

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ  
ПАТРИСА ЛУМУМБЫ»**

*На правах рукописи*

**БЕЛИКОВ ИГОРЬ ИГОРЕВИЧ**

**НАРУШЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ НА  
ДОДИАЛИЗНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА  
ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

3.1.18. Внутренние болезни  
3.1.13. Урология и андрология

Диссертация  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
кандидат медицинских наук, доцент  
Стуров Николай Владимирович,  
доктор медицинских наук, доцент  
Попов Сергей Витальевич

Москва – 2026

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1 Состав и функции кишечной микробиоты .....	13
1.1.1 Формирование и состав кишечной микробиоты в норме.....	13
1.1.2 Методы исследования кишечной микробиоты .....	14
1.1.3 Результаты исследований состава нормальной кишечной микробиоты.	
Энтеротипы кишечной микробиоты .....	16
1.1.4 «Филометаболическое ядро». Функции кишечной микробиоты.....	20
1.2 Хроническая болезнь почек и наблюдающиеся при ней нарушения функции	
желудочно-кишечного тракта.....	27
1.2.1. Эпидемиология хронической болезни почек .....	27
1.2.2. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у пациентов с	
хронической болезнью почек .....	29
1.3 Состояние кишечной микробиоты у пациентов с хронической болезнью	
почек.....	31
1.3.1 Патологическая ось «кишечник-почки» .....	31
1.3.2 Уремические токсины, синтезируемые кишечной микробиотой .....	34
1.3.3 Особенности кишечной микробиоты у пациентов с хронической болезнью	
почек .....	37
1.3.4 Особенности кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2	
типа без хронической болезни почек .....	39
1.3.5 Влияние лекарственных препаратов, применяемых при сахарном диабете и	
хронической болезни почек, на состав кишечной микробиоты .....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	49
2.1 Материалы исследования .....	49

2.1.1 Отбор участников и формирование групп.....	49
2.1.2 Забор кала для газовой хроматографии-масс-спектрометрии.....	52
2.2 Методы исследования .....	52
2.2.1 Характеристика методов обследования. Анкетирование по шкале GSRS.....	52
2.2.2 Исследование состава кишечной микробиоты методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии образцов кала .....	56
2.3 Статистическая обработка результатов .....	57
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>58</b>
3.1 Характеристика участников, анализ сопутствующих заболеваний и выраженности симптомов по шкале GSRS.....	58
3.2 Связь нарушений кишечной микробиоты с некоторыми результатами клинико-лабораторных обследований .....	68
3.3 Состояние кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без хронической болезни почек.....	69
3.4 Состояние кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия хронической болезни почек и её стадии.....	71
3.5 Нарушение кишечной микробиоты при обострении хронического гиперонефрита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек 3-4 стадии .	79
<b>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>84</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>102</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>102</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>107</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>109</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>	<b>110</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>117</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>119</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Хроническая болезнь почек (ХБП) является важной медико-социальной проблемой. Это заболевание встречается у 16% лиц трудоспособного возраста и у 36% лиц старше 60 лет. Основными причинами развития ХБП являются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) [1]. При прогрессировании заболевания до терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) требуется заместительная почечная терапия (ЗПТ), которая увеличивает стоимость лечения больных. Изучение изменений кишечной микробиоты (КМ), сопровождающих прогрессирование ХБП и развитие её осложнений, а также разработка на основе полученных данных новых подходов в диагностике и лечении ХБП с целью продления додиализного периода представляются актуальными задачами в клинике внутренних болезней.

Предполагаемым признаком прогрессирования ХБП является нарушение состава КМ, которая представляет собой сложную совокупность микроорганизмов, населяющих кишечник человека. В настоящее время существуют следующие методы лабораторного исследования состава КМ: бактериологический (культуральный) анализ кала, генетический (метагеномное секвенирование, включающее в себя определение последовательностей 16S-рРНК и полногеномное секвенирование нового поколения), газовая хроматография масс-спектрометрия (ГХМС). Культуральный метод имеет значительные недостатки и ограничения и не позволяет выявить значительную часть представителей КМ [2]. Метагеномное секвенирование позволяет оценить нуклеотидную последовательность ДНК и РНК микроорганизмов в любых биологических средах и используется для оценки микробных сообществ и их взаимодействия с макроорганизмом. Метагеномное секвенирование имеет относительно высокую стоимость.

Особым генетическим методом следует считать секвенирование 16S рРНК, при котором изучается ген, присутствующий в рибосомах всех бактерий. Полученные результаты сравниваются с имеющимися данными в базах

последовательностей, что и позволяет определять род и вид бактерий. Метод является более экономичным, чем метагеномное секвенирование, однако все равно малодоступен для повседневного применения [3].

В качестве альтернативы может быть использован метод ГХМС. Это микробиологический метод, который позволяет идентифицировать микробные маркеры в любых биологических образцах (кал, кровь, моча, слюна, мазки из носо-, ротоглотки, влагалища, ткани). В настоящем исследовании для изучения КМ у здоровых добровольцев и пациентов применялся именно метод ГХМС, что позволило установить особенности изменений КМ при прогрессировании ХБП и перспективы применения данного метода в рутинной практике для оценки КМ у пациентов со сниженной почечной функцией.

Знание особенностей изменений состава КМ на различных стадиях ХБП, а также при сопутствующих заболеваниях, вероятно, может способствовать пролонгированию додиализных стадий ХБП, повышая, тем самым, качество жизни пациентов и снижая нагрузку на диализное звено нефрологической службы.

### **Степень разработанности темы**

Имеющиеся на сегодняшний день в литературе данные об изменениях в КМ у пациентов с ХБП недостаточны, а результаты исследований разнятся в зависимости от выбранных авторами метода идентификации микроорганизмов в составе КМ, а также тяжести состояния пациентов. Так, например, совпадают данные разных исследований о снижении количества бактерий из семейств *Bifidobacteriaceae*, *Lactobacillaceae* и *Prevotellaceae* и увеличении количества *Micrococcaceae*, *Clostridiaceae*, *Peptostreptococcaceae* и *Pseudomonadaceae* у пациентов на 4-5 стадии ХБП, полученные методом 16S рРНК секвенирования [4–9]. В отношении семейств *Lachnospiraceae* и *Enterobacteriaceae* методом 16S рРНК представлены противоположные результаты.

Известно, что на фоне ХБП и признаков дисбиоза кишечника у пациентов часто наблюдаются те или иные нарушения в работе органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые проявляются симптомами желудочной и

кишечной диспепсии. Согласно литературным источникам, к наиболее частым симптомам относятся снижение аппетита, тошнота, боль и жжение в эпигастрии, запоры. Большинство исследований, посвящённых изучению нарушений работы органов ЖКТ при ХБП, были проведены с участием пациентов, находящихся на лечении гемодиализом (ГД) [10,11], в связи с чем сведения о таковых нарушениях у пациентов на додиализных стадиях ХБП можно считать недостаточными. Для анализа выраженности симптомов дисбиоза кишечника представляется целесообразным использовать гастроэнтерологическую шкалу оценки качества жизни «Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)» (далее – шкала GSRS), которая широко применяется у пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями [12].

На состав КМ так же влияет основное заболевание, приведшее к ХБП, в частности, СД 2 типа и применяемые при нем пероральные сахароснижающие препараты, прежде всего метформин. В связи с этим представляет интерес сравнение КМ пациентов с СД 2 типа в зависимости от наличия ХБП на додиализных стадиях. С учетом часто встречающегося сопутствующего хронического пиелонефрита (ХП), требующего антибиотикотерапии в стадии обострения, представляется целесообразным изучить состояние КМ у пациентов с СД 2 типа в зависимости от наличия ХП на додиализных стадиях ХБП.

К основным из существующих лабораторных методов исследования КМ относят культуральный анализ кала, метагеномное секвенирование и определение 16S рРНК, ГХМС. ГХМС доступнее генетических методов с точки зрения экономических затрат и позволяет получить сведения о количественном содержании микроорганизмов, не поддающихся культивированию. В действующих клинических рекомендациях по ХБП отсутствуют указания на необходимость анализа КМ для установления причин диспепсии. При этом известно, что по мере прогрессирования ХБП мочевина пропотевает в просвет кишечника, стимулируя рост той части КМ, которая синтезирует уремические токсины, поступающие затем в кровоток и способные усугублять течение ХБП. В связи с этим можно предположить, что изучение качественного и

количественного состава КМ при ХБП может иметь определенное прогностическое значение.

Большая часть опубликованных данных об особенностях КМ при ХБП была получена с участием пациентов на 4-5 стадиях заболевания. Известно, что на этих стадиях появляется множество других факторов и нарушений со стороны органов и систем, которые могут изменять состав КМ. Поэтому изучение особенностей КМ на более ранних – додиализных – стадиях ХБП представляется актуальной задачей, по результату решения которой могут быть получены новые данные о составе и роли КМ при ХБП [4,6,8,9,13]. Методология таких исследований также требует детальной проработки.

### **Цель исследования**

Совершенствование диагностики дисбиоза кишечника у пациентов с хронической болезнью почек на додиализных стадиях на фоне сахарного диабета 2 типа.

### **Задачи исследования**

1. Оценить выраженность симптомов желудочной и кишечной диспепсии, а также качество жизни пациентов с СД 2 типа в зависимости от стадии ХБП и изменений состава КМ.
2. Изучить изменения количественного состава КМ у пациентов с СД 2 типа при прогрессировании ХБП с помощью ГХМС.
3. Провести сравнительный анализ изменений численности протеолитических бактерий и бактерий-продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в КМ на додиализных стадиях ХБП.
4. Определить влияние антимикробной терапии обострений ХП на количественный состав КМ у пациентов с СД 2 типа на 3-4 стадиях ХБП.

### **Научная новизна исследования**

Впервые изучен состав кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на додиализных стадиях хронической болезни почек при помощи метода газовой хроматографии– масс-спектрометрии, показано увеличение

представленности бактерий с провоспалительным потенциалом и уменьшение содержания бактерий – продуцентов короткоцепочечных жирных кислот по мере прогрессирования заболевания.

Впервые установлена связь клинических проявлений дисбиоза кишечника с изменениями численности бактерий, производящих короткоцепочечные жирные кислоты, в составе кишечной микробиоты при хронической болезни почек.

Впервые исследованы изменения в структуре кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на додиализных стадиях хронической болезни почек в зависимости от наличия сопутствующего хронического пиелонефрита.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В данной работе представлена комплексная характеристика структуры КМ у пациентов с ХБП при помощи метода ГХМС образцов кала. Дополнены сведения о составе КМ у здоровых лиц и у пациентов с СД 2 типа, но без ХБП. Доказано, что у пациентов с ХБП на фоне СД 2 типа, в сравнении с показателями здоровых добровольцев, наблюдается статистически значимое снижение общего микробного числа, а также количества бактерий, производящих КЦЖК, наблюдается уже начиная со 2-3 стадии ХБП (додиализные стадии), в то время как количество протеолитических бактерий, участвующих в локальном синтезе уремических токсинов, на этих же стадиях начинает статистически значимо увеличиваться.

Установлено, что при наличии у пациентов с СД 2 типа и ХБП сопутствующего ХП, требующего антибиотикотерапии, в кишечнике наблюдается увеличение концентрации внутрипросветного эндотоксина, а также нарастание в КМ численности условно-патогенных микроорганизмов, обладающих провоспалительным потенциалом.

Выявленные характерные нарушения КМ у пациентов на додиализных стадиях ХБП, развившейся на фоне СД 2 типа, при анализе кала методом ГХМС

могут иметь диагностическую ценность при наличии у пациентов признаков дисбиоза кишечника и симптомов желудочной и кишечной диспепсии.

### **Методология и методы исследования**

Научная работа представляет собой обсервационное аналитическое исследование «случай-контроль». Всего в исследование было отобрано 69 пациентов, соответствующих критериям включения, а также 26 здоровых добровольцев. Изучался состав КМ у пациентов с ХБП на различных додиализных стадиях на фоне СД 2 типа, в том числе у тех, кто получал антибиотикотерапию в связи с обострением ХП. Состав КМ данных групп сравнивался между собой, а также с группой с СД 2 типа без ХБП и со здоровыми добровольцами. Для всесторонней оценки состояния пациентов, включенных в исследование, а также для выявления критериев включения и исключения всем пациентам было проведено комплексное обследование, включавшее в себя сбор жалоб, сбор анамнеза, общий осмотр с расчетом индекса массы тела (ИМТ), биохимический и клинический анализ крови, клинический анализ мочи, ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости. Для исследования состава КМ проводился анализ образцов кала с помощью метода ГХМС. Для оценки симптомов со стороны ЖКТ использовали русскоязычную валидизированную версию гастроэнтерологического опросника качества жизни (GSRS). Для уточнения данных анамнеза и оценки некоторых лабораторных показателей в динамике, с согласия пациентов, выполнялся ретроспективный анализ электронных медицинских карт.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. По мере прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа наблюдаются изменения состава КМ в виде снижения количества бактерий, производящих КЦЖК, и нарастания протеолитической биоты.

2. Выраженность клинических симптомов со стороны ЖКТ по шкале GSRS при ХБП коррелирует со снижением численности бактерий кишечника, производящих КЦЖК.

3. ГХМС при наличии признаков дисбиоза кишечника у пациентов с ХБП на додиализных стадиях можно применять для уточнения причин желудочной и кишечной диспепсии.

4. Количественные изменения состава КМ у пациентов с СД 2 типа начинают наблюдаться уже со 2 стадии ХБП.

5. У пациентов с ХБП на фоне СД 2 типа, в случае присоединения ХП, требующего антимикробной терапии, наблюдается повышение уровня внутрипросветного эндотоксина в кишечнике.

### **Внедрение в практику**

Результаты проведенного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре общей врачебной практики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», а также в практическую работу Клинико-диагностического центра РУДН, ГБУЗ города Москвы «Поликлиника «Кузнечики» Департамента здравоохранения города Москвы», ГБУЗ города Москвы «Поликлиника № 195 Департамента здравоохранения города Москвы».

