



# Потенциальное влияние фармакотерапии на течение болезней почек при дисбиозе кишечника

Ю.А. Сорокина, к.б.н., М.И. Пряжникова, С.Д. Синюшкина, А.В. Горина, С.А. Суханов, А.С. Рудаков, О.В. Занозина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Занозина, zwx2@mail.ru

Для цитирования: Сорокина Ю.А., Пряжникова М.И., Синюшкина С.Д. и др. Потенциальное влияние фармакотерапии на течение болезней почек при дисбиозе кишечника. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (21): 46–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-21-46-52

*Микробиота кишечника пациентов с нарушенной функцией почек вносит значительный вклад в модулирование метаболизма и регуляции физиологических и иммунных процессов в организме. Измененный профиль метаболитов значительно способствует прогрессированию заболевания, а также развитию новых патологий, в том числе артериальной гипертензии. Метаболом коморбидных пациентов может служить как маркером глубины развившихся нарушений (например, уремии), так и целью терапевтического воздействия и контроля его эффективности. Существующая концепция оси «кишечник – почки» отражает взаимосвязь дисбиоза кишечника и метаболических нарушений при хронической болезни почек. Ключевая роль отводится короткоцепочечным жирным кислотам, триметиламин-N-оксиду, уровню pH и общего аммиака. Вклад микробных метаболитов и уремических токсинов в тяжесть течения заболевания изучается, и хотя точные механизмы их влияния неизвестны, они не могут не учитываться при реализации индивидуального подхода к терапии. Большую трудность представляют недостаточные или противоречивые данные о связи с определенным энтеротипом пациента. Вероятно, свойственная микробиоте функциональная избыточность может как обладать нефропротекцией, так и значительно усугублять уже имеющиеся нарушения обмена и функционирования микрофлоры кишечника.*

**Ключевые слова:** микробиом, фармакотерапия, хроническая почечная недостаточность, ось «кишечник – почки», индивидуализация терапии, метаболом

## Введение

Микробиом человека представляет собой динамическую совокупность микроорганизмов с окружающей их средой, которая трансформируется в течение жизни под влиянием различных факторов, таких как диета, лекарственные препараты, различные заболевания [1]. Микробиота кишечника, состоящая из триллионов бактерий, выполняет такие функции, как сохранение целостности кишечного барьера, ингибирование патогенной флоры, модулирование метаболизма и регуляция физиологических и иммунных процессов [2, 3]. Пристальное внимание исследователей к микробиому кишечника обусловлено его системным влиянием на организм. Симбиотическая микробиота не только обеспечивает переваривание и всасывание веществ, поступающих с пищей, но и ограничивает проникно-

вание патогенов и токсичных метаболитов в кровоток [4], а также препятствует воспалению [5].

Установлено, что при дисбиозе, то есть при количественном и качественном изменении состава и метаболической активности кишечной микробиоты, прогрессируют ожирение, диабет, рак. Его значение в развитии других патологий, в частности заболеваний почек, предстоит еще выяснить [6].

## Механизмы оси «кишечник – почки»

Кишечный микробиом участвует в переваривании пищи главным образом через два катаболических пути: сахаролитический и протеолитический [7]. Преобладание того или иного пути зависит от доминирующего энтеротипа, который в свою очередь обусловлен диетой [8]. В сахаролитическом катаболическом пути



бактерии метаболизируют углеводы с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [9], обладающих противораковым и противовоспалительным эффектами [10]. В протеолитическом пути белки ферментируются с образованием как КЦЖК, так и других метаболитов, в частности аммиака, различных аминов, фенолов и индолов, причем многие из них имеют преимущественно почечный клиренс [11, 12].

В случае потери функции почек мочевины секретируется в желудочно-кишечный тракт [13]. При этом микроорганизмы, способные к гидролизу мочевины, продуцируют большое количество аммиака, к которому чувствительны комменсальные бактерии кишечника. В результате состав микробиома изменяется в сторону увеличения количества бактерий, обладающих уреазой, уриказой, а также индол- и п-крезолообразующими ферментами, способными расщеплять азотистые метаболиты [14]. В результате образуются уремиические токсины, такие как индоксил сульфат, п-крезил сульфат, индол-3-уксусная кислота и триметиламин-N-оксид (ТМАО) [15, 16].

