and the intestinal microbiota of weaned piglets via 16S rRNA sequencing. *Appl Microbiol Biotechnol* 2017;101(14):5903–5911. doi:10.1007/s00253-017-8304-8307

13. Rist VT, Weiss E, Eklund M, Mosenthin R. Impact of dietary protein on microbiota composition and activity in the gastrointestinal tract of piglets in relation to gut health: a review. *Anim Int J Anim Biosci* 2013; 7(7):1067–1078. doi:10.1017/S1751731113000062

14. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 2012;12(5):611–622. doi: 10.1016/j.chom.2012.10.012

15. Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473: 174-180. doi: 10.1038/nature09944

16. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11070-11075. doi:10.1073/pnas.0504978102

17. Ley R, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial Ecology: Human gut microbes associated with obesity January Nature 2007; 444(7122):1022-1023. doi: 10.1038/4441022a

18. Schwiertz A, Taras D, Schafer K et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects Obesity, 2010; 18: 190-195

19. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes Gastrointest. *Endosc* 2013; 78: 240-249

20. Patil DP, Dhotre DP, Chavan SG et al. Molecular analysis of gut microbiota in obesity among Indian individuals. *J Biosci* 2012; 37: 647-657

21. Tims S, Derom C, Jonkers DM et al. Microbiota conservation and BMI signatures in adult monozygotic twins ISME J. 2013; 7: 707-717

22. Verdam FJ, Fuentes S, de Jonge C et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity Obesity, 2013; 21: E607-E615

23. Ferrer M, Ruiz A, Lanza F et al. Microbiota from the distal guts of lean and obese adolescents exhibit partial functional redundancy besides clear differences in community structure. *Environ Microbiol* 2013; 15: 211-226

24. Furet JP, Kong LC, Tap J et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010; 59: 3049-3057

25. Bervoets L, Van Hoorenbeeck K, Kortleven I et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut Pathog* 2013; 5: p. 10

26. Collado MC, Derrien M, Isolauri E et al. Intestinal integrity and Akkermansia muciniphila, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 7767-7770

27. Backhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(44):15718-15723

28. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90(3):859–904 10.1152/physrev.00045.2009

29. Шендеров БА. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека. *Росс журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол* 1998; (1): 61-65 [Shenderov BA. Normal microflora and its role in maintaining human health. Ross journal gastroenterol, hepatol, coloproctol 1998; (1): 61-65]

30. Бабин ВН, Минушкин ОМ, Дубинин АВ. Молекулярные основы симбиоза в системе «хозяин – микрофлора». *Росс журн гастроэнтерол, гепатол и колопроктол* 1998; (6): 76-82 [Babin VN, Minushkin OM, Dubinin AV. Molecular basis of symbiosis in the host-microflora system. Ross journal gastroenterol, hepatol and coloproctol 1998; (6): 76-82]

31. Бондаренко ВМ, Боев БВ, Лыкова ЕА, Воробьев АА. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. *Росс журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол* 1999; (1): 66-70 [Bondarenko VM, Boev BV, Lykova EA, Vorobiev AA. Dysbacteriosis of the gastrointestinal tract. Ross journal gastroenterol, hepatol, coloproctol 1999; (1): 66-70]

32. Яхонтова ОМ, Рутгайзер ЯМ, Валенкевич ЛН. Хронические болезни кишечника. СПб., 2002: 320 [Yakhontova OM, Rutgaizer YaM, Valenkevich LN. Chronic intestinal diseases. SPb., 2002: 320]

33. Шептулин АА. Синдром избыточного роста бактерий и «дисбактериоз кишечника»: их место в современной гастроэнтерологии. *Росс журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол* 1999; (3): 51-55 [Sheptulin AA. Syndrome of excess bacterial growth and «intestinal dysbacteriosis»: their place in modern gastroenterology. Ross journal gastroenterol, hepatol, coloproctol 1999; (3): 51-55]

34. Циммерман ЯС. Диагностика и комплексное лечение основных гастроэнтерологических заболеваний. Пермь, 2003: 288 [Zimmerman YaS. Diagnosis and comprehensive treatment of major gastroenterological diseases. Perm, 2003: 288]