### **Степень достоверности и аprobация работы**

Достоверность результатов диссертационной работы обусловлена достаточной выборкой пациентов, качеством проведенных исследований, корректным применением методов статистической обработки полученных данных.

Результаты диссертационного исследования доложены на II Московском объединённом съезде нефрологов (г. Москва, 2021 г.); научно-практической конференции «Здоровые почки для всех – расширить знания и умения для улучшения качества помощи», посвященной Всемирному Дню почки – 2022 (г. Москва, 2022 г.); научно-практической конференции «Диагностика, профилактика и лечение всем пациентам с нефрологическими заболеваниями», посвященной Всемирному дню почки – 2023 (г. Москва, 2023 г.); на научной конференции SCIENCE4HEALTH-2025 (г. Москва, 2025 г.). Аprobация работы состоялась на

совместном заседании кафедр общей врачебной практики, внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева и института клинической медицины медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» 17.09.2025 г.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 3 научные статьи в изданиях, рекомендованных ВАК/РУДН, и 1 статья в издании, включенном в международные базы индексации и цитирования Scopus и WoS.

### **Личный вклад**

Автором проведен анализ имеющихся литературных источников, обоснована актуальность выбранной темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования. Автор лично проводил отбор участников исследования, их анкетирование, анализ их электронных медицинских карт (ЭМК); при участии автора выполнены все клинические и лабораторные обследования участников исследования. Автор самостоятельно провел статистическую обработку и анализ полученных результатов, выполнил их интерпретацию, сформулировал выводы и практические рекомендации.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (п. 1 «Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний», п. 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», п. 3 «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование

диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов») и паспорту научной специальности 3.1.13. Урология и андрология (п. 1 «Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности урологических и андрологических заболеваний (мочекаменная болезнь, воспалительные процессы; травмы; гидронефроз; стриктуры мочеточника и уретры; кисты почек; склероз шейки мочевого пузыря; инородные тела; врожденные пороки развития мочеполовых органов; расстройства сексуальной функции; бесплодие; варикоцеле; гидроцеле; фимоз; новообразования; нейрогенные расстройства мочеиспускания; недержание мочи; урогенитальный пролапс; туберкулез мочеполовых органов; реконструктивная и восстановительная хирургия; осложнения урологических и андрологических заболеваний)», п. 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических и андрологических заболеваний»).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 146 страницах, состоит из введения, основной части и заключения. Список литературы включает 251 источник, из которых 210 – на иностранных языках. Работа содержит 20 таблиц, 15 рисунков, 3 приложения.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Состав и функции кишечной микробиоты

#### 1.1.1 Формирование и состав кишечной микробиоты в норме

Под нормальным составом КМ, согласно отраслевому стандарту «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003), понимается соотношение разнообразных популяций микробов, которые поддерживают биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие, необходимое для сохранения здоровья человека [14]. КМ – сложное сообщество населяющих ЖКТ человека микроорганизмов: бактерий, вирусов, прокариот, эукариот и архей [15].

В период пренатального развития организма человеческий кишечник стерилен, а его первичное заселение происходит при прохождении плода через родовые пути [16]. Считается, что первыми колонизаторами кишечника являются аэробные представители типов *Proteobacteria* и *Actinobacteria*, формирующие благоприятные условия для дальнейшей колонизации кишечника представителями *Firmicutes* и *Bacteroides* [17]. Затем в течение первых лет жизни микробное разнообразие кишечника увеличивается, и к 2,5 годам приближается к таковому у взрослых [17,18].

По современным оценкам, количество бактерий в КМ взрослого человека массой 70 кг в среднем составляет  $3,8 \cdot 10^{13}$  клеток, а таксономическое разнообразие насчитывает более 3000 видов [19,20]. Преобладающими типами бактерий в составе КМ являются *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, а также *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria* и *Verrucomicrobia*, составляющие в сумме до 90% общей популяции [21].

Так как ЖКТ человека является протяжённой структурой, различающейся в морфологическом и физиологическом плане в различных отделах, состав и функции микробиоты также различаются. Например, в тощей кишке преобладают аэрофы, такие как энтеробактерии, стрепто- и стафилококки, лактобактерии и дрожжи, в то время как анаэробная флора представлена мало. Всего в тощей

кишке наблюдается до  $10^5$  колониеобразующих единиц (КОЕ) микробов на 1 грамм содержимого. В подвздошной кишке количество аэробов снижается, микрофлора преимущественно представлена энтеробактериями, бактероидами и клостридиями, а общее количество микроорганизмов увеличивается до  $10^9$  КОЕ/г содержимого [22].

По мере продвижения от подвздошной кишки к толстой наблюдается доминирование анаэробов с преобладанием *Prevotellaceae* и *Rikenellaceae*, среди клостридий – *Lachnospiraceae*, а общее количество в толстой кишке микроорганизмов достигает максимального среди других отделов ЖКТ -  $10^{12}$  КОЕ/г содержимого [14,18,23]. Подробный состав микробиоты по отделам ЖКТ представлен в Приложении А [14,23].

### 1.1.2 Методы исследования кишечной микробиоты

Длительное время состав микробного содержимого кишечника анализировался только при помощи бактериологического метода. В настоящее время так же применяются генетические методы (в основном, секвенирование 16S рРНК) и ГХМС [24].

Бактериологический (культуральный, микробиологический) анализ кала был введен в лабораторную практику более 150 лет назад, однако широко используется и в настоящее время в связи с дешевизной, а также возможностью достоверного обнаружения основных патогенных микроорганизмов. Однако трудоемкость, долговременность и возможность культивирования лишь отдельных представителей микробиоты делает данный метод неприменимым для изучения полного состава КМ. Бактериологический анализ проводится на основе отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника», ОСТ 91500.11.0004-2003 [14,24].

ПЦР-диагностика микроорганизмов в составе образцов кала получила широкое распространение благодаря высокой чувствительности, специфичности и быстроте получения результатов. Однако данный метод имеет существенные

ограничения, связанные с наличием ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Ложноположительные результаты объясняются отжигом (связыванием) праймеров для ПЦР с нецелевыми последовательностями генома, а ложноотрицательные – с амплификацией погибшего микроорганизма [24].

Популярность метода секвенирования 16S рРНК объясняется присутствием этого гена во всех бактериях и археях и содержанием в гене консервативных и гипервариабельных областей-кластеров (V1-V9), что позволяет с легкостью различать виды. Метод считается «золотым стандартом» идентификации вида микроорганизмов благодаря его простоте, возможности использования универсальных праймеров, а также наличию в базах данных уже описанных последовательностей 16S рРНК для многих видов бактерий. Однако при секвенировании требуется предварительная амплификация 16S рРНК, что приводит к появлению ошибок, характерных для обычной ПЦР (феномен передачи генов 16S рРНК «по горизонтали» между родственными видами) [24]. Существует также полногеномное секвенирование, которое позволяет не только идентифицировать бактерию, но и узнать биологические функции, закодированные в геноме. Сложность и дороговизна полногеномного секвенирования ограничивают его использование в клинической практике [24].

Генетически детерминированный липидный и белковый состав бактериальных и грибковых клеток, а также вирусных частиц позволяет использовать масс-спектрометрию как надежный метод определения микроорганизмов. Метод можно использовать в двух модальностях: по спектру белков микроорганизмов (белковое профилирование MALDI-TOF MS) и клеточным липидам – комбинированный метод сочетания ГХМС или сочетания жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (ЖХМС). MALDI-TOF MS ограничен в использовании в связи с высокой стоимостью. ЖХМС практически не используется в связи с большим расходом растворителя, более низкой селективностью и необходимостью ручной работы, что повышает риск ошибок в результатах.

ГХМС микробных маркеров, напротив, не требует высоких финансовых затрат и имеет ряд других преимуществ: высокую скорость получения результатов (не более 2 дней), анализ качественного и количественного состава микробиоты, получение информации по труднокультивируемым аэробам и анаэробам без использования специальных питательных сред [25,26]. С помощью ГХМС может быть исследован микробиологический состав любой биологической среды организма человека [27].

Метод ГХМС кала (фекалий) доступен к применению в повседневной практике ввиду относительной дешевизны, скорости получения результатов и объема получаемых данных о составе КМ. Современная методика позволяет определять содержание 50 видов бактерий, 4 видов грибов, 3 видов вирусов в перерасчете на 1 г фекалий. В литературе имеются данные по применению метода ГХМС для изучения нарушений КМ у пациентов с неосложнённой инфекцией мочевыводящих путей (ИМП) [28], а также при хронических неинфекционных заболеваниях, таких как ХБП [29–31] и рассеянный склероз [32]. В 2010 году Росздравнадзором разрешено применение метода ГХМС в качестве новой медицинской технологии «Оценки микроэкологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии» на территории Российской Федерации (Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010).

### **1.1.3 Результаты исследований состава нормальной кишечной микробиоты. Энтеротипы кишечной микробиоты**

С целью обобщения и обновления сведений о составе КМ было проведено несколько крупных исследований. В 2007-2014 годах Национальным институтом здравоохранения США был проведен первый этап проекта «Микробиом человека» (англ. Human Microbiome Project – HMP), в ходе которого изучили состав микробиоты различных биологических сред, включая толстый кишечник, у 242 клинически здоровых добровольцев методом секвенирования 16S-рРНК (129 мужчин и 113 женщин) [33]. В ходе второго этапа данного проекта,

проведённого в 2014-2016 гг., изучали состав КМ у женщин с преждевременными родами, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), а также у лиц с преддиабетом [34].

Параллельно в 2008-2012 гг. в странах Евросоюза был осуществлен проект по изучению КМ под названием «Метагеномика желудочно-кишечного тракта человека» (MetaHIT), в котором методом полногеномного секвенирования исследовали состав КМ у 89 пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, а также у 60 здоровых добровольцев [35]. Качественный состав КМ здоровых добровольцев, полученный в приведённых выше исследованиях, приведён в Таблице 1.

Различия в составе КМ в проектах НМР и MetaHIT могут быть связаны с факторами как внутренней среды (этническая принадлежность человека), так и внешней (рацион питания) [33]. Влияние этнической принадлежности носителя было подтверждено рядом работ, например, исследованиями состава КМ у здоровых добровольцев в Амстердаме (6% из которых являются этническими голландцами и 94% – иммигрантами из других стран), здоровых добровольцев в США (представителей 4-х групп: островных народов Тихоокеанско-Азиатского региона, европеоидов, латиноамериканцев и афроамериканцев), а также здоровых добровольцев из Японии, метагеномы которых сравнивали с доступными в базах данных метагеномами жителей других стран [36,37].

Другим фактором, влияющим на состав КМ у здорового человека, является состав рациона. Систематический обзор Dinsmoor A.M. и соавт. (2021) продемонстрировал увеличение количества бактерий семейств *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Clostridiales*, *Prevotella* при употреблении средиземноморской диеты (богатой фруктами, овощами, орехами и бобовыми), а также увеличение количества бактерий *Actinobacteria*, *Ruminococcus* и снижение количества *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Blautia* и *Roseburia* при употреблении

Таблица 1 – Сравнение качественного состава КМ здоровых добровольцев по данным проектов HMP (секвенирование 16S-рPHK, жители США) и MetaHit (полногеномное секвенирование, жители некоторых стран Евросоюза) [40]

Номенклатура бактерий	HPM	MetaHit
Тип <i>Bacteroidetes</i> :		
Род <i>Bacteroides</i>	~51,1%	~21,8%
Род <i>Alisitpes</i>	~12,3%	~8,6%
Род <i>Prevotella</i>	~5,7%	~11,8%
Другие роды	~6,6%	~3,6%
Тип <i>Firmicutes</i> :		
Род <i>Eubacterium</i>	~6,9%	~14,7%
Род <i>Ruminococcus</i>	~3,7%	~6,0%
Род <i>Faecalibacterium</i>	~3,5%	~5,7%
Род <i>Dialister</i>	~2,3%	~4,0%
Род <i>Roseburia</i>	~1,5%	~3,9%
Род <i>Butyrivibrio</i>	~1,5%	~3,0%
Другие роды	~2,6%	~6,0%
Тип <i>Proteobacteria</i> :		
Род <i>Sutterella</i>	~1,1%	~0,6%
Род <i>Escherichia</i>	~0,8%	~1,0%
Другие роды	~0,2%	~1,0%
Тип <i>Verrucomicrobia</i> :		
Род <i>Akkermansia</i>	~0,9%	~2,3%
Тип <i>Actinobacteria</i> :		
Род <i>Bifidobacterium</i>	~0,4%	~2,1%
Другие типы:		
Другие роды	~0,3%	~0,5%

вестернизированной диеты, богатой сахаром, жирами и белками животного происхождения [38].

Каждый респондент имеет индивидуальный состав КМ, однако Arumugam M. и соавт. (2011) высказали предложение о выделении трех энтеротипов КМ, исходя из представления об ограниченном количестве вариантов сбалансированных симбиотических сообществ микробов в человеческом кишечнике. Первый энтеротип характеризуется преобладанием бактерий рода *Bacteroides*, второй энтеротип – *Prevotella*, а третий – представителями рода *Ruminococcus* [39]. Исследователями было установлено, что энтеротипы различны по эффективности переработки поступающих питательных веществ, синтезу витаминов и т.д. Так, например, было отмечено, что первый и третий энтеротипы чаще встречались у людей, предпочитающих употреблять в пищу большое количество белков и жиров животного происхождения, а второй энтеротип – у людей, в диете которых преобладали углеводы [41].

Следует отметить, что в метагеномном исследовании КМ добровольцев из городской и сельской местности России энтеротипы выделить не удалось: в 2/3 образцов не отмечалось доминирования *Prevotella* или *Bacteroides*, а в 50% случаев наблюдалось большое количество вариантов преобладания микроорганизмов в виде триплетов (в основном принадлежащих *Firmicutes*, а также *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Tenericutes* и *Archaea*) [42]. Результаты анализа структуры КМ в России отличались от данных НМР и MetaHIT.