Вероятно, указанные выше события происходят у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), которая ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью взрослого населения во всем мире [17]. На поздних стадиях ХБП, предположительно, наблюдается адаптивная повышенная секреция мочевой кислоты толстой кишкой [18]. Вследствие возникающей уремии в сочетании с недостаточным потреблением клетчатки и приемом лекарственных препаратов [19, 20] развивается дисбиоз со смещением микробного сообщества в сторону микроорганизмов, способных расщеплять азотистые метаболиты. Однако образующиеся соединения усугубляют повреждение почек. Порочный круг замыкается. Чтобы разорвать его, необходимо понять эффекты, оказываемые уремическими токсинами.

### **Уремические токсины и их вклад в прогрессирование хронической болезни почек**

Уремические токсины – соединения, полученные в основном за счет микробиоты кишечника и накапливающиеся в крови и тканях при прогрессировании почечной недостаточности, что в свою очередь приводит к нарушению моторики, секреции и всасывания веществ в пищеварительном тракте [21].

В нормальных условиях уремические токсины, которые связываются с альбумином плазмы, выводятся с мочой с помощью канальцевой секреции [22, 23]. Несвязанные токсины удаляются посредством клубочковой фильтрации. Однако у пациентов с ХБП выведение токсинов с помощью канальцевой секреции снижается, что приводит к их накоплению в крови [24–26]. Как правило, они не могут быть удалены с помощью диализа [27], поскольку мелкие частицы способны проходить через искусственный фильтр.

Триптофан метаболизируется кишечными бактериями в индол и индолилуксусную кислоту, а печенью – в индоксил сульфат [28]. В исследованиях на животных показано, что индоксил сульфат может вызывать

повреждения клеток почечных канальцев, связанные с тубулоинтерстициальным фиброзом, а также снижать жизнеспособность подоцитов [29, 30]. Этот уремический токсин также приводит к развитию патологии периферических сосудов и тромбозу сосудистого русла. Кроме того, он служит предиктором почечной недостаточности [31]. Индолилуксусная кислота способствует прогрессированию ХБП за счет стимуляции склероза клубочков и интерстициального фиброза [32].

Тирозин и фенилаланин метаболизируются в п-крезол бактероидами, лактобациллами и клостридиями [33, 34], далее в печени – в п-крезил сульфат. Последний вызывает повреждение почечных канальцев и стимулирует фиброз почек [35]. Высокие уровни обоих токсинов коррелируют со снижением скорости клубочковой фильтрации, прогрессированием почечной недостаточности до терминальной стадии и увеличением смертности пациентов с ХБП [36].

Продуктом распада холина, фосфатидилхолина и пищевого L-карнитина является ТМАО. Его концентрация ассоциируется с присутствием клостридий и пептострептококков [37, 38]. ТМАО стимулирует тубулярный интерстициальный фиброз [39]. Уровни ТМАО значительно повышены у пациентов с ХБП по сравнению со здоровой популяцией [40–42]. Кроме того, повышенное содержание этого уремического токсина связано с более высоким риском смерти страдающих ХБП [39, 40]. В целом результаты исследований указывают на отрицательную корреляцию циркулирующих концентраций уремических токсинов и функции почек [43–45].

Образование большого количества аммиака и продуктов его обмена повышает pH, что приводит к раздражению слизистой оболочки [46], разрушению межклеточных эпителиальных контактов с ухудшением барьерной функции кишечника и увеличением его проницаемости [47, 48]. В случае возникновения дефектов в непрерывном слое кишечного эпителия происходит перемещение компонентов бактерий, при этом липополисахариды и теихоевые кислоты связываются с рецепторным комплексом в макрофагах, что приводит к выработке воспалительных цитокинов, таких как интерфероны  $\beta$  и  $\gamma$ , интерлейкины 1b, 6 и 12, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , а за счет В-клеток – образованию специфических иммуноглобулинов G [49].

Уремические токсины и цитокины попадают в кровоток, достигают почек и вызывают повреждение эндотелиальных клеток и подоцитов за счет воспаления и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводя к фиброзу [50, 51].