35. Бельмер СВ, Малкоч АВ. Кишечная микрофлора и значение пребиотиков для ее функционирования. *Леч Врач* 2006; (4): 58 [Belmer SV, Malkovich AV. Intestinal microflora and the importance of prebiotics for its functioning. Lech the Doctor 2006; (4): 58]

36. Ардатская МД, Минушкин ОН. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. *Гастроэнтерология, приложение к журналу Consilium Medicum* 2006; 8 (2): 4-17 [Ardatskaya MD, Minushkin ON. Modern principles of diagnostics and pharmacological correction. Gastroenterology, an appendix to the journal Consilium Medicum 2006; 8 (2): 4-17]

37. Ардатская МД, Бельмер СВ, Добрица ВП и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2015; 5(117): 13-50 [Ardatskaya MD, Belmer SV, Dobritsa VP and others. Disbiosis (dysbacteriosis) of the intestine: the current state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. Experimental and clinical gastroenterology 2015; 5 (117): 13-50]

38. Rajilić-Stojanović M, Heilig HGHJ, Tims S et al. Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition. *Environ Microbiol* 2012; 15:1146–1159. 10.1111/1462-2920.12023

39. Devlin AS, Fischbach MA. A biosynthetic pathway for a prominent class of microbiota-derived bile acids. *Nat Chem Biol* 2015; 11: 685–690. doi: 10.1038/nchembio.1864

40. Long SL, Gahan CGM, Joyce SA. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. *Mol Aspects Med* 2017; 56:54-65. doi: 10.1016/j.mam.2017.06.002

41. DeAguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab* 2013; 17(5): 657–669 doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.013

42. Rescigno M. Intestinal microbiota and its effects on the immune system. *Cell Microbiol* 2014;16(7):1004-1013. doi: 10.1111/cmi.12301

43. Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol* 2015;159(2):122-127. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.014

44. Hippe B, Zwielehner J, Liszt K et al. Quantification of butyryl CoA: acetate CoA-transferase genes reveals different butyrate production capacity in individuals according to diet and age. *FEMS Microbiol Lett* 2011; 316:130-135

45. Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta) genomic data. *mBio* 2014; 5:e00889-00814

46. Manchali S, Chidambara Murthy KN, Patil BS. Crucial facts about health benefits of popular cruciferous vegetables. *J Funct Foods* 2012; 4:94-106

47. Guilloteau P, Martin L, Eeckhaut V et al. From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. *Nutr Res Rev* 2010; 23:366-384

48. Ардатская МД, Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микроэкологических нарушений кишечника. *Медицинский совет* 2015; (13): 94-99 [Ardatskaya MD., Probiotics, Prebiotics and Metabiotics in Correction of Microecological Disorders of the Intestine. Medical Council 2015; (13): 94-99]

49. Хавкин АИ, ред. Микрофлора пищеварительного тракта. Фонд социальной педиатрии. М., 2006: 416 [Khavkin AI, ed. Microflora of the digestive tract. Fund of Social Pediatrics. M.: 2006: 416]

50. Барановский АЮ, Кондрашина ЭА. Дисбактериоз кишечника. Питер, СПб., 2008: 240 [Baranovsky AYu, Kondrashina EA. Dysbacteriosis of the intestine. Peter, SPb., 2008: 240]

51. Яковенко ЭП. Дисбактериоз кишечника. *Лечебное дело* 2004; (3): 3-8 [Yakovenko EP. Dysbacteriosis of the intestine. Medical case 2004; (3): 3-8]

52. Ткаченко ЕИ, Суворов АН, ред. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. ИнформМед, СПб., 2009: 282 [Tkachenko EI, Suvorov AN, ed. Disbiosis of the intestine. Guide to diagnosis and treatment. InformMed, 2009: 282]

53. Floch MH, Ringel Y, Walker WA. The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology: Implications for Human Health, Prebiotics, Probiotics, and Dysbiosis. Academic Press, 2016: 442