Концепция энтеротипов была так же подвергнута критике Cheng M. и Ning K. (2019) [43]. Исследователям к сегодняшнему дню не удалось с помощью статистических методов выделить отдельные группы микроорганизмов по схожим характеристикам («кластеры»), наличие и структура которых были бы постоянными у большинства людей, объединенных общими пищевыми привычками и регионом проживания. Bulygin I. и соавт. (2023) сделали вывод о том, что состав КМ не поддается строгой категоризации, распределение метагенома является непрерывным, а не дискретным. Таким образом концепция

энтеротипов, хотя и выглядит перспективной, требует дополнительных исследований [44].

#### **1.1.4 «Филометаболическое ядро». Функции кишечной микробиоты**

По результатам проведённых метагеномных исследований состава КМ было сделано заключение о невозможности определить единый оптимальный состав КМ из точного набора составляющих микроорганизмов. Это обусловлено уникальностью микробиоты для каждого человека, особенно заметной на уровне отдельных штаммов [45]. Однако было предложено понятие «ключевая микробиота», или «филометаболическое ядро», – наиболее распространенные и функционально значимые микробные таксоны, которые играют ключевую роль в метаболических процессах человека и характеризуются относительно стабильной во времени или предсказуемо изменяющейся структурой [46,47]. В филометаболическое ядро входят эволюционно сложившиеся стабильные виды микроорганизмов, которые отвечают за все основные функции КМ, такие как синтез КЦЖК, витаминов, участие в метаболизме желчных кислот, аминокислот, противовоспалительных эффектах. В составе ядра больше всех представлены следующие микроорганизмы на уровне родов: *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Alistipes*, *Anaerostipes*, *Blautia*, *Butyrivibrio*, *Collinsella*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Roseburia*, *Subdoligranulum* [48]. Более подробный состав филометаболического ядра с функциональными группами представлен в Таблице 2.

Как известно, организм человека и микроорганизмы в составе КМ находятся в симбиотических взаимоотношениях. Среди всех выполняемых функций КМ следует отметить защитную в отношении слизистой кишечника, участие в регуляции иммунной, нервной и эндокринной систем, а также в метаболических процессах: выработке КЦЖК, витаминов группы В (В1, В2, В3, В5, В6, В12) и К2, местных бактерицидных веществ (Таблица 3) [24].

Таблица 2 – Основные функциональные группы микроорганизмов филометаболического ядра КМ [48]

Функциональные группы/подгруппы филометаболического ядра микробиоты	Основные роды/виды микроорганизмов (типичные представители)
<b>Бутират-продуцирующие бактерии</b> <i>подгруппа 1</i>	<i>Eubacterium rectale, Roseburia spp. (R. faecis, R. hominis, R. intestinalis, R. inulinivorans)</i>
<i>подгруппа 2 (лактат-утилизирующие бутират-продуцирующие бактерии)</i>	<i>Eubacterium hallii, Anaerostipes spp. (A. caccae, A. hadrus, A. rhamnosivorans), Clostridium sp. SS2/1 (Anaerostipes coli SS2/1)</i>
<i>подгруппа 3</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
<i>подгруппа 4</i>	<i>Anaerotruncus colihominis, Butyrivibrio crossotus, Coprococcus spp. (C. eutactus, C. comes), Subdoligranulum variabile</i>
<b>Пропионат-продуцирующие бактерии</b> <i>подгруппа 1 (сукцинатный путь)</i>	<i>Bacteroides spp. (B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. vulgatus), Veillonella spp. (V. parvula), Dialister succinatiphilus, Phascolarctobacterium succinatutens, Akkermansia muciniphila</i>
<i>подгруппа 2 (акрилатный путь)</i>	<i>Coprococcus catus, Megasphaera elsdenii, Clostridium lactatifermentans</i>
<i>подгруппа 3 (пропандиоловый путь)</i>	<i>Roseburia inulinivorans, Ruminococcus spp. (R. gnavus, R. torques), Blautia obeum</i>

<b>Водород-утилизирующие микроорганизмы (гидрогенотрофы) ацетогены (редуктивные ацетогены)</b>	<i>Ruminococcus spp. (R. bromii), Clostridium spp., Blautia hydrogenotrophica (R. hydrogenotrophicus), Blautia hansenii, Marvinbryantia formatexigens</i>
<i>сульфат-редуцирующие бактерии</i>	<i>Desulfovibrio piger</i>
<i>метаногены</i>	<i>Methanobrevibacter smithii</i>
<b>Лактат-продуцирующие бактерии</b>	<i>Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp., Collinsella aerofaciens, Eubacterium rectale, Roseburia spp., Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides spp.</i>
<b>Бактерии, метаболизирующие желчные кислоты (деконъюгация, окисление, эпимеризация, 7-дегидроксилирование, эстерификация, десульфатация)</b>	<i>Alistipes spp., Bacteroides spp., Bifidobacterium spp., Clostridium spp., Escherichia spp., Eubacterium spp., Lactobacillus spp., Peptostreptococcus spp., Ruminococcus spp.</i>
<b>Бактерии, метаболизирующие белки и аминокислоты</b>	<i>Bacteroides spp., Clostridium spp., Lactobacillus spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp., Streptococcus spp</i>
<b>Бактерии, участвующие в биосинтезе витаминов</b>	<i>Bacteroides spp. (B. thetaiotaomicron, B. vulgatus), Bifidobacterium spp. (B. longum)</i>
<b>Оксалат-утилизирующие бактерии</b>	<i>Oxalobacter formigenes</i>

КМ играет ключевую роль в ферментации субстратов – пищевых растительных волокон, устойчивых к действию ферментов человека. В ходе ферментации этих волокон наблюдается рост микробов, которые производят КЦЖК, основными из которых являются ацетат, пропионат и бутират (Таблица 4) [49]. Количество КЦЖК варьирует в зависимости от отдела ЖКТ, достигая наибольших концентраций в проксимальном отделе толстой кишки [50].

Важнейшие функции КЦЖК – поддержание барьерной функции слизистой оболочки кишки, снижение проницаемости кишечной стенки для патогенов, а также противовоспалительное действие [51,52]. Бутират в наибольшей степени из всех КЦЖК стимулирует синтез муцина и таким образом наиболее важен для поддержания антибактериального барьера. Так же бутират обладает антраканцерогенным и опосредованно противовоспалительным действием, через регуляцию функции моноцитов и макрофагов [53]. Бутират активирует глюконеогенез в кишечнике, участвуя таким образом в углеводном обмене [54].

Известно, что пропионат так же служит источником энергии для колоноцитов и всасываясь из кишечника в кровеносные сосуды транспортируется в печень, где участвует в регуляции глюконеогенеза. Доказана роль пропионата в снижении риска алиментарного ожирения за счет снижения выработки глюкозы печенью [54].

Ацетат – наиболее распространенная КЦЖК, играющая ключевую роль метаболита и кофактора, необходимого для поддержания роста других видов бактерий, а так же, транспортируясь в периферические ткани, участвует в метаболизме холестерина и липогенезе [54].

Многочисленные исследования доказывают влияние нарушенной КМ, в том числе снижения количества бактерий, производящих КЦЖК, на развитие ВЗК, колоректального рака, артериальной гипертензии, атеросклероза, ожирения, сахарного диабета, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера [55–60].

Таблица 3 – Функции КМ [51]

Название микроорганизма	Метаболиты	Физиологические функции
<i>Eubacterium spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Ruminococcus spp.</i> <i>Roseburia spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Faecalibacterium spp.</i> , <i>Coprococcus spp.</i>	<i>КЦЖК</i> : ацетат, пропионат, гексаноат, бутират, изобутират, 2-метилпропионат, валерат, изовалерат	Участие в передаче клеточных сигналов Снижение pH толстой кишки Снижение уровня холестерина крови Подавление роста патогенов Стимулирование всасывания воды и натрия Обеспечение энергией энтероцитов Повышение утилизации жиров, снижение их всасывания Иммуномодуляция
<i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , phylum Firmicutes, класс Proteobacteria, класс Actinobacteria	Метаболиты холина: метиламин, диметиламин, триметиламин, триметиламин-N-оксид (ТМАО), иметилглицин, бетаин	Участие в передаче сигнала клеточными мембранами Участие в метаболизме фосфолипидов
<i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Clostridium saccharolyticum</i>	Полиамины: путресцин, кадаверин, спермидин, спермин	Стимулирование роста клеток Стимулирование апоптоза Накопления $\text{Ca}^{2+}$ в митохондриях
<i>Lactobacillus brevis</i> , <i>L.paracasei</i>	Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)	Подавление ЦНС Артериальная гипотензия, усиление диуреза Увеличение массы тела

Название микроорганизма	Метаболиты	Физиологические функции
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Lactobacillus reuteri</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>	Полисахарид А, полисахарид В, экзополисахарины	Снижение уровня цитокинов Иммуномодуляция через активацию мононуклеарных фагоцитов
<i>Bifidobacterium spp,</i> <i>Lactobacillus spp</i>	Витамин К, пиридоксин, биотин, фолиевая кислота, тиамин, рибофлавин	Участие в обмене веществ и энергетическом обмене Иммуномодуляция Регуляция роста клеток
<i>Bifidobacterium spp,</i> <i>Clostridium spp, Roseburia spp, Lactobacillus spp,</i> <i>Citrobacter spp, Klebsiella spp., Enterobacter spp</i>	Конъюгированные жирные кислоты, ацилглицеролы, сфингомиелин, холестерин, фосфатидилхолин, фосфоэтаноламин, триглицериды	Повышение кишечной проницаемости Уменьшение массы тела за счет уменьшения объема адипоцитов Участие в обмене холестерина и желчных кислот
<i>Bifidobacterium spp,</i> <i>Lactobacillus spp,</i> <i>Enterobacter spp, Clostridium spp., Bacteroides spp</i>	Желчные кислоты: холат, дезоксихолат, хенодезоксихолат, таурохолат, гликохолат, урсодезоксихолат и др.	Улучшение всасывания липидов Поддержание барьерной функции кишечной стенки
<i>Clostridium sporogenes, E.coli</i>	Производные индола, такие как 5-гидроксииндол, N-ацетилтриптофан, индоксилсульфат, индол-3-пропионат, мелатонин, серотонин	Протективная функция в отношении энteroцитов Участие в регуляции биоритмов

Таблица 4 – Бактерии, продуцирующие КЦЖК [61]

КЦЖК	Бактерии - продуценты
Ацетат	<i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Lactobacillus spp.</i> <i>Prevotella spp.</i> , <i>Ruminococcus spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Blautia hydrogenotrophica</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i>
Пропионат	<i>Propionibacterium spp.</i> , <i>Bacteroides uniformis</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>Prevotella copri</i> , <i>Alistipes putredinis</i> , <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Eubacterium hallii</i> , <i>Blautia obeum</i> , <i>Coprococcus catus</i> , <i>Dialister invisus</i> , <i>Phascolarctobacterium succinatutens</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Dialister spp.</i> , <i>Veillonella spp.</i> , <i>Megasphaera elsdenii</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Ruminococcus obeum</i>
Бутират	<i>Clostridium clusters IV u XIVa</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Ruminococcus bromii</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Roseburia Roseburia inulinivorans</i> , <i>Roseburia intestinalis</i> , <i>Eubacterium hallii</i> , <i>spp.</i> , <i>Anaerostipes hadrus</i> , <i>Anaerostipes spp.</i> , <i>Coprococcus eutactus</i> , <i>Coprococcus comes</i> , <i>Coprococcus catus</i> , <i>Subdoligranulum variabile</i> , <i>Eubacterium biforme</i> , <i>Actinobacteria spp.</i> , <i>Fusobacteria spp.</i> , <i>порядок Spirochaetes, сем-во Thermotogae.</i>

Ранее нарушения состава КМ описывали термином «дисбактериоз», который используется в действующем отраслевом стандарте ОСТ 91500.11.0004–2003. На данный момент этот термин заменен на более точный – «дисбиоз», в связи с необходимостью учитывать дисбаланс не только бактерий, но и всех микроорганизмов кишечника. На настоящий момент отсутствует общепринятое определение дисбиоза кишечника, однако по результатам анализа более 9000 литературных источников были выделены основные критерии определения термина «дисбиоз» – это качественное и количественное изменение состава микробиоты, характеризующееся увеличением количества патобионтов, потерей комменсалов и снижением биоразнообразия [62].

Таким образом, остается актуальным изучение состава КМ с целью установления единых критериев дисбиоза кишечника, который наблюдается при многих хронических неинфекционных и рецидивирующих инфекционных заболеваниях. При этом нарушения КМ могут быть как следствием патологического процесса, так и одним из его этиологических факторов, что показано, в частности, на примере развития и прогрессирования ХБП [63].

## **1.2 Хроническая болезнь почек и наблюдающиеся при ней нарушения функции желудочно-кишечного тракта**

### **1.2.1 Эпидемиология хронической болезни почек**

Под ХБП, согласно действующим клиническим рекомендациям, понимают персистирующее в течение трех месяцев или более поражение почек вследствие воздействия различных этиологических факторов, при этом в результате данного поражения развивается процесс замещения нормальных анатомических структур соединительной тканью, что и ведет к почечной дисфункции [1].

Понятие ХБП является наднозологическим, к основным причинам ХБП относят гипертоническую болезнь (у 20% больных выявляется ХБП) и СД 2 типа (у 45-55% больных выявляется ХБП) [1]. В то же время наличие ХБП является

одним из главных факторов сердечно-сосудистого риска, ускоряя развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений [64,65].

Распространенность ХБП в Российской Федерации (РФ) составляет около 16% у лиц молодого и среднего возраста и 36% у лиц старше 60 лет, что в целом сопоставимо с аналогичными показателями как индустриальных стран с высоким уровнем жизни, так и с развивающимися странами со средним и низким уровнем дохода населения [1]. По данным отечественного исследования ХРОНОГРАФ, у 49,4% пациентов с СД 2 типа и АГ наблюдалось снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и/или отношение альбумин/креатинин в утренней порции мочи  $>30$  мг/г) [66]. Истинная частота ХБП в данный момент в нашей стране неизвестна, специалисты ориентируются на последние клинические рекомендации Министерства здравоохранения России от 2024 г., в которых отражена эпидемиология ХБП в РФ со ссылкой на источники 2009 г. [1].