### **Почечная артериальная гипертензия, обусловленная дисбиозом**

Воздействие на почки не является изолированным. Системное воспаление в кровеносных сосудах, эндотелиальная дисфункция и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы являются общими признаками ХБП и гипертонии [52]. Эти заболевания взаимосвязаны. Так, у 85–90% пациентов с ХБП



третьей – пятой стадий имеет место артериальная гипертензия [53]. Длительная гипертония приводит к повышению внутривенного давления, что впоследствии ухудшает клубочковую фильтрацию [54].

На сегодняшний день получены данные о важной роли микробиоты кишечника в развитии гипертонии и ХБП [55]. КЦЖК, продуцируемые сахаролитическими бактериями, ассоциируются с более низким артериальным давлением [56–58]. Образующиеся уремиические токсины повышают риск возникновения заболеваний периферических сосудов, атеросклероза и тромбоза [59]. Липополисахариды при дисбактериозе вызывают системное воспаление и оказывают как метаболическое, так и сердечно-сосудистое воздействие [60].

### Изменения в микробиоме при хронической болезни почек

Выявлены закономерности в изменении состава микробиоты при ХБП. У пациентов с ХБП по сравнению со здоровыми лицами наблюдается снижение культивируемых анаэробных бактерий (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) [61]. В кишечнике страдающих ХБП часто обнаруживается меньшее бактериальное разнообразие, чем у здоровых лиц [62]. Так, снижается количество бактерий *Lactobacillus* spp. и *Prevotella* spp., которые принадлежат к нормальной микробиоте толстой кишки и образуют КЦЖК [63, 64], почти в 100 раз увеличивается количество бактерий семейств *Enterobacteriaceae* [65, 66], *Enterococcaceae*, *Catabacteraceae* и *Peptostreptococcaceae*, представленность которых в нормальной микробиоте незначительна [67, 68]. Увеличение числа протеолитических бактерий на фоне сокращения числа сахаролитических, что было показано с помощью методов полимеразной цепной реакции и секвенирования, вписывается в парадигму влияния дисбиоза на метаболизм и выработку уремиических токсинов с последующим повреждением почек и других органов и систем.

### Терапевтические стратегии

Модуляция кишечного микробиома может быть новой терапевтической мишенью для замедления прогрессирования ХБП и сопутствующих заболеваний [69, 70]. Однако важно поддерживать идеально сбалансированный микробиом кишечника. Испытания на мышах показали, что отсутствие бактерий коррелировало с низкими уровнями уремиических токсинов, однако повреждение почек у таких животных было значительно серьезнее, предположительно из-за снижения выработки ренопротективных КЦЖК и неэффективного использования аминокислот [71].

С учетом небольшого числа исследований, посвященных рациону, влияющему на микробиоту кишечника при ХБП, невозможно сделать однозначный вывод, какие питательные вещества должны быть приоритетными [15]. Именно поэтому необходимо

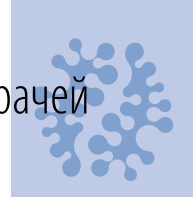
принимать во внимание индивидуальные особенности каждого пациента и его микробиома.

Руководствуясь концепцией уремиических токсинов, целесообразно снижать потребление продуктов животного происхождения при всеядных диетах. Например, циркулирующие уровни ТМАО отражают повышенное потребление пищевых предшественников [72, 73]. Для замедления прогрессирования ХБП и снижения сердечно-сосудистого риска были предложены растительные диеты, что, возможно, частично объясняется снижением выработки ТМАО. Диета с высоким содержанием клетчатки способствовала росту бактерий, продуцирующих КЦЖК, и опосредованно замедляла фиброз почек [74]. Более того, инфузия бутирата натрия в интрамедуллярную область почки положительно влияла на гломерулосклероз, фиброз почек и уровень альбумина в моче [75]. Было также показано, что диета с высоким содержанием жиров увеличивала разнообразие микробиома и концентрацию КЦЖК в толстой кишке по сравнению с диетой с низким содержанием жиров и большим количеством углеводов [76]. Вместе с тем было доказано, что в дополнение к изменению состава кишечной микробиоты диеты с высоким содержанием жиров ассоциировались с избыточным весом и ожирением [77]. Таким образом, выбор диеты при ХБП должен быть обусловлен и сопутствующей патологией, например наличием ожирения и сахарного диабета [78, 79].