54. Vanholder R, Glorieux G. The intestine and the kidneys: a bad marriage can be hazardous. *Clinical Kidney Journal* 2015; 8(2):168-179. doi:10.1093/ckj/sfv004

55. Felizardo FR, Castoldi A, Andrade-Oliveira V, Saraiva NO. The microbiota and chronic kidney diseases: a double-edged

sword. *Clin Transl Immunology* 2016; 5(6): e86.doi: 10.1038/cti.2016.36

56. Vaziri ND, Zhao Y, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2016;31(5):737-746. doi: 10.1093/ndt/gfv095

57. Vaziri ND, Wong J, Pahl M et al. Chronic kidney disease alters the composition of intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013; 83: 308–315

58. Strid H, Simrén M, Stotzer PO et al. Patients with chronic renal failure have abnormal small intestinal motility and a high prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion* 2003; 67(3):129-137

59. 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: 230–237

60. Schepers E, Glorieux G, Vanholder R. The gut: the forgotten organ in uremia? *Blood Purif* 2010; 29: 130–136

61. Wang F, Jiang H, Shi K et al. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17: 733–738

62. Vaziri ND, 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: 1–6

63. Pahl MV, Vaziri ND.The Chronic Kidney Disease – Colonic Axis. *Semin Dial* 2015;28(5):459-463. doi: 10.1111/sdi.12381

64. Bossola M, Sanguinetti M, Scribano D et al. Circulating bacterial-derived DNA fragments and markers of inflammation in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 379–385

65. Shi K, Wang F, Jiang H et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Dig Dis Sci* 2014; 59:2109–2117

66. Feroze U, Kalantar-Zadeh K, Sterling KA et al. Examining associations of circulating endotoxin with nutritional status, inflammation, and mortality in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2012; 22: 317–326

67. Niwa T, Shimizu H. Indoxyl sulfate induces nephrovascular senescence. *J Ren Nutr* 2012; 22: 102–106

68. Soulage CO, Koppe L, Fouque D. Protein-bound uremic toxins ... new targets to prevent insulin resistance and dysmetabolism in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2013; 23(6):464-466. doi: 10.1053/j.jrn.2013.06.003

69. Sampaio-Maia B, Simoes-Silva L, Pestana M et al. The Role of the Gut Microbiome on Chronic Kidney Disease. *Advances in Applied Microbiology* 2016; 96: 65-94

70. Prokopienko 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

71. Adijiang A, Shimizu H, Higuchi Y et al. Indoxyl sulfate reduces klotho expression and promotes senescence in the kidneys of hypertensive rats. *J Ren Nutr* 2011; 21: 105–109

72. Adelibieke Y, Shimizu H, Muteliefu G et al. Indoxyl sulfate induces endothelial cell senescence by increasing reactive oxygen species production and p53 activity. *J Ren Nutr* 2012; 22: 86–89

73. Gelasco AK, Raymond JR, Andrew K. Indoxyl sulfate induces complex redox alterations in mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: 1551–1558

74. Miyamoto Y, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T. New insight into the redox properties of uremic solute indoxyl sulfate as a pro- and antioxidant. *Ther Apher Dial* 2011; 15: 129–131

75. Tumur Z, Shimizu H, Enomoto A et al. Indoxyl sulfate upregulates expression of ICAM-1 and MCP-1 by oxidative stress-induced NF-kappaB activation. *Am J Nephrol* 2010; 31: 435–441

76. Niwa T, Ise M, Miyazaki T. Progression of glomerular sclerosis in experimental uremic rats by administration of indole, a precursor of indoxyl sulfate. *Am J Nephrol* 1994; 14: 207–212

77. Kobayashi N, Maeda A, Horikoshi S et al. Effects of oral adsorbent AST-120 (Kremezin) on renal function and glomerular injury in early-stage renal failure of subtotal nephrectomized rats. *Nephron* 2002; 91: 480–485

78. Schroeder JC, Dinatale BC, Murray IA et al. The uremic toxin 3-indoxyl sulfate is a potent endogenous agonist for the human aryl hydrocarbon receptor. *Biochemistry* 2010; 49: 393–400