Согласно данным отечественной литературы, в период с 2003 по 2013 гг. число пациентов с ХБП в РФ выросло в 2,2 раза, а средний годовой прирост составил около 9% [67]. Согласно данным Регистра Российского диализного общества, в 2020 году различные виды ЗПТ получали более 60 000 человек, ежегодный прирост числа этих пациентов в среднем составляет 2,4–10,8%.

По данным зарубежных авторов, распространенность ХБП в мире растет, выявляется более чем у 10% населения в мире и охватывает более 843,6 миллионов человек [68]. Прирост диализной группы среди больных ХБП в мире за последние 15 лет составляет в среднем 10% в год [69,70]. Данная ситуация усугубляется тем, что более четверти пациентов обращаются за специализированной нефрологической помощью на стадиях, когда возможность применения нефропротективной терапии упущена и требуется ЗПТ [71].

Важно подчеркнуть, что затраты системы здравоохранения на ведение пациентов с ХБП как в амбулаторных, так и в стационарных условиях возрастают при прогрессировании заболевания. По данным отечественных источников, наиболее финансово обременительной является терминальная стадия заболевания: 78% от всех затрат на ведение пациентов с ХБП приходится на

гемодиализ (ГД) в условиях дневного стационара [72]. Среднегодовые затраты в 2021 г. на пациента с ХБП 5-й стадии составляют около 950 тыс. руб., в то время как на пациентов с 1-4-й стадиями заболевания – около 1-20 тыс. руб [73].

Таким образом, раннее выявление пациентов с ХБП, определение дополнительных причин прогрессирования заболевания и их коррекция с целью максимально отсрочить диализную стадию заболевания должны являться приоритетными задачами в научных исследованиях, посвященных проблеме ХБП.

### **1.2.2 Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у пациентов с хронической болезнью почек**

У пациентов с ХБП часто наблюдаются функциональные нарушения ЖКТ в виде желудочной и кишечной диспепсии, которые могут усиливаться по мере снижения почечной функции. Во многих случаях эти явления обусловлены дисбиозом кишечника, который развивается вследствие проникновения мочевины в просвет кишечника. Известно, что при применении ГД характерна высокая распространенность симптомов со стороны ЖКТ (до 80% пациентов), поэтому большинство исследований расстройств ЖКТ проведены с участием этой категории больных. Было установлено, что у пациентов с ХБП на диализе наиболее часто встречаются следующие жалобы: тошнота (у 45%), снижение аппетита (у 38%), боль и жжение в эпигастрии (у 44%), запор (у 32%) [74].

В работе Karahan D. и Şahin İ. (2022) по результатам опроса 290 пациентов (из них 97 с ХБП 3-5 стадий без ЗПТ, 92 на перitoneальном диализе, 101 на ГД) было установлено, что у 50% пациентов отмечалась диспепсия, у 45% – тошнота [10]. Согласно другому исследованию, жалобы на тошноту и рвоту на терминальной стадии ХБП без ЗПТ предъявляют от 30% до 43% пациентов [75]. Однако наличие желудочно-кишечных симптомов наблюдается не только у диализных пациентов. Такие симптомы, как тошнота, рвота и снижение аппетита характерны и для пациентов с более высокими уровнями СКФ [74]. Тошнота и

рвота могут быть обусловлены интоксикацией, желудочно-кишечными расстройствами, а также побочным действием препаратов, когда их дозировка не скорректирована с учетом снижения СКФ [76].

Снижение аппетита наблюдается у 1/3 пациентов в дни проведения ГД [77]. Этот симптом у пациентов с ХБП может носить как органический, так и психогенный характер, в патогенез его развития вовлечены уремические токсины, воспалительный процесс, развивающийся в ЖКТ, ацидоз, эндокринные нарушения, дефицит цинка, железа, а также автономная нейропатия ЖКТ в случае диабетического генеза ХБП [78,79].

Симптомы со стороны нижних отделов ЖКТ у пациентов с ХБП, получающих диализ, так же включают запор и диарею. По данным ряда исследований, распространенность запоров колеблется от 1,6% до 71,7% у пациентов на ГД и от 14,2% до 90,3% при перitoneальном диализе [80]. По данным, представленным в систематическом обзоре Ruszkowski J. и соавт. (2022), распространенность таких жалоб со стороны нижних отделов ЖКТ, как запор, на 1–2 стадиях ХБП составляет 31,8% (95 % ДИ: 13,9-54,9%), на 3 стадии – 2,8% (95% ДИ: 21,2-40,1%; 4 исследования); на 4-5 стадиях – 38,8% (95% ДИ: 30,9-47,4%) [81]. Малоподвижный образ жизни, обезвоживание, снижение потребления клетчатки (из-за диеты с ограниченным содержанием калия), метаболические нарушения, прием фосфатсвязывающих препаратов, антацидов – всё это может приводить к запору у пациентов с ХБП. Предполагается, что хроническое воспаление, вызванное измененной КМ при запорах, может способствовать развитию хронического системного воспаления, а в недавних исследованиях подчеркивается, что запор также может быть фактором риска снижения СКФ и прогрессирования ХБП, независимо от других известных факторов риска [98, 105, 106].

В работе Oba M. и соавт. (2021) у 46 из 243 пациентов, начавших получать ГД (19%), наблюдалась диарея, продолжавшаяся более 2 дней [84]. Жалобы на жидкий стул (диарею) предъявляют, по данным исследования Ruszkowski J. и соавт. (2022), 13,9% при ХБП 1-2 стадии, 13,7% – при ХБП 3 стадии, 17,8% – при

ХБП 4-5 стадии [81]; диарея может сочетаться с диссомнией и неврологическими нарушениями [85].

Учитывая вышесказанное, можно сделать вывод, что по мере прогрессирования ХБП наблюдается появление и усиление симптомов кишечной диспепсии. В настоящее время в литературе корреляционные связи между конкретными изменениями в составе КМ и развитием тех или иных симптомов кишечной диспепсии при ХБП не описаны и поэтому представляют научный интерес. Связь дисбиоза и ХБП известна как патологическая ось «кишечник-почки» и будет описана в следующем разделе.

### **1.3 Состояние кишечной микробиоты у пациентов с хронической болезнью почек**

#### **1.3.1 Патологическая ось «кишечник-почки»**

Как известно, при ХБП увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний, СД, ожирения, системных инфекций, злокачественных новообразований, а также ухудшается работа иммунной системы [86]. Исходя из концепции оси «кишечник – почки», заболевания почек могут сопровождаться дисбиозом кишечника, который, в свою очередь, способствует прогрессированию ХБП.

Данная взаимосвязь является двунаправленной. У пациентов с ХБП в крови повышается уровень мочевины, в связи с чем она начинает в повышенных количествах поступать (пропотевать) в просвет толстой кишки. Под действием уреазы, вырабатываемой бактериями КМ, происходит гидролиз мочевины и образуется аммиак, который при взаимодействии с водой образует гидроксид аммония. Вследствие этого повышается рН кишечного содержимого, что нарушает КМ и ее функции, повреждает целостность эпителиального барьера с увеличением кишечной проницаемости для микробных молекул, инициирующих системное воспаление. Дальнейшее нарушение КМ ведет к снижению количества бактерий, продуцирующих КЦЖК, что параллельно с действием гидроксида

аммония, повышает проницаемость кишечной стенки. В результате развивается синдром повышенной эпителиальной проницаемости кишечной стенки, который в зарубежной литературе описывается термином «leaky gut», дословно «синдром дырявой кишки» [87,88]. Образующиеся в результате жизнедеятельности нарушенной КМ уремические токсины (ТМАО, крезол, п-крезил сульфат, индоксил сульфат и др.) легче всасываются и проникают в кровеносное русло, напрямую угнетая функцию нефронов [21,89].

Образующиеся при участии КМ уремические и некоторые другие токсины угнетают моторику кишечника и нарушают процессы пищеварения, что усиливает функциональные нарушения ЖКТ и симптомы кишечной диспепсии. Данные изменения создают дополнительные условия для прогрессирования дисбиоза кишечника. Повышенное проникновение продуктов жизнедеятельности КМ в кровоток может активировать системные воспалительные процессы, что усугубляет повреждение почечной ткани, формируется патологический замкнутый круг «кишечник-почки» (Рисунок 1) [90].

У пациентов с ХБП так же возможно явление транслокации микроорганизмов из кишечника, или атопобиоз (появление микробов в местах, не характерных для обычного местонахождения). При исследовании образцов крови пациентов с ХБП, получающих ГД, почти у 21% обнаруживалась ДНК бактерий: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* и *Staphylococcus haemolyticus* [21]. В других исследованиях у пациентов на терминальной стадии почечной недостаточности без ГД были обнаружены в крови ДНК следующих типов бактерий: *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. Среди них доминирующими на уровне рода являлись: *Escherichia*, *Shigella*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides* и *Ruminococcus* [91,92]. Явление транслокации при ХБП может усиливать процессы системного воспаления, а значит, в конечном счете, угнетать почечную функцию, повышая сердечно-сосудистый риск.

Таким образом, при ХБП симптомы функциональных нарушений ЖКТ тесно связаны с почечной функцией. Можно высказать предположение, что

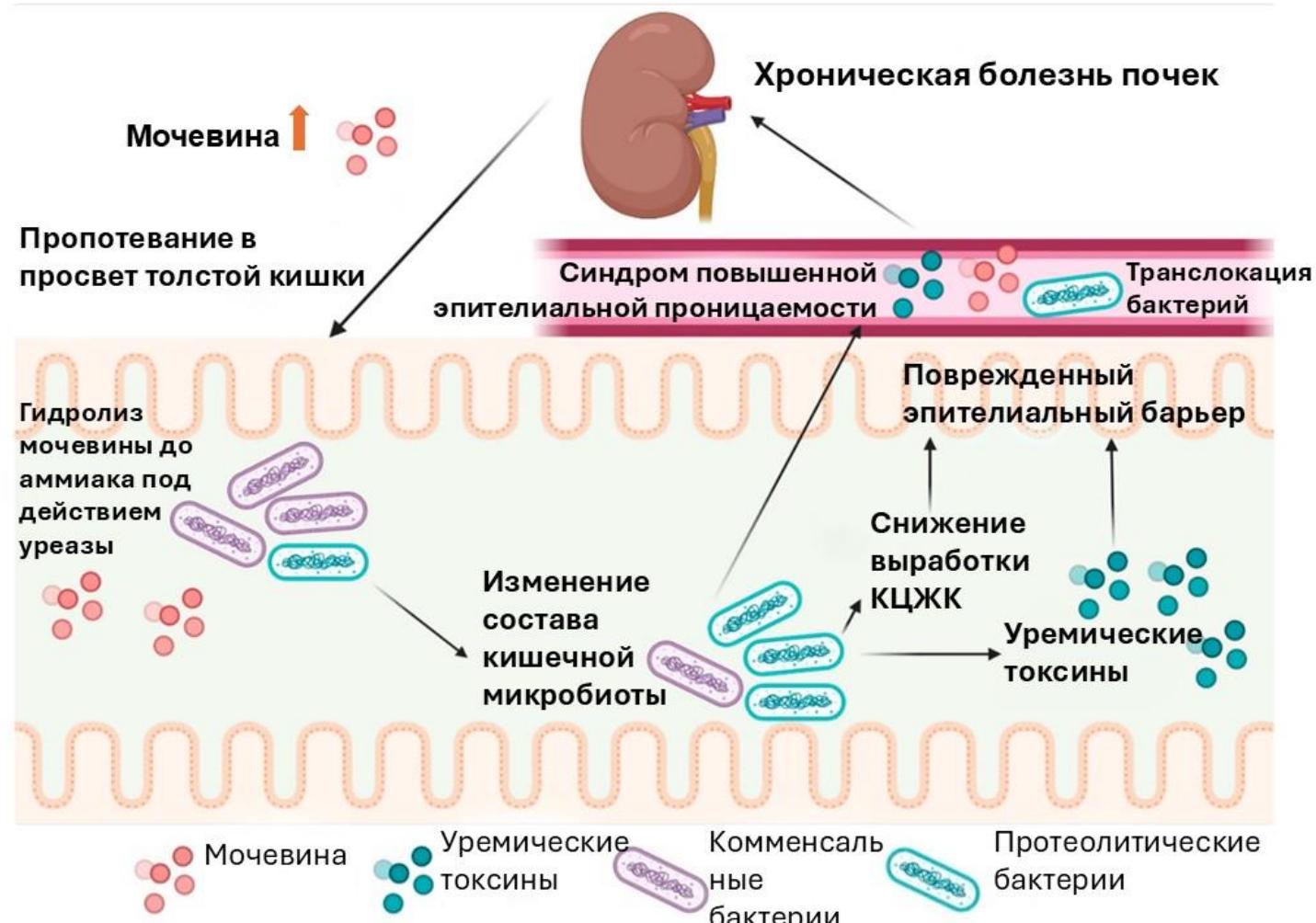


Рисунок 1 – Патологическая ось «кишечник-почки» при ХБП (адаптировано из Bartochowski P и соавт., 2022).  
[93]

нарушенная КМ имеет характерные изменения при ХБП, которые требуют изучения в дальнейших исследованиях. Полученные результаты можно будет использовать для уточнения причин дисбиоза кишечника у данной категории пациентов, а коррекцию нарушенной КМ можно будет рассматривать в качестве одной из терапевтических задач при ведении пациентов с ХБП.

### **1.3.2 Уремические токсины, синтезируемые кишечной микробиотой**

Как было сказано в предыдущем разделе, значимая роль в развитии уремического синдрома при ХБП отводится уремическим токсинам, которые образуются в кишечнике при участии КМ и в условиях повышенной проницаемости кишечной стенки поступают в кровоток, оказывая системные негативные эффекты.