Неоднозначен также вопрос использования антибиотиков при ХБП. Установлено, что частое применение антибиотиков изменяет состав бактериального сообщества, уменьшая его разнообразие [80]. Однако манипуляции с микробиотой кишечника с помощью антибиотиков могут быть полезны для контроля гипертонии, что показано в экспериментах на животных [81, 82]. Поскольку почки играют важную роль в выведении лекарственных веществ, их применение у пациентов с ХБП требует осторожности [83, 84]. В качестве альтернативы может применяться терапия бактериофагами [85, 86].

Определенный интерес вызывает возможность применения пробиотиков [87, 88] и пребиотиков [89, 90] при уремическом дисбактериозе. Пробиотики – живые микроорганизмы, которые оказывают положительное воздействие на организм хозяина [91]. Считается, что пробиотики снижают уровень мочевины за счет ее гидролиза, поскольку определенные микроорганизмы синтезируют уреазу. Однако пробиотические штаммы способствуют росту бактерий с уреазной активностью, которая через образование аммиака, субстрата для увеличения выработки мочевины в печени, может привести к повышению уровня мочевины в плазме. Проведены исследования изменения уровня уремиических токсинов после пробиотического вмешательства, однако их результаты противоречивы [92–94].

Иная стратегия – применение пребиотиков. Пребиотики – неперевариваемые пищевые ингредиенты, такие как пищевые волокна, олиго- и полисахари-



ды и устойчивые крахмалы, которые избирательно изменяют состав или активность кишечной микробиоты в зависимости от потребностей организма хозяина [95]. Бактериальная ферментация пребиотиков стимулирует рост определенных бактерий толстой кишки, особенно видов бифидобактерий и лактобактерий [13]. В результате ферментации пребиотиков до КЦЖК снижается рН толстой кишки, восстанавливается целостность кишечного барьера, уменьшается воспаление и воздействие уремических токсинов [96–100].

Для выявления наиболее значимых терапевтических стратегий с целью модуляции микробиома у пациентов с ХБП необходимо проведение крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований.

### Заключение

На сегодняшний день нельзя отрицать влияние кишечной микробиоты на состояние здоровья, по-

этому изучение ее роли в организме продолжается. Сохранение симбиотической микробиоты может облегчить течение такого грозного заболевания, как хроническая болезнь почек. Понимание связи между микробиомом кишечника и состоянием почек, а вместе с этим и других органов и систем, например сердечно-сосудистой, может помочь в поиске новых подходов к лечению, маркеров и предикторов развития ХБП. Вклад уремических токсинов в тяжесть течения этого заболевания продолжает изучаться. И хотя точные механизмы их влияния пока неизвестны, их нельзя игнорировать.

Принимая во внимание роль уремических токсинов, а также кишечного микробиома в прогрессировании ХБП, необходимо найти стратегии модуляции микробиоты для восстановления ее состава и функциональной целостности.

Для успешного лечения ХБП требуется комплексный, синергетический подход с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. ☺