79. Barouki R, Aggerbeck M, Aggerbeck L, Coumoul X. The aryl hydrocarbon receptor system. *Drug Metabol Drug Interact* 2012; 27: 3–8

80. 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

81. Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes* 2014; 5(2): 202–207

82. Afsar B, Vaziri ND, Aslan G et al. Gut hormones and gut microbiota: implications for kidney function and hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2016; 10(12): 954–961

83. Coppo R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy. *Nephrol Dialysis Transplantation* 2015; 30 (3): 360–366

84. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 368 (25):2402–2414

85. Floege J, Feehally J. The mucosa-kidney axis in IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12 (3): 147–156

86. McCarthy DD, Kujawa J, Wilson C et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest* 2011; 121 (10): 3991–4002

87. De Angelis M, Montemurno E, Piccolo M et al. Microbiota and metabolome associated with immunoglobulin A nephropathy (IgAN). *PLoS One* 2014; 9 (6): e99006

88. Piccolo M, De Angelis M, Lauriero G et al. Salivary microbiota associated with immunoglobulin A nephropathy. *Microb Ecol* 2015; 70 (2): 557–565

89. Qin W, Zhong X, Fan JM et al. External suppression causes the low expression of the Cosmc gene in IgA nephropathy. *Nephrol Dialysis Transplantation* 2008; 23 (5): 1608–1614

90. Han L, Fang X, He Y, Ruan XZ. ISN forefronts symposium 2015: IgA nephropathy, the gut microbiota, and gut- kidney crosstalk. *Kidney Int Rep* 2016; 1(3): 189–196

91. Mehta M, Goldfarb DS, Nazzal L. The role of the microbiome in kidney stone formation. *Int J Surg (London, England)* 2016; 36 (Pt D): 607–612

92. 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, *Sci Rep* 2016; 6: 34712

93. Robijn S, Hoppe B, Vervaet BA et al. Hyperoxaluria: a gut-kidney axis? *Kidney Int* 80 (11) (2011) 1146–1158

94. Lange JN, Mufarrij PW, Wood KD et al. The association of cardiovascular disease and metabolic syndrome with nephrolithiasis. *Curr Opin Urol* 2012; 22 (2): 154–159

95. Stern JM, Moazami S, Qiu Y et al. Evidence for a distinct gut microbiome in kidney stone formers compared to non-stone formers. *Urolithiasis* 2016; 44 (5): 399–407

96. Siva S, Barrack ER, Reddy GP et al. A critical analysis of the role of gut Oxalobacter formigenes in oxalate stone disease. *BJU Int* 103 2009; (1): 18–21

97. Jalanka-Tuovinen J, Salonen A, Nikkila J et al. Intestinal microbiota in healthy adults: temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms. *PLoS One* 2011; 6 (7): e23035

98. Kaufman DW, Kelly JP, Curhan GC et al. Oxalobacter formigenes may reduce the risk of calcium oxalate kidney stones. *J Am Soc Nephrol JASN* 2008; 19 (6): 1197–1203

99. Siener R, Bangen U, Sidhu H et al. The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int* 83 2013; (6): 1144–1149

100. Ivanovski O, Drueke TB. A new era in the treatment of calcium oxalate stones? *Kidney Int* 2013; 83 (6): 998–1000

101. Khoury T, Tzukert K, Abel R et al. The gut-kidney axis in chronic renal failure: A new potential target for therapy. *Hemodialysis International* 2017; 21:323–334

Сведения об авторах:
Проф. Лукичев Борис Георгиевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)-234-01-65
Prof. Boris G. Lukichev MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Department of propedeutics of internal diseases. Phone: (812)-234-01-65

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед наук
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru
Prof. Alexandr Sh.Rumyantsev MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199106 Russia, Saint Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint Petersburg State University Department of Faculty Therapy Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: rash.56@mail.ru

Акименко Вера
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, студент. Тел.: (812)-234-01-65
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Department of propedeutics of internal diseases. Phone: (812)-234-01-65

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.04.2018
Принята в печать: 22.05.2018
Article received: 01.04.2018
Accepted for publication: 22.05.2018