В целом, по предложению Европейской рабочей группы по изучению уремических токсинов (European Uremic Toxin Work Group, EUTox) было предложено разделить данные токсины на три категории, в соответствии с их физико-химическими свойствами:

- 1) водорастворимые низкомолекулярные вещества, не связанные с белками, массой до <0,5 кДа (46%);
- 2) водорастворимые среднемолекулярные вещества, не связанные с белками, массой до 0,5-60 кДа (28%);
- 3) вещества, связывающиеся с белками крови (24%) [94].

Обращает на себя внимание, что основные уремические токсины, образующиеся при участии КМ – п-крезилсульфат, индоксилсульфат и ТМАО [95,96] – хорошо связываются с белками при попадании в кровоток, что обеспечивает их длительную циркуляцию. Индоксилсульфат и п-крезилсульфат имеют особо высокую степень связывания с белками, которая может превышать 95%, что препятствует их удалению при ГД и накоплению в кровотоке. По мере ухудшения почечной функции все больше мочевины пропотевает в просвет кишечника и, соответственно, КМ нарушается в сторону увеличения количества

бактерий, использующих мочевину в качестве субстрата, образование уремических токсинов в просвете кишки увеличивается [97].

Уремические токсины п-крезилсульфат и индоксилсульфат образуются нарушенной КМ бактериями семейств *Clostridiaceae* и *Enterobacteriaceae* в результате метаболизирования тирозина/фенилаланина и триптофана соответственно [21].

Под действием индоксил сульфата наблюдается активация фактора NF-кВ в проксимальных канальцах почек, что тормозит пролиферацию тубулоцитов в ответ на действие повреждающего фактора и стимулирует клеточное старение (англ. *cellular senescence* – повреждение ДНК и утрата компенсаторных механизмов на клеточном уровне). Также индоксил сульфат активирует трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ), ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и приводит к дефициту фактора Klotho, что в совокупности ускоряет фиброз почечной паренхимы [21]. Показана связь индоксил сульфата и с иммунной системой, а именно, с гиперактивацией иммунного ответа, что может усиливать системное воспаление [98].

П-крезил сульфат, как и индоксил сульфат, активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, стимулируя фибротические процессы в почечной ткани [99]. Касательно влияния на иммунную систему, при ХБП наблюдается корреляция между уровнем п-крезилсульфата и сокращением популяции В-лимфоцитов и лимфоцитов Th1, что приводит к снижению продукции интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) [98], при этом уровни фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) повышаются [99].

Помимо этого, п-крезил сульфат ингибирует эффлюксные транспортеры (мембранные белки, выводящие вредные соединения: токсины, метаболиты и др. – из клетки наружу), в том числе белок множественной лекарственной устойчивости 4 (MRP4) и белок резистентности рака молочной железы (BCRP). Данные белки присутствуют в клетках проксимальных канальцев почек, а их ингибирование приводит к внутриклеточному накоплению токсинов, включая сам п-крезилсульфат, что создаёт петлю положительной обратной связи [91].

Также п-крезилсульфат вызывает повреждение эндотелия сосудов, замедляет его восстановление и усиливает старение зрелых эндотелиоцитов, ускоряя прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании Wu P.H. и соавт. (2021) на примере 333 пациентов, находящихся на ГД, было показано, что повышенные уровни индоксилсульфата и п-крезилсульфата ассоциируются с увеличением риска развития острого коронарного синдрома [100].

ТМАО образуется при участии нарушенной КМ из таких компонентов пищи, как холин, L-карнитин, бетаин мясных и молочных продуктов, рыбы и яиц. ТМАО практически не удаляется при ГД. В литературе есть данные о связи уровня ТМАО в крови с усилением системного воспаления, утяжелением сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью у пациентов на 3-5 стадии ХБП (в т.ч. у получающих ГД) [21]. ТМАО также способствует прогрессированию почечного фиброза, увеличивая экспрессию профибротических факторов [92]. Концентрация ТМАО в сыворотке крови положительно коррелирует с уровнями С-реактивного белка и повышением уровня ИЛ-6 и РАI-1 в жидкости из брюшной полости при перitoneальном диализе [101–103].

Многие авторы отмечают существенное значение уремических токсинов при прогрессировании таких ассоциированных с ХБП состояний, как кальцификация сосудов, атеросклероз, анемия, резистентность к инсулину и поражение костной ткани. Продолжается детальное изучение влияния уремических токсинов на иммунитет. В связи с участием КМ в синтезе уремических токсинов дисбиоз кишечника при ХБП признается некоторыми авторами в качестве дополнительного фактора сердечно-сосудистого риска [21,104].

Исходя из приведенных выше данных, оценка особенностей нарушений КМ при ХБП может представлять научный интерес в плане снижения продукции уремических токсинов в кишечнике, что должно способствовать замедлению прогрессирования уремического синдрома при ХБП, особенно на додиализных стадиях. Имеются данные, что на фоне назначения пробиотиков пациентам с ХБП снижаются уровни уремических токсинов индоксил сульфата, п-крезил сульфата,

ТМАО, индоксил глюкуронида) в крови [102,105–109]. Таким образом, пробиотики могут рассматриваться в качестве средств дополнительной терапии пациентов со сниженной почечной функцией, а КМ – как терапевтическая мишень для коррекции дисбиоза при ХБП.

### **1.3.3 Особенности кишечной микробиоты у пациентов с хронической болезнью почек**

Хотя к сегодняшнему дню нарушение КМ при снижении почечной функции доказано, данные о том, как именно меняется микробиота, а именно, её количественный состав и взаимоотношение тех или иных микробов, остаются довольно противоречивыми. Основная часть исследований нарушений КМ при ХБП была проведена у пациентов на 5 стадии заболевания, в то время как исследований КМ у пациентов на додиализных стадиях представлено значительно меньше. При этом в ряде исследований, проведенных с использованием метода ПЦР, совпадают данные о количественных изменениях микробиоты с данными 16S рРНК секвенирования [63,110–112]. Авторы исследований методом рибосомального секвенирования чаще всего сообщают о снижении количества бактерий из семейств *Bifidobacteriaceae*, *Lactobacillaceae*, *Alcaligenaceae* и *Prevotellaceae* у пациентов на 5 стадии ХБП [6,7,113]. Количество микробов семейств *Micrococcaceae*, *Clostridiaceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Streptococcaceae* и семейств отдела *Proteobacteria* (за исключением *Alcaligenaceae*) повышается у больных на 4-5 стадиях ХБП [4–6,8,9,114]. Что касается семейств *Lachnospiraceae*, *Enterobacteriaceae* и *Verrucomicrobiaceae*, авторы демонстрируют противоположные результаты исследований методом рибосомального секвенирования. В отношении представителей других семейств сравнение полученных результатов не представляется возможным из-за малого количества проведенных исследований [4,6,8,13].

Следует также отметить, что в двух исследованиях у больных на додиализных стадиях ХБП не было выявлено количественных различий в составе

КМ по сравнению со здоровыми добровольцами. Barros A.F. и соавт. (2015) предполагают, что отсутствие различий было вызвано малочисленной выборкой (23 чел.) [115]. В исследовании Gryp T. и соавт. (2021) такой результат связывают с ограничением метода секвенирования гена 16S рРНК и маленькой выборкой 111 человек [116].

Ren Z. и соавт. (2020) изучили состав КМ на различных стадиях ХБП и установили, что количество бактерий типа *Tenericutes* и класса *Mollicutes* было повышенено на 1-2 стадиях ХБП, повышение *Parasutterella spp.* наблюдалось на 3-4 стадиях ХБП, рост численности *Akkermansia spp.*, *Blautia spp.* и типа *Verrucomicrobia* был отмечен на 5-й стадии ХБП [117].

Wang H. и соавт. (2023) в своих исследованиях наблюдали у пациентов с ХБП снижение количества бактерий, вырабатывающих КЦЖК, включая представителей семейств *Ruminococcaceae*, *Eubacteriaceae*, *Oscillospiraceae*, *Lachnospiraceae*, *Clostridiaceae*, *Oscillospiraceae*, *Veillonellaceae*, *Rikenellaceae*, *Bifidobacteriaceae* и *Lactobacillaceae* [118].

Повышение количества бактерий семейств *Corynebacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* и *Enterobacteriaceae* у пациентов с ХБП, стимулирует выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1, MCP-1 и ФНО- $\alpha$ ), воспаление ткани почек и фиброз, в следствие чего прогрессирует ХБП [68].

Подробные результаты исследований методом рибосомального секвенирования кала, посвященных изучению состава КМ при ХБП, приведены в Приложении Б.

Как показано выше, нарушение состава КМ может дать важную информацию по прогнозированию прогрессирования ХБП. Поэтому внедрение в практику исследований КМ при ХБП, таких как ГХМС, может иметь важное значение в повседневной клинической практике. По мнению Корре L. и соавт. (2018), коррекция нарушенной КМ может способствовать замедлению прогрессирования ХБП [119], то есть пролонгации додиализного периода.

Тем не менее, в действующей версии отечественных и зарубежных клинических рекомендациях по ХБП вопросы коррекции КМ не отражены, в

отечественной литературе представлено ограниченное число публикаций по данной проблематике.

### **1.3.4 Особенности кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без хронической болезни почек**

Поскольку основной причиной развития ХБП является СД, представляется важным изучить, как меняется КМ у пациентов с СД и сохранной функцией почек (СКФ $>90$  мл/мин/1,73м $^2$ ), чтобы дифференцировать изменения в КМ, возникающие из-за СД, и нарушения, возникающие уже на этапе ХБП со сниженной почечной функцией.

По имеющимся литературным данным, у пациентов с СД 2 типа соотношение бактериальных типов смещается в пользу *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*, со снижением численности *Firmicutes* и *Bifidobacterium*, что может быть связано с механизмами, возникающими на фоне СД 2 типа [120]. Другими авторами сообщалось о снижении при СД 2 типа численности типа *Firmicutes*, *Oribacterium spp.* и *Paenibacillus spp.* [121].

В исследовании Yang H-T. и соавт. (2021) с участием 44 пациентов с СД 2 типа, получающих гипогликемическую терапию, было показано увеличение в КМ численности *Faecalibacterium spp.*, *Prevotella spp.* и *Roseburia spp.*, а также снижение численности *Shigella spp.* и *Bifidobacterium spp.* относительно контрольной группы здоровых добровольцев. Было установлено, что количество *Veillonella spp.* и неклассифицированных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* отрицательно коррелирует с уровнем глюкозы в крови, а количество *Phascolarctobacterium spp.*, *Prevotella spp.* статистически значимо положительно коррелирует с уровнем глюкозы в крови натощак. Также сообщалось, что снижение микробных маркеров *Shigella spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Actinomyces spp.* и увеличение маркеров *Parabacteroides spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Roseburia spp.*, *Alistipes spp.*, *Dialister spp.*, *Butyricimonas spp.*, *Gemmiger spp.* демонстрировали высокую ценность (area under

the curve – AUC 0,84) в плане диагностики СД 2 типа, сопоставимую с диагностической ценностью уровня глюкозы в крови натощак: диагноз СД 2 типа был правильно выставлен на основании анализа уровня данных бактерий в КМ (полученного методом 16S рРНК секвенирования) в 84,1% случаев [122]. В работе Tao S. и соавт. (2019) сообщалось о нарастании в КМ количества бактерий родов *Escherichia*, *Shigella* и *Prevotella* у пациентов с диабетической нефропатией, в отличие от пациентов с СД без нефропатии (AUC 0,86) [123].

Особый интерес представляют данные исследований с участием пациентов с преддиабетом, не получавших лечение, что позволяет исключить влияние противодиабетической терапии на состав КМ. В работе Gravdal K. и соавт. (2023) у 18 пациентов с преддиабетом численность бактерий, производящих КЦЖК, а именно, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium rectale* и *Eubacterium biforme* оказалась меньше, чем у здоровых [124].

В другом исследовании с участием 46 пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа, ранее не получавших лечения, было установлено, что у данных пациентов 51 из 118 видов бактерий КМ, имеющих количественные отличия от группы здоровых добровольцев, были продуцентами КЦЖК (бутират). Среди бактерий, которых по количеству было достоверно меньше в КМ пациентов с СД 2 типа, были представители *Faecalibacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Alistipes spp.*, *Pseudoflavonifractor spp.* и *Oscillibacter spp.* [125].

В систематическом обзоре результатов 18 исследований КМ методом секвенирования 16S рРНК с общим числом участников n=5489 было показано снижение микробного разнообразия в КМ пациентов с преддиабетом и с впервые выявленном СД 2 типа по сравнению со здоровыми добровольцами. Различия в составе КМ между группами с заболеваниями и здоровыми добровольцами были неоднозначными. В 4 из 18 исследований при впервые выявленном СД 2 типа обнаружено увеличение численности бактерий – представителей типа *Firmicutes* и уменьшение численности бактерий – представителей отдела *Bacteroidetes*. На уровне рода/вида по крайней мере в 2 исследованиях было установлено снижение в КМ численности *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.*, *Dialister spp.*,

*Flavonifractor spp.*, *Alistipes spp.*, *Haemophilus spp.*, *Akkermansia muciniphila* и увеличение численности *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia spp.*, *Veillonella spp.* и *Collinsella spp.* В 4 исследованиях также было обнаружено, что уровень бактерий *Lactobacillus spp.* у пациентов с преддиабетом и впервые выявленным СД 2 типа положительно коррелируют с уровнем глюкозы в крови натощак и уровнем HbA1c [126]. Обобщенные данные об изменениях состава КМ при СД 2 типа представлены в Таблице 5.

### 1.3.5 Влияние лекарственных препаратов, применяемых при сахарном диабете и ХБП, на состав кишечной микробиоты

Известно, что гипогликемические препараты, применяемые при СД 2 типа, оказывают влияние на КМ, однако исследования, посвященные этому вопросу, немногочисленны. Так же представлено мало работ по изучению нарушений КМ под влиянием ингибиторов АПФ, сартанов, статинов, ацетилсалициловой кислоты. Результаты доступных в литературе исследований обобщены в Таблице 6. Следует отметить, что при СД 2 типа и ХБП используются комбинации сразу нескольких препаратов, что затрудняет изучение влияния отдельных лекарственных средств на состав КМ [127,128].