### Литература

1. Barko P.C., McMichael M.A., Swanson K.S., Williams D.A. The gastrointestinal microbiome: a review. *J. Vet. Intern. Med.* 2018; 32 (1): 9–25.
2. Wang P, Wang T, Zheng X., et al. Gut microbiota, key to unlocking the door of diabetic kidney disease. *Nephrology.* 2021; 26 (8): 641–649.
3. Shahi S.K., Freedman S.N., Mangalam A.K. Gut microbiome in multiple sclerosis: the players involved and the roles they play. *Gut Microbes.* 2017; 8 (6): 607–615.
4. Ulluwishewa D., Anderson R.C., McNabb W.C., et al. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J. Nutr.* 2011; 141 (5): 769–776.
5. Mertowska P, Mertowski S, Wojnicka J., et al. A link between chronic kidney disease and gut microbiota in immunological and nutritional aspects. *Nutrients.* 2021; 13 (10): 3637.
6. Ren Z, Fan Y, Li A., et al. Alterations of the human gut microbiome in chronic kidney disease. *Adv. Sci.* 2020; 7 (20): 2001936.
7. Sekirov I, Russell S.L., Antunes L.C.M., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010; 90 (3): 859–904.
8. Wu G.D., Chen J, Hoffmann C., et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011; 334 (6052): 105–108.
9. Ou J, Carbonero F, Zoetendal E.G., et al. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 98 (1): 111–120.
10. Greer J.B., O’Keefe S.J. Microbial induction of immunity, inflammation, and cancer. *Front. Physiol.* 2011; 1: 168.
11. Tang W.H.W., Kitai T, Hazen S.L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ. Res.* 2017; 120 (7): 1183–1196.
12. Nallu A., Sharma S, Ramezani A., et al. Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Transl. Res.* 2017; 179: 24–37.
13. Ramezani A, Raj D.S. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25 (4): 657–670.
14. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J., et al. The impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota. *Toxins (Basel).* 2021; 13 (4): 252.
15. Mafrá D., Borges N., Alvarenga L., et al. Dietary components that may influence the disturbed gut microbiota in chronic kidney disease. *Nutrients.* 2019; 11 (3): 496.
16. Wong J, Piceno Y.M., DeSantis T.Z., et al. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am. J. Nephrol.* 2014; 39 (3): 230–237.
17. Tourontzis T, Lioulios G, Fylaktou A., et al. Microbiome in chronic kidney disease. *Life.* 2022; 12 (10): 1513.
18. Hatch M., Vaziri N.D. Enhanced enteric excretion of urate in rats with chronic renal failure. *Clin. Sci. (Lond).* 1994; 86 (5): 511–516.
19. Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I., et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012; 489 (7415): 220–230.
20. Vaziri N.D., Zhao Y.Y., Pahl M.V. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31 (5): 737–746.
21. Yang T, Richards E.M., Pepine C.J., Raizada M.K. The gut microbiota and the brain – gut – kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018; 14 (7): 442–456.
22. Masereeuw R., Mutsaers H.A.M., Toyohara T., et al. The kidney and uremic toxin removal: glomerulus or tubule? *Semin. Nephrol.* 2014; 34 (2): 191–208.
23. Suchy-Dicey A.M., Laha T, Hoofnagle A., et al. Tubular secretion in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27 (7): 2148–2155.



24. Wu I.W., Hsu K.H., Lee C.C., et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26 (3): 938–947.
25. Lin C.J., Chen H.H., Pan C.F., et al. p-Cresylsulfate and indoxyl sulfate level at different stages of chronic kidney disease. *J. Clin. Lab. Anal.* 2011; 25 (3): 191–197.
26. Meijers B.K.I., De Loor H., Bammens B., et al. p-Cresyl sulfate and indoxyl sulfate in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (12): 1932–1938.
27. Palmer S.C., Rabindranath K.S., Craig J.C., et al. High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 2012 (9): CD005016.
28. Vanholder R., De Smet R., Glorieux G., et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* 2003; 63 (5): 1934–1943.
29. Fujii H., Goto S., Fukagawa M. Role of uremic toxins for kidney, cardiovascular, and bone dysfunction. *Toxins.* 2018; 10 (5): 202.
30. Motojima M., Hosokawa A., Yamato H., et al. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF- $\kappa$ B and free radical in proximal tubular cells. *Kidney Int.* 2003; 63 (5): 1671–1680.
31. Kim S.M., Song I.H. The clinical impact of gut microbiota in chronic kidney disease. *Korean J. Intern. Med.* 2020; 35 (6): 1305–1316.
32. Satoh M., Hayashi H., Watanabe M., et al. Uremic toxins overload accelerates renal damage in a rat model of chronic renal failure. *Nephron. Exp. Nephrol.* 2004; 95 (3): e111–e118.
33. Wing M.R., Patel S.S., Ramezani A., Raj D.S. Gut microbiome in chronic kidney disease: gut microbiome in chronic kidney disease. *Exp. Physiol.* 2016; 101 (4): 471–477.
34. Kikuchi M., Ueno M., Itoh Y., et al. Uremic toxin-producing gut microbiota in rats with chronic kidney disease. *Nephron.* 2017; 135 (1): 51–60.
35. Vanholder R., Schepers E., Pletinck A., et al. The Uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25 (9): 1897–1907.
36. Meijers B.K.I., Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26 (3): 759–761.
37. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011; 472 (7341): 57–63.
38. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 2013; 19 (5): 576–585.
39. Tang W.H.W., Wang Z., Kennedy D.J., et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ. Res.* 2015; 116 (3): 448–455.
40. Missailidis C., Hällqvist J., Qureshi A.R., et al. Serum trimethylamine-N-oxide is strongly related to renal function and predicts outcome in chronic kidney disease. *PLoS One.* 2016; 11 (1): e0141738.
41. Bain M.A., Faull R., Fornasini G., et al. Accumulation of trimethylamine and trimethylamine-N-oxide in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21 (5): 1300–1304.
42. Stubbs J.R., House J.A., Ocque A.J., et al. Serum trimethylamine-N-oxide is elevated in CKD and correlates with coronary atherosclerosis burden. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27 (1): 305–313.
43. Wiese G.N., Biruete A., Moorthi R.N., et al. Plant-based diets, the gut microbiota, and trimethylamine N-oxide production in chronic kidney disease: therapeutic potential and methodological considerations. *J. Ren. Nutr.* 2021; 31 (2): 121–131.
44. Kim R.B., Morse B.L., Djurdjev O., et al. Advanced chronic kidney disease populations have elevated trimethylamine N-oxide levels associated with increased cardiovascular events. *Kidney Int.* 2016; 89 (5): 1144–1152.
45. Andersen K., Kesper M.S., Marschner J.A., et al. Intestinal dysbiosis, barrier dysfunction, and bacterial translocation account for CKD-related systemic inflammation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28 (1): 76–83.
46. Kang J.Y. The gastrointestinal tract in uremia. *Digest. Dis. Sci.* 1993; 38 (2): 257–268.
47. Vaziri N.D., Yuan J., Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2013; 37 (1): 1–6.
48. Vaziri N.D., Yuan J., Rahimi A., et al. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27 (7): 2686–2693.
49. Yu W., Shang J., Guo R., et al. The gut microbiome in differential diagnosis of diabetic kidney disease and membranous nephropathy. *Renal Failure.* 2020; 42 (1): 1100–1110.
50. Sun C.Y., Chang S.C., Wu M.S. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e34026.
51. 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.
52. Ito S., Yoshida M. Protein-bound uremic toxins: new culprits of cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Toxins.* 2014; 6 (2): 665–678.
53. Okin P.M., Kjeldsen S.E., Devereux R.B. The relationship of all-cause mortality to average on-treatment systolic blood pressure is significantly related to baseline systolic blood pressure: implications for interpretation of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial study. *J. Hypertens.* 2018; 36 (4): 916–923.