По данным литературы сообщается о двунаправленном взаимодействии между КМ и противодиабетическими препаратами – с одной стороны на фоне терапии изменяется состав КМ, а с другой стороны, микробиота может влиять на эффективность и безопасность препаратов. Необходимы дальнейшие исследования, так как воздействие на КМ может способствовать повышению эффективности и безопасности лекарственных препаратов и, таким образом, обеспечить персонализированный подход к ведению пациентов с СД 2 типа [138,149].

Sun L. и соавт. (2018) оценили состав КМ у 30 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, которым был назначен метформин в дозе 1000 мг/сут, через 3 дня от начала лечения. У пациентов наблюдалась более низкая

Таблица 5 – Особенности КМ пациентов с СД 2 типа в сравнении со здоровыми добровольцами

Номенклатура бактерий	Особенности изменений	Источник
Тип: <i>Proteobacteria</i>	↑	[120]
Тип: <i>Firmicutes</i>	↓	[121]
Роды: <i>Oribacterium, Paenibacillus</i>		
Роды: <i>Faecalibacterium, Prevotella, Roseburia</i>	↑	[122]
Роды: <i>Shigella, Bifidobacterium</i>	↓	[122]
Род: <i>Roseburia</i> Виды: <i>F. Prausnitzii, A. Rectalis (Eubacterium rectale), H. biformis (Eubacterium biforme)</i>	↓	[124,129]
Роды: <i>Faecalibacterium, Clostridium spp., Alistipes spp., Pseudoflavonifractor spp., Oscillibacter spp.</i>	↓	[125, 130]
Роды: <i>Roseburia, Dialister, Flavonifractor, Alistipes, Haemophilus</i> Виды: <i>Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila</i>	↓	[126]
Роды: <i>Lactobacillus, Streptococcus, Escherichia, Veillonella, Collinsella</i>	↑	[126]

Таблица 6 – Влияние гипогликемических и некоторых других препаратов на состав КМ

Лекарственные препараты	Влияние на КМ (снижение ↓ или увеличение ↑ содержания тех или иных бактерий)	Источник
Метформин	Вид: <i>B. Fragilis</i> ↓	[131]
	Порядок: <i>Enterobacteriales</i> ↑	[132]
	Вид: <i>Akkermansia muciniphila</i> ↑	
	<i>Akkermansia muciniphila</i> ↑	[133], [134]
	Роды: <i>Flavonifractor</i> ↑, <i>Clostridium XIVa</i> ↑, <i>Escherichia</i> ↑, <i>Shigella</i> ↑, <i>Fusobacterium</i> ↑, <i>Lachnospiraceae</i> ↑, <i>Clostridium XVIII</i> и <i>IV</i> ↑, <i>Blautia spp.</i> ↑, <i>Anaerostipes</i> ↑ <i>Bacteroides</i> ↓, <i>Parabacteroides</i> ↓, <i>Alistipes</i> ↓, <i>Oscillibacter</i> ↓, Семейство: <i>Ruminococcaceae</i> ↓	[135]
	Роды: <i>Intestinibacter</i> ↓, <i>Clostridium</i> ↓, <i>Romboutsia</i> ↓ <i>Escherichia</i> ↑	[136]
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (глифлозины)	Типы: <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> ↑ Роды: <i>Oscillospira</i> ↑ Виды: <i>Akkermansia muciniphila</i> ↑	[137]
	Роды: <i>Olsenella</i> ↑, <i>Alistipes</i> ↑, <i>Alloprevotella</i> ↑ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Helicobacter</i> ↓, <i>Mucispirillum</i> ↓	[138], [139]
Акарбоза	Роды: <i>Lactobacillus</i> ↑, <i>Bifidobacterium</i> ↑ <i>Bacteroides</i> ↓, <i>Alistipes</i> ↓, <i>Clostridium</i> ↓	[140]
	Роды: <i>Lactobacillus</i> ↑, <i>Faecalibacterium</i> ↑, <i>Dialister</i> ↑ <i>Butyricicoccus</i> ↓, <i>Phascolarctobacterium</i> ↓, <i>Ruminococcus</i> ↓	[141]

Лекарственные препараты	Влияние на КМ (снижение ↓ или увеличение ↑ содержания тех или иных бактерий)	Источник
	<p>Роды: <i>Lactobacillus</i> ↑, <i>Bifidobacterium</i> ↑</p> <p>Роды: <i>Actinobacteria</i> ↑, <i>Bacteroidetes</i> ↑  <i>Bifidobacterium</i> ↑, <i>Eubacterium</i> ↑, <i>Megasphaera</i> ↑, <i>Lactobacillus</i> ↑  <i>Bacteroides</i> ↓, <i>Blautia</i> ↓, <i>Prevotella</i> ↓, <i>Clostridium</i> ↓,  <i>Phascolarctobacterium</i> ↓, <i>Lachnoclostridium</i> ↓</p>	[142] [143]
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1	<p>Роды: <i>Fusobacteria</i> ↓, <i>Verrucomicrobia</i> ↑, <i>Actinobacteria</i> ↑  <i>Acinetobacter</i> ↓, <i>Oscillospira</i> ↓, <i>Acidaminococcus</i> ↓, <i>Succinatimonas</i> ↓,  <i>Megamonas</i> ↓, <i>Alistipes</i> ↓, <i>Fusobacterium</i> ↓, <i>Megasphaera</i> ↓.  Семейство: <i>Muribaculaceae</i> ↓</p> <p>Роды: <i>Collinsella</i> ↑, <i>Akkermansia</i> ↑, <i>Clostridium</i> ↑</p>	[144]
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины)	<p>Роды: <i>Bifidobacterium</i> ↑, <i>Paraprevotella</i> ↓, <i>Fusobacterium</i> ↓,  <i>Parabacteroides</i> ↓, <i>Bacteroides</i> ↓</p>	[145]
Ингибиторы АПФ и сартаны	<p>Роды: <i>Odoribacter</i> ↑, <i>Clostridium</i> ↑, <i>Staphylococcus</i> ↓, <i>Enterobacter</i> ↓,  <i>Klebsiella</i> ↓</p>	[146]
Статины	<p>Род: <i>Oscillospira</i> ↑</p> <p>Виды: <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ↑, <i>Akkermansia muciniphila</i> ↑</p>	[147]
Ацетилсалициловая кислота	<p>Роды: <i>Akkermansia</i> ↑, <i>Prevotella</i> ↑,</p> <p>Семейство <i>Ruminococcaceae</i> ↑</p>	[148]

численность *B.fragilis* и снижение биоразнообразия КМ [131]. По результатам систематического обзора 64 исследований, при СД 2 типа при лечении метформином в КМ наблюдалось увеличение количества порядка *Enterobacteriales* и вида *Akkermansia muciniphila* [132].

Cuesta-Zuluaga J. и соавт. (2017) по результатам ретроспективного исследования установили, что пациенты с СД 2 типа, принимавшие метформин, имели в КМ более высокую относительную численность *Akkermansia muciniphila* и нескольких видов бактерий, производящих КЦЖК, по сравнению с группой контроля [133].

В работе Wu H. и соавт. (2017) приводятся данные о том, что у пациентов, получавших метформин в течение 4 месяцев, также отмечалось увеличение количества *A. muciniphila* в кишечнике [134]. В рандомизированном клиническом исследовании Tong и X. соавт. (2018) с участием 100 пациентов с СД 2 типа было показано, что после 12 недель регулярного приема метформина в КМ увеличивалась численность *Flavonifractor spp.*, *Escherichia spp.*, *Shigella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Lachnospiraceae spp.*, *Blautia spp.* и *Anaerostipes spp.*, в то время как численность *Bacteroides spp.*, *Parabacteroides spp.*, *Alistipes spp.*, *Oscillibacter spp.* и *Ruminococcaceae spp.* снижалась [135].

Интерес представляют результаты исследования, в котором приняли участие 20 здоровых добровольцев, которым назначался метформин в отсутствии клинических показаний. Образец кала брали до начала приема препарата и на 4-й день терапии, анализ состава КМ проводили методом секвенирования 16S рРНК. Было установлено, что препарат способствовал уменьшению относительной численности *Intestinibacter spp.*, *Clostridium spp.* и *Romboutsia spp.*, в то время как численность *Escherichia spp.* имела тенденцию к увеличению [136].

Сообщается, что на фоне приема ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) дапаглифлозина в КМ увеличивается соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes*, а также количество бактерий *Oscillospira spp.* и *Akkermansia muciniphila* [137]. Имеются данные об увеличении в КМ количества *Olsenella spp.*, *Alistipes spp.*, *Alloprevotella spp.* и *Lactobacillus spp.*, а также о

снижении численности *Helicobacter spp.* и *Mucispirillum spp.* при приеме препаратов данной группы [138,139]. Между тем, в рандомизированном клиническом исследовании, проведенном van Bommel E.J.M. и соавт. (2020) с участием 44 пациентов с СД 2 типа, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут, было показано, что после 12 недель от приема препарата состав КМ никак не изменился [150].

Акарбоза может способствовать увеличению численности *Bifidobacterium longum* [151]. В рандомизированных исследованиях с участием 51 пациента с СД 2 типа была проведена оценка состава КМ после трехмесячного лечения акарбозой. Результаты показали, что, по сравнению с составом КМ до назначения препарата, было увеличено количество *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* и уменьшена численность *Bacteroides spp.*, *Alistipes spp.* и *Clostridium spp.* [140]. По результатам исследования Zhang X. и соавт. (2017), на фоне акарбозы у пациентов с преддиабетом в КМ количество *Butyricicoccus spp.*, *Phascolarctobacterium spp.* и *Ruminococcus spp.* снижается, в то время как количество *Lactobacillus spp.*, *Faecalibacterium spp.* и *Dialister spp.* увеличивается [141]. Исследование Zhang F. и соавт. (2019 г.) также показало, что акарбоза способствует увеличению в КМ количества *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* [142]. Похожие результаты получены в исследовании Takewaki F. и соавт. (2021) с участием 18 пациентов с СД 2 типа, получавших акарбозу (150 или 300 мг/день) в течение четырех недель. По сравнению с исходным составом КМ на уровне типа численность *Actinobacteria spp.* увеличивалась, так же возросла численность *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Megasphaera spp.* и *Lactobacillus spp.* после лечения. Наблюдалось количественное снижение *Bacteroidetes spp.*, *Phascolarctobacterium spp.* и *Lachnospiraceae spp.* [143].

Показано, что агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 оказывают влияние на состав КМ, увеличивая соотношение *Bacteroidetes* к *Firmicutes* [152–154]. После применения лираглуттида (1,2 мг/день) в течение четырех месяцев у 40 пациентов с СД 2 типа численность *Fusobacteria* на уровне типа снижалась, а количество *Verrucomicrobia spp.* и *Actinobacteria spp.*

увеличилось. Параллельно снижалось число представителей девяти родов, в том числе *Acinetobacter spp.*, *Oscillospira spp.*, *Acidaminococcus spp.*, *Succinatimonas spp.*, группа бактерий S24\_7 семейства *Muribaculaceae*, *Megamonas spp.*, *Alistipes spp.*, *Fusobacterium spp.* и *Megasphaera spp.*, и увеличилось количество бактерий трех родов: *Collinsella spp.*, *Akkermansia spp.* и *Clostridium spp.* [144].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины) являются еще одной группой гипогликемических лекарственных средств, способных оказывать влияние на состав КМ. Установлено, что на фоне приема вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза/сут в течение 6 месяцев в КМ по сравнению с исходным уровнем увеличивается численность *Bifidobacterium spp.*, а количество *Paraprevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Parabacteroides spp.* и *Bacteroides spp.* снижается [145].

Следует отметить недостаточное количество данных о влиянии производных сульфонилмочевины на состав КМ. В литературе представлено одно исследование, в котором по результатам 12 недель лечения гликлазидом нарушения КМ установлены не были [150].

Данные о влиянии иных групп препаратов, часто назначаемых пациентам при ХБП, на КМ также остаются немногочисленными. Сообщается, что на фоне ингибиторов АПФ и сартанов может увеличиваться количество *Odoribacter spp.* и *Clostridium spp.*, тогда как число *Staphylococcus spp.*, *Enterobacter spp.* и *Klebsiella spp.* имеет тенденцию к снижению; при этом микробное разнообразие не изменяется [146]. На фоне аторвастатина некоторыми авторами было отмечено увеличение относительного количества микроорганизмов, обладающих противовоспалительным потенциалом: *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, *Oscillospira spp.* [147]. В другой работе прием ацетилсалициловой кислоты в течение 6 недель приводил к относительному увеличению количества *Akkermansia spp.*, *Prevotella spp.* и *Ruminococcaceae spp.* [148].

По результатам анализа приведенных данных можно сделать вывод, что препараты, рекомендованные к применению у пациентов с СД 2 типа и ХБП, способны нарушать КМ, при этом крайне сложно рассматривать особенности их воздействия на КМ в отрыве от основного заболевания, поскольку при СД и

особенно при ХБП описаны механизмы нарушения биоты под влиянием данных заболеваний.

В целом, по результатам анализа литературы можно сделать заключение о том, что имеется ограниченное количество исследований, посвященных состоянию КМ при ХБП, хотя есть все основания полагать, что по отклонениям в составе КМ можно прогнозировать характер прогрессирования заболевания у пациентов на додиализных стадиях. Параллельно с этим, представляет интерес изучение проявлений дисбиоза кишечника при ХБП, что позволит расширить понимание причин кишечной диспепсии и разработать подходы к устраниению симптомов у данной категории пациентов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материалы исследования

#### 2.1.1 Отбор участников и формирование групп

Диссертационное исследование проведено на кафедре общей врачебной практики РУДН. Исследование получило положительное заключение Комитета по этике медицинского института РУДН (протокол № 29 от 20 мая 2021 г.). Отбор участников исследования проводился на базах: ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко», ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», ГБУЗ «Поликлиника «Кузнечики» ДЗМ». Набор участников в исследование проводился в период с 01.08.2021 г. по 30.07.2024 г. Основная часть представленного исследования выполнена в рамках научно-исследовательской работы №033802-0-000 «Изучение кишечной микрофлоры и методов ее коррекции у пациентов с заболеваниями почек и мочевыводящих путей» в 2021-2023 гг.

Работа представляет собой обсервационное аналитическое исследование типа «случай-контроль». Всего в исследование было отобрано 69 пациентов, соответствующих критериям включения, а также 26 здоровых добровольцев (Таблица 7). Пациенты с декомпенсацией СД 2 типа в плановом порядке были госпитализированы в эндокринологические отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко» и ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ» с целью дообследования, коррекции сахароснижающей терапии, диагностики и лечения осложнений. Часть пациентов была отобрана автором на амбулаторном приеме в ГБУЗ «Поликлиника «Кузнечики» ДЗМ». Диагноз СД 2 типа и ХБП был выставлен в соответствии с действовавшими клиническими рекомендациями Минздрава России, на момент исследования пациенты состояли по поводу этих заболеваний на диспансерном наблюдении. [155].

Пациенты были разделены на следующие группы: группа **1** – пациенты с СД 2 типа и ХБП 3-4 стадии (32 чел.), из них подгруппа **1а** – без ХП или с ХП в стадии длительной ремиссии (23 чел.); подгруппа **1б** – с ХП в стадии обострения,

после антимикробной терапии (9 чел), группа **2** – пациенты с СД 2 типа и ХБП 2 стадии (23 чел); группа **3** – пациенты с СД 2 типа без ХБП (СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, без подтвержденного диагноза ХБП, 14 чел.) (Рисунок 2).

Таблица 7 – Критерии включения и исключения из исследования

Критерии включения	Критерии исключения
<p>1.Возраст 18 лет и старше.</p> <p>2.Отсутствие беременности.</p> <p>3.Наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.</p> <p>4.Подтвержденный диагноз ХБП 2-4 стадии на фоне СД 2 типа или СД 2 типа без ХБП (СКФ <math>\geq 90</math> мл/мин/1,73м<sup>2</sup>).</p> <p>5.Наличие информированного добровольного согласия.</p>	<p>1.Возраст младше 18 лет.</p> <p>2.Наличие беременности.</p> <p>3.Отсутствие информированного добровольного согласия.</p> <p>4.Заболевания кишечника: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), синдром избыточного бактериального роста (СИБР), синдром раздраженной кишечника; хирургическое лечение заболеваний кишечника в анамнезе.</p> <p>5.Прием любых препаратов, влияющих на функцию органов ЖКТ, пробиотиков в течение предшествующих исследованию 4 недель.</p> <p>6.Прием антимикробных препаратов в течение предшествующих исследованию 4 недель. (исключение группа 1б – обострение ХП на момент госпитализации).</p>

В группу **4** (здоровые добровольцы) включались лица 22-72 лет, у которых, по данным электронных медицинских карт (ЭМК) и с их слов, отсутствовали беременность, СД, ХБП, любые заболевания органов пищеварения и имеющие суммарный балл 15-30 по шкале гастроэнтерологического опросника качества жизни (GSRS).

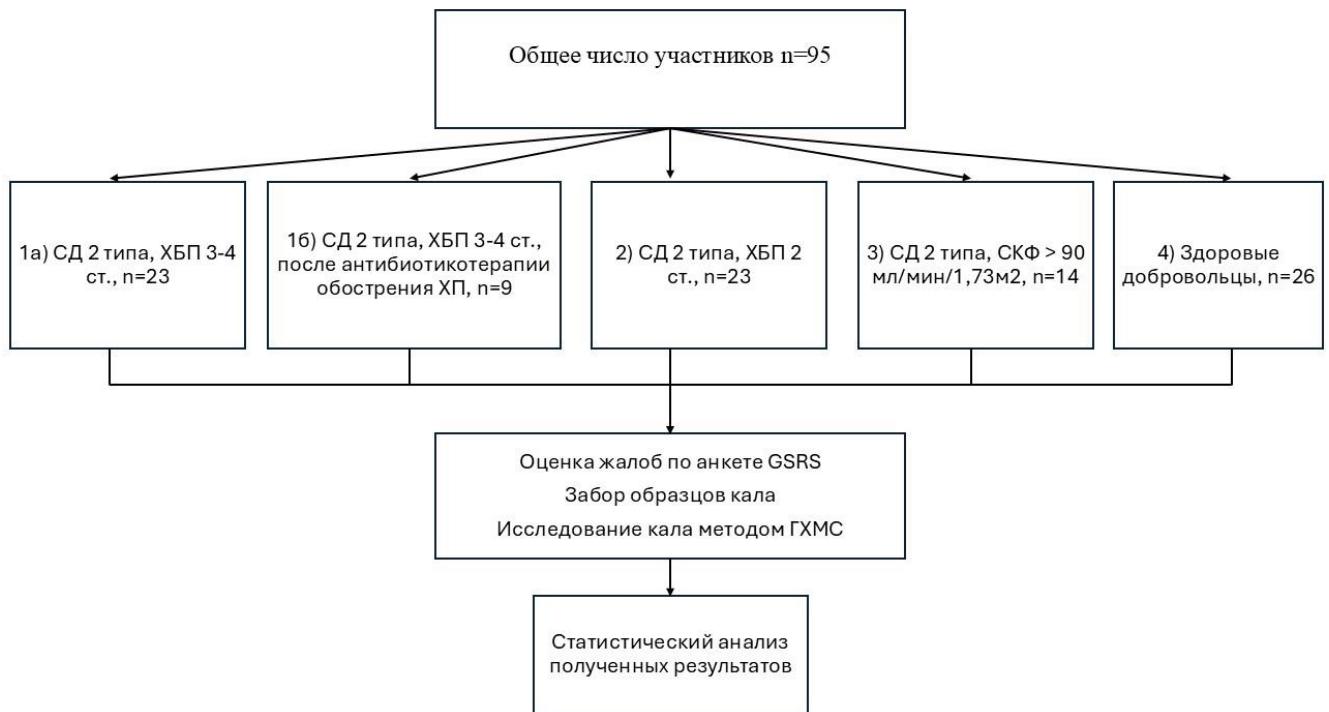


Рисунок 2 – Дизайн исследования

В группе 1б в стационарных условиях проводилась эмпирическая антимикробная терапия в связи с обострением ХП в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России (Таблица 8) [156]. Забор кала проводили в последний день курса антимикробной терапии.

ЭМК пациентов были изучены ретроспективно, анкету заполняли в день сдачи анализа кала.

Таблица 8 – Схемы антимикробной терапии обострения ХП, применяющиеся в подгруппе 1б участников исследования

Препараты (группа)	Схема терапии	n (%)
Ципрофлоксацин (фторхинолоны)	500 мг 2 раза в сутки 10 дней	3 (33,3%)
Цефтриаксон (цефалоспорины)	1000 мг 1 раз в сутки 10 дней	6 (66,7%)

### **2.1.2 Забор кала для газовой хроматографии-масс-спектрометрии**

Каждому участнику исследования выдавалась устная и письменная инструкция по сбору кала и по последующей передаче образцов на ГХМС, в соответствии с требованиями, прописанными в стандарте методики [27]. В частности, было рекомендовано совершить мочеиспускание в унитаз, после чего естественным образом опорожнить кишечник в подкладное судно или в ночной горшок, избегая попадания мочи в кал. Перед сбором материала подкладное судно (ночной горшок) несколько раз промывалось проточной водой, а затем ополаскивалось кипятком. Для исследования в пластиковый контейнер стерильным шпателем забирался только свежевыделенный кал. Масса забираемого образца составляла 5-6 г. Затем образец помещался в стерильный пластиковый контейнер. Образец доставлялся в бактериологическую лабораторию в течение 5 часов после сбора при комнатной температуре. Если это было невозможно, допускалось замораживание образцов на краткосрочный период [157].

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Характеристика методов обследования. Анкетирование по шкале GSRS**

Для всесторонней оценки состояния пациентов, включенных в исследование, а также для выявления критериев включения/исключения, всем пациентам было проведено комплексное обследование, включавшее в себя: сбор жалоб, сбор анамнеза, общий осмотр с расчетом индекса массы тела (ИМТ), биохимический и клинический анализ крови, клинический анализ мочи, ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости.

Забор крови осуществлялся натощак, из локтевой вены в специальную вакуумную систему с активатором свертывания, затем образцы транспортировались в лабораторию.

Биохимический и клинический анализ крови, клинический анализ мочи выполнялись в централизованной лаборатории ГБУЗ «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы». Для клинического и биохимического анализа крови использовался автоматический гематологический анализатор «MINDRAY BC – 6800Plus» (Китай), а для клинического анализа мочи – «Анализатор автоматический мочевой сухой химии UC-1800» и «Анализатор автоматический осадка мочи UD-1320» (Китай), в объеме, рекомендованном пациентам с диагнозом СД 2 типа и ХБП. Расчет СКФ проводился по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Для проведения ультразвукового исследования почек и органов брюшной полости использовался аппарат «Philips EPIQ5» (Нидерланды).

Для уточнения данных анамнеза и оценки некоторых лабораторных показателей в динамике, с согласия пациентов, выполнялся ретроспективный анализ электронных медицинских карт.

Для оценки симптомов со стороны ЖКТ использовали русскоязычную валидизированную версию гастроэнтерологического опросника качества жизни (GSRS) (первая страница опросника представлена на Рисунке 3), который состоит из 15 вопросов, разделенных на 5 групп (Таблица 9). Степень выраженности каждого симптома оценивается по 7-балльной шкале Ликерта. Увеличение количества баллов соответствует усилинию симптомов, максимальное количество баллов по шкале GSRS составляет 105 (Таблица 10) [158–160].

Таблица 9 – Шкалы опросника GSRS [158–160]

Шкала	Вопросы
Абдоминальная боль	1,4,5
Синдром гастроэзофагеального рефлюкса	2,3
Диспепсический синдром	6,7,8,9
Диарейный синдром	11,12,14
Синдром запора	10,13,15

Таблица 10 – Оцениваемые жалобы по опроснику GSRS [158–160]

№ п/п	Описание жалобы
1	боль или дискомфорт в верхней части живота или в области желудка
2	изжога (неприятное жгучее или жалящее ощущение в области грудной клетки)
3	кислотный рефлюкс (ощущение срыгивания небольших количеств кислоты или затекание кислой или горькой жидкости из желудка в горло)
4	голодные боли (ощущение пустоты в желудке, связанное с потребностью перекусить между приемами пищи)
5	приступы тошноты
6	урчание
7	вздутие
8	отрыжка
9	метеоризм
10	запор
11	диарея
12	жидкий стул
13	твердый стул
14	внезапная потребность опорожнить кишечник
15	ощущение не полностью опорожненного кишечника

**ОПРОСНИК GSRS**  
**(ШКАЛА ОЦЕНКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ СИМПТОМОВ)**

Данная шкала содержит перечень вопросов о Вашем самочувствии в течение прошлой недели

1. Беспокоили ли Вас БОЛЬ ИЛИ ДИСКОМФОРТ В ВЕРХНЕЙ ЧАСТИ ЖИВОТА ИЛИ В ОБЛАСТИ ВАШЕГО ЖЕЛУДКА на прошлой неделе?
  - Не беспокоили
  - Незначительный дискомфорт
  - Умеренный дискомфорт
  - Средний дискомфорт
  - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
  - Сильный дискомфорт
  - Очень сильный дискомфорт
2. Беспокоила ли Вас ИЗЖОГА на прошлой неделе? (Под изжогой подразумевается неприятное жгучее или жалящее ощущение в области грудной клетки).
  - Не беспокоила
  - Незначительный дискомфорт
  - Умеренный дискомфорт
  - Средний дискомфорт
  - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
  - Сильный дискомфорт
  - Очень сильный дискомфорт
3. Беспокоил ли Вас КИСЛОТНЫЙ РЕФЛЮКС на прошлой неделе? (Под рефлюксом подразумевается ощущение срываивания небольших количеств кислоты или затекание кислой или горькой жидкости из желудка в горло).
  - Не беспокоил
  - Незначительный дискомфорт
  - Умеренный дискомфорт
  - Средний дискомфорт
  - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
  - Сильный дискомфорт
  - Очень сильный дискомфорт
4. Беспокоили ли Вас ГОЛОДНЫЕ БОЛИ в животе на прошлой неделе? (Это ощущение пустоты в желудке, связанное с потребностью перекусить между приемами пищи).
  - Не беспокоили
  - Незначительный дискомфорт
  - Умеренный дискомфорт
  - Средний дискомфорт
  - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт

Рисунок 3 – Опросник GSRS (1я страница) [158–160]

## 2.2.2 Исследование состава кишечной микробиоты методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии образцов кала

Для исследования состава КМ проводился анализ образцов кала с помощью газовой хроматографии по методике масс-спектрометрии микробных маркеров. Данный метод разрешен Росздравнадзором на территории РФ с 2010 года в качестве медицинской технологии «Оценка микроэкологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии» (разрешение № ФС 2010/038 от 24.02.2010 г.) [27]. Наше исследование проведено с использованием газового хромато-масс-спектрометра «Маэстро-МС» (ООО «Интерлаб», Россия) (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Газовый хромато-масс-спектрометр «Маэстро-МС»

Метод ГХМС позволяет точно выявить специфические молекулярные маркеры, которые входят в состав липидных компонентов клеток микроорганизмов. Процесс включает экстракцию жирных кислот, их разделение на хроматографе и последующий анализ на масс-спектрометре. Микробные маркеры обладают строгой родо- и видоспецифичностью, при этом состав жирных кислот и альдегидов большинства микроорганизмов хорошо изучен. Выявление данных маркеров позволяет не только определить присутствие

конкретного микроорганизма в кале или любых других биологических образцах, но и определить их количество [27].