54. Kim S., Goel R., Kumar A., et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin. Sci. (Lond)*. 2018; 132 (6): 701–718.
55. Felizardo R.J.F., Castoldi A., Andrade-Oliveira V., Câmara N.O.S. The microbiota and chronic kidney diseases: a double-edged sword. *Clin. Trans. Immunol*. 2016; 5 (6): e86.
56. Huart J., Leenders J., Taminiau B., et al. Gut microbiota and fecal levels of short-chain fatty acids differ upon 24-hour blood pressure levels in men. *Hypertension*. 2019; 74 (4): 1005–1013.
57. Sun S., Lulla A., Sioda M., et al. Gut microbiota composition and blood pressure: the CARDIA study. *Hypertension*. 2019; 73 (5): 998–1006.
58. Yan Q., Gu Y., Li X., et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2017; 7: 381.
59. Lin C.J., Pan C.F., Liu H.L., et al. The role of protein-bound uremic toxins on peripheral artery disease and vascular access failure in patients on hemodialysis. *Atherosclerosis*. 2012; 225 (1): 173–179.
60. Masson G.S., Nair A.R., Dange R.B., et al. Toll-like receptor 4 promotes autonomic dysfunction, inflammation and microglia activation in the hypothalamic paraventricular nucleus: role of endoplasmic reticulum stress. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0122850.
61. Ranganathan N., Friedman E.A., Tam P., et al. Probiotic dietary supplementation in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease: a 6-month pilot scale trial in Canada. *Curr. Med. Res. Opin*. 2009; 25 (8): 1919–1930.
62. Verhaar B.J.H., Prodan A., Nieuwdorp M., Muller M. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: a review. *Nutrients*. 2020; 12 (10): 2982.
63. Jiang S., Xie S., Lv D., et al. A reduction in the butyrate producing species *Roseburia* spp. and *Faecalibacterium prausnitzii* is associated with chronic kidney disease progression. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2016; 109 (10): 1389–1396.
64. Corrêa-Oliveira R., Fachi J.L., Vieira A., et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin. Trans. Immunol*. 2016; 5 (4): e73.
65. Vaziri N.D., Wong J., Pahl M., et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*. 2013; 83 (2): 308–315.
66. Wang F., Jiang H., Shi K., et al. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients: bacterial translocation in ESRD. *Nephrology*. 2012; 17 (8): 733–738.
67. Hobby G.P., Karaduta O., Dusio G.F., et al. Chronic kidney disease and the gut microbiome. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2019; 316 (6): F1211–F1217.
68. Stanford J., Charlton K., Stefoska-Needham A., et al. The gut microbiota profile of adults with kidney disease and kidney stones: a systematic review of the literature. *BMC Nephrol*. 2020; 21 (1): 215.
69. Iwashita Y., Ohya M., Yashiro M., et al. Dietary changes involving *Bifidobacterium longum* and other nutrients delays chronic kidney disease progression. *Am. J. Nephrol*. 2018; 47 (5): 325–332.
70. Kieffer D.A., Piccolo B.D., Vaziri N.D., et al. Resistant starch alters gut microbiome and metabolomic profiles concurrent with amelioration of chronic kidney disease in rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2016; 310 (9): F857–871.
71. Mishima E., Fukuda S., Mukawa C., et al. Evaluation of the impact of gut microbiota on uremic solute accumulation by a CE-TOFMS-based metabolomics approach. *Kidney Int*. 2017; 92 (3): 634–645.
72. Koeth R.A., Lam-Galvez B.R., Kirsop J., et al. L-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *J. Clin. Invest*. 2019; 129 (1): 373–387.
73. Wang Z., Bergeron N., Levison B.S., et al. Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women. *Eur. Heart J*. 2019; 40 (7): 583–594.
74. Marques F.Z., Nelson E., Chu P.Y., et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation*. 2017; 135 (10): 964–977.
75. Wang L., Zhu Q., Lu A., et al. Sodium butyrate suppresses angiotensin II-induced hypertension by inhibition of renal (pro) renin receptor and intrarenal renin-angiotensin system. *J. Hypertens*. 2017; 35 (9): 1899–1908.
76. Wang B., Kong Q., Li X., et al. A high-fat diet increases gut microbiota biodiversity and energy expenditure due to nutrient difference. *Nutrients*. 2020; 12 (10): 3197.
77. Parks B.W., Nam E., Org E., et al. Genetic control of obesity and gut microbiota composition in response to high-fat, high-sucrose diet in mice. *Cell Metab*. 2013; 17 (1): 141–152.
78. Athinarayanan S.J., Adams R.N., Hallberg S.J., et al. Long-term effects of a novel continuous remote care intervention including nutritional ketosis for the management of type 2 diabetes: a 2-year non-randomized clinical trial. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 348.
79. Kalantar-Zadeh K., Joshi S., Schlueter R., et al. Plant-dominant low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease. *Nutrients*. 2020; 12 (7): 1931.
80. Jernberg C., Löfmark S., Edlund C., Jansson J.K. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology (Reading)*. 2010; 156 (Pt. 11): 3216–3223.
81. Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V., et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015; 65 (6): 1331–1340.
82. Qi Y., Aranda J.M., Rodriguez V., et al. Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension – a case report. *Int. J. Cardiol*. 2015; 201: 157–158.
83. Eyler R.F., Mueller B.A. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis*. 2010; 17 (5): 392–403.



84. Smith K.E., Wilker P.R., Reiter P.L., et al. Antibiotic treatment of Escherichia coli O157 infection and the risk of hemolytic uremic syndrome, Minnesota. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31 (1): 37–41.
85. Xu Y., Liu Y., Liu Y., et al. Bacteriophage therapy against Enterobacteriaceae. *Viol. Sin.* 2015; 30 (1): 11–18.
86. Hamdi S., Rousseau G.M., Labrie S.J., et al. Characterization of two polyvalent phages infecting Enterobacteriaceae. *Sci. Rep.* 2017; 7: 40349.
87. Koppe L., Mafra D., Fouque D. Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88 (5): 958–966.
88. Borges N.A., Carmo F.L., Stockler-Pinto M.B., et al. Probiotic supplementation in chronic kidney disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Ren. Nutr.* 2018; 28 (1): 28–36.
89. Claro L., Moreno-Amaral A., Gadotti A., et al. The impact of uremic toxicity induced inflammatory response on the cardiovascular burden in chronic kidney disease. *Toxins.* 2018; 10 (10): 384.
90. Esgalhado M., Kemp J.A., Azevedo R., et al. Could resistant starch supplementation improve inflammatory and oxidative stress biomarkers and uremic toxins levels in hemodialysis patients? A pilot randomized controlled trial. *Food Funct.* 2018; 9 (12): 6508–6516.
91. Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2014; 11 (5): 4745–4767.
92. Eidi F., Poor-Reza Gholi F., Ostadrahimi A., et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus on serum uremic toxins (phenol and p-Cresol) in hemodialysis patients: a double blind randomized clinical trial. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2018; 28: 158–164.
93. McFarlane C., Ramos C.I., Johnson D.W., Campbell K.L. Prebiotic, probiotic, and synbiotic supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Ren. Nutr.* 2019; 29 (3): 209–220.
94. De Faria Barros A., Borges N.A., Nakao L.S., et al. Effects of probiotic supplementation on inflammatory biomarkers and uremic toxins in non-dialysis chronic kidney patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Functional Foods.* 2018; 46: 378–383.
95. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14 (8): 491–502.
96. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients.* 2013; 5 (4): 1417–1435.
97. Valcheva R., Dieleman L.A. Prebiotics: definition and protective mechanisms. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2016; 30 (1): 27–37.
98. Yang J., Li Q., Henning S.M., et al. Effects of prebiotic fiber xylooligosaccharide in adenine-induced nephropathy in mice. *Mol. Nutr. Food Res.* 2018; 62 (15): 1800014.
99. Salmean Y.A., Segal M.S., Pali S.P., Dahl W.J. Fiber supplementation lowers plasma p-cresol in chronic kidney disease patients. *J. Ren. Nutr.* 2015; 25 (3): 316–320.
100. Hung T.V., Suzuki T. Dietary fermentable fibers attenuate chronic kidney disease in mice by protecting the intestinal barrier. *J. Nutr.* 2018; 148 (4): 552–561.

## Potential Effect of Pharmacotherapy on the Course of Kidney Diseases in Intestinal Dysbiosis

Yu.A. Sorokina, PhD, M.I. Pryazhnikova, S.D. Sinyushkina, A.V. Gorinova, S.A. Sukhanov, A.S. Rudakov, O.V. Zanozina, MD, PhD, Prof.

*Privolzhsky Research Medical University*

Contact person: Olga V. Zanozina, zwx2@mail.ru

*The intestinal microbiota of a patient with impaired renal function, makes a significant contribution to the modulation of metabolism and regulation of physiological and immune processes in such patients. The altered profile of metabolites significantly contributes to the progression of the disease, as well as the development of new pathologies, including hypertension. The metabolome of comorbid patients can serve as a marker of the depth of the developed disorders (uremia, for example), and the purpose of therapeutic effects and monitoring the effectiveness of therapy. The existing concept of the 'intestine – kidneys' axis reflects the relationship between intestinal dysbiosis and metabolic disorders in chronic kidney disease. The key role is given to short-chain fatty acids, trimethylamine-N-oxide, pH level and total ammonia. The contribution of microbial metabolites and uremic toxins to the severity of the disease is being studied, and although the exact mechanisms of their influence are not known, they cannot be ignored when individualizing therapy. Insufficient or contradictory data on the relationship with a certain enterotype of the patient are a great difficulty. Probably, the functional redundancy inherent in the microbiota can serve as a protective nephroprotective effect, and significantly aggravate existing disorders in the metabolism and functioning of the intestinal microflora.*

**Key words:** *microbiome, pharmacotherapy, chronic kidney disease, 'intestine – kidneys' axis, individualization of therapy, metabolome*