Поскольку состав клеточных стенок определяется на уровне ДНК, метод ГХМС в некотором роде сходен с молекулярно-генетическими методами изучения КМ, такими как ПЦР или секвенирование 16S рРНК. Применение ГХМС дает возможность одновременно определить концентрации нескольких микробных маркеров в исследуемом материале, исключая необходимость культивирования микроорганизмов на питательных средах [27].

Биологические образцы замораживались и хранились при температуре от -5 до -18 °С в течение 2-3 дней, а затем транспортировались в изотермическом контейнере с хладоэлементами в лабораторию в течение 1-2 часов.

### **2.3 Статистическая обработка результатов**

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладного программного обеспечения Statsoft Statistica 12, IBM SPSS Statistics 26, Microsoft Excel. Нормальность распределения данных оценивалась с использованием W-критерия Шапиро-Уилка и критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные характеризовались с указанием медианы (Me), 25% - и 75% - квартилей (Q1;Q3). Статистическую значимость различий между несколькими независимыми группами оценивали при помощи методов непараметрической статистики, в частности критерия Краскела-Уоллиса и дальнейшего попарного сравнения с помощью апостериорного теста Данна. Поправка на множественную проверку гипотез проводилась по методу Бонферрони. Статистическую значимость различия частот оценивалась с помощью критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Оценка зависимости между переменными проводилась с помощью вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Характеристика участников, анализ сопутствующих заболеваний и выраженности симптомов по шкале GSRS

В нашем исследовании была проведена оценка клинико-анамнестических характеристик участников. Общее количество участников составило 95 человек, из них 37 (39%) мужчин и 58 (61%) женщин в возрасте от 22 до 84 лет. Для выполнения поставленных задач все участники были разделены на 5 подгрупп:

- *Группа 1:* пациенты с СД 2 типа, ХБП 3-4 стадии, СКФ 15-59 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>:
  - *Подгруппа 1а:* без ХП или с ХП в стадии длительной ремиссии – 23 человека;
  - *Подгруппа 1б:* имеющие ХП в стадии обострения и проходящие курс антимикробной терапии по поводу обострения – 9 человек;
- *Группа 2:* пациенты с СД 2 типа, ХБП 2 стадии, СКФ 60-89 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – 23 человека;
- *Группа 3:* пациенты с СКФ ≥90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, но страдающие СД 2 типа – 14 человек;
- *Группа 4:* здоровые добровольцы (ЗД), или группа контроля – 26 человек.
- *Объединенная группа СД 2 типа + ХБП (1+2)* – 55 человек (для проведения ряда сравнительных тестов).

Клинико-демографическая характеристика всех участников исследования представлена в Таблицах 11–13. Все группы оказались сопоставимы по половому признаку, однако обращает на себя внимание отсутствие мужчин в подгруппе 1б, что объясняется более высокой распространенностью инфекций мочеводящих путей (ИМП) среди женщин.

Как следует из Таблицы 11, средний возраст участников смежных групп не

отличался между собой. Так, например, возраст пациентов в группе 3 не отличался от такового в группе 4 у здоровых добровольцев ( $p=0,89$ ) и в группе 2 ( $p=1,00$ ), а средний возраст в подгруппе 1б не отличался от такового в подгруппе 1а ( $p=1,00$ ) и в группе 2 ( $p=0,09$ ). Однако статистический анализ показал статистически различия в возрасте при сравнении пациентов групп 1 и 2 со здоровыми добровольцами группы 4 ( $p<0,01$ ), с его постепенным увеличением от группы 4 к группе 1, что объясняется как жесткими критериями включения в группу 4, так и утяжелением ХБП с возрастом. Сопоставимость смежных групп по возрасту говорит в пользу адекватности сделанной выборки.

Апостериорное попарное сравнение подгрупп по значению индекса массы тела (ИМТ) показало, что все группы больных (1а/1б/2/3) отличались по данному показателю от здоровых добровольцев группы 4 ( $p<0,01$ ), но не отличались между собой ( $p>0,05$ ).

В Таблице 12 представлены полученные результаты по сопутствующим заболеваниям органов пищеварения у пациентов с СД 2 типа в зависимости от наличия сопутствующей ХБП (групп 1+2 с группой 3). Как следует из таблицы, заболевания органов пищеварения (в целом, без дифференцировки на нозологии) значимо чаще встречались у пациентов объединенной группы 1+2 – у 34 пациентов (61,8%), чем в группе 3 – только у 1 пациента (7,1%) ( $p<0,01$ ). При анализе частоты отдельных нозологических единиц, установлена значимо большая частота жирового гепатоза: 16 случаев (29,1%) в объединенной группе 1+2 против 0 (0%) в группе 3 ( $p=0,02$ ). Заболевания ЖКТ являлись критерием исключения при наборе в группу 4.

В Таблице 13 представлены данные по частоте заболеваний органов пищеварения у участников исследования в зависимости от группы и подгруппы, из которой следует, что частота этих заболеваний увеличивается с возрастом и по мере прогрессирования ХБП.

Таблица 11 – Клинико-демографическая характеристика участников исследования

Показатель	Подгруппа участников					Уровень <i>p</i>
	1а	1б	2	3	4 (здоровые)	
n, чел.	23	9	23	14	26	
Мужчины	10 (43,5%)	0 (0%)	9 (39,1%)	8 (57,1%)	10 (38,5%)	0,09 <sup>1</sup>
Женщины	13 (56,5%)	9 (100%)	14 (60,9%)	6 (42,9%)	16 (61,5%)	
Возраст, M±SD, лет	71±7,5	73±6,3	60±8,8	54±5,6	38±14,9	<0,01* <sup>2</sup>
ИМТ, Me (Q1;Q3), кг/м <sup>2</sup>	33 (27;39)	31 (28;38)	32 (30;34)	33,4 (29;37,1)	25 (20,8;26,9)	<0,01* <sup>2</sup>
СКФ, Me (Q1;Q3), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	46,2 (35;57)	50 (44;52)	79,7 (71;86)	≥90	≥90	<0,01* <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Сравнение частот встречаемости признаков по тесту Хи-квадрат Пирсона; <sup>2</sup>сравнение количественных показателей при помощи общего теста Краскелла-Уоллиса; \*статистически значимые различия (*p*<0,05)

Таблица 12 – Заболевания органов пищеварения у пациентов с СД 2 типа в зависимости от наличия ХБП

Заболевание	Группа участников		Уровень <i>p</i>
	ХБП+СД 2 типа (1а+1б+2)	СД 2 типа, СКФ $\geq 90$ мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (3)	
Всего	34 (61,8%)	1 (7,1%)	<0,01*
<i>Из них:</i>			
Хронический гастрит	5 (9%)	0 (0%)	0,24
Язвенная болезнь желудка/ двенадцатиперстной кишки (ремиссия)	6 (10,1%)	1 (7,1%)	0,67
Хронический панкреатит	8 (14,5%)	0 (0%)	0,13
Хронический калькулезный холецистит	10 (18,2%)	0 (0%)	0,08
Жировой гепатоз	16 (29,1%)	0 (0%)	0,02*

*Сравнение частот проводилось с помощью точного теста Фишера (двусторонний). \*Статистически значимые  
различия (*p* <0,05)*

Таблица 13 – Частота заболеваний органов пищеварения у лиц, включенных в исследование, по группам и подгруппам

<b>Заболевание</b>	<b>Группы и подгруппы участников исследования</b>				
	<b>1а</b>	<b>1б</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Всего	17 (73,9%)	6 (67%)	11 (47,8%)	1 (7,1%)	-
<i>Из них:</i>					
Хронический гастрит	4 (17,4%)	0 (0%)	1 (4,3%)	0 (0%)	-
Язвенная болезнь желудка/ двенадцатиперстной кишки (ремиссия)	1 (4,3%)	2 (22,2%)	3 (13,0%)	1 (7,1%)	-
Хронический панкреатит	6 (26,1%)	0 (0%)	2 (8,7%)	0 (0%)	-
Хронический калькулезный холецистит	5 (21,7%)	4 (44,4%)	1 (4,3%)	0 (0%)	-
Жировой гепатоз	6 (26,1%)	4 (44,4%)	6 (27,3%)	0 (0%)	-

В Таблицах 14 и 15 представлены данные по частоте иных сопутствующих заболеваний терапевтического профиля у участников исследования в зависимости от группы/подгруппы и отдельно в группах пациентов с СД в зависимости от наличия ХБП.

Наиболее часто в группах пациентов 1-3 встречались такие сопутствующие заболевания, как дислипидемия (до 88,9%) и ожирение (до 86,9%) различной степени тяжести. ХП, но в стадии ремиссии, имелся в анамнезе у 6 пациентов подгруппы 1а (26,1%) и у 3 пациентов группы 2 (13,0%). У пациентов группы 3 и 4 ХП отсутствовал. Пациенты с ХП в стадии ремиссии в отдельную группу не выделялись. Диабетическая полинейропатия чаще всего встречалась в подгруппах 1а и 1б – 17 (73,9%) и 8 (88,9%) пациентов соответственно, реже в группе 2 – 10 (43,5%) пациентов. В группах 3 и 4 заболевание не встречалось.

В таблице 15 представлены результаты сравнения частот сопутствующих заболеваний у пациентов с СД 2 типа в зависимости от наличия ХБП с помощью точного теста Фишера (двусторонний). Было показано, что частота диабетической полинейропатии была выше у пациентов с СД 2 типа и сопутствующей ХБП (35 пациентов, 63,6%), чем у пациентов с СД 2 типа без ХБП из группы 3, ни у одного из которых данное заболевание не было вынесено в диагноз ( $p<0,01$ ). ХП являлся критерием включения в группу 1б, заболевание отсутствовало у здоровых добровольцев и больных с СД 2 типа без ХБП. Кисты почек также значимо чаще встречаются у пациентов с СД 2 типа и ХБП, чем у пациентов 3 группы: 24 (43,6%) случая против 1 (7,1%) соответственно ( $p=0,01$ ).

Нами была проведена оценка тяжести симптомов со стороны органов ЖКТ, выраженной в виде суммарного балла по шкале GSRS по результатам анкетирования всех участников исследования. Сравнение различий между подгруппами проведено по критерию Краскелла-Уоллиса и апостериорных тестов Данна. Результаты отражены в Таблице 16 и на Рисунке 5. К наиболее частым симптомам у пациентов 1а, 2 и 3 групп в совокупности относились: урчание

Таблица 14 – Другие сопутствующие заболевания

Заболевание	Группа участников					Уровень $p^I$ (между подгруппами, без дополнительных попарных сравнений)
	1а	1б	2	3	4	
Дислипидемия	11 (47,8%)	8 (88,9%)	14 (60,9%)	7 (50%)	1 (3,8%)	0,1
Ожирение (все степени)	15 (65,2%)	6 (66,6%)	20 (86,9%)	10 (71,4%)	0	0,2
Ожирение, 1 степень	6 (26,1%)	3 (33,3%)	15 (65,2%)	3 (21,4%)	0	0,15**
Ожирение, 2 степень	3 (13%)	2 (22,2%)	3 (13,0%)	5 (35,7%)	0	
Ожирение, 3 степень	6 (26,1%)	1 (11,1%)	2 (8,7%)	2 (14,3%)	0	
Гипертоническая болезнь	23 (100%)	9 (100%)	23 (100%)	14 (100%)	0	>0,05
Ишемическая болезнь сердца	8 (34,8%)	5 (55,5%)	1 (4,3%)	2 (14,3%)	0	0,004**
Хроническая сердечная недостаточность	4 (17,4%)	3 (33,3%)	0	0	0	0,026**
Фибрилляция предсердий	1 (4,3%)	0	0	0	0	0,492**
Хроническая обструктивная болезнь легких	1 (4,3%)	0	0	0	0	0,492**
Анемия	5 (21,7%)	2 (22,2%)	0	0	0	0,055**
Гиперурикемия	8 (34,8%)	4 (44,4%)	1 (4,3%)	0	0	0,014**

Заболевание	Группа участников					Уровень $p^I$ (между подгруппами, без дополнительных попарных сравнений)
	1а	1б	2	3	4	
Мочекаменная болезнь	4 (17,4%)	3 (33,3%)	2 (8,69%)	0	0	0,234**
Киста почки	12 (52,2%)	6 (66,7%)	6 (26,1%)	1 (7,1%)	0	0,063
Хронический пиелонефрит (об. – обострение, рем. - ремиссия)	6 (26,1%), рем.	9 (100%), об.	3 (13,0%), рем.	0	0	<0,01*
Хронический автоиммунный тиреоидит	3 (13%)	0	1 (4,3%)	0	0	0,34**
Диабетическая полинейропатия	17 (73,9%)	8 (88,9%)	10 (43,5%)	0	0	0,022*

1 – критерий Хи-квадрат Пирсона; \*статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ); \*\*результат не является статистически значимым ввиду малых частот.

Таблица 15 – Другие сопутствующие заболевания у пациентов с СД 2 типа в зависимости от наличия ХБП

Заболевание	Группы участников		Уровень <i>p</i>
	ХБП+СД 2 типа (1а+1б+2)	3 (без ХБП)	
Дислипидемия	33 (60%)	7 (50%)	0,55
Ожирение	41 (74,5%)	10 (71,4%)	1,00
Гипертоническая болезнь	55 (100%)	14 (100%)	1,00
Ишемическая болезнь сердца	14 (25,5%)	2 (14,3%)	0,49
Хроническая сердечная недостаточность	7 (12,7%)	0 (0%)	0,33
Фибрилляция предсердий	1 (1,8%)	0 (0%)	1,00
Хроническая обструктивная болезнь легких	1 (1,8%)	0 (0%)	1,00
Анемия	7 (12,7%)	0 (0%)	0,33
Гиперурикемия	13 (23,6%)	0 (0%)	0,05
Мочекаменная болезнь	9 (16,4%)	0 (0%)	0,18
Киста почки	24 (43,6%)	1 (7,1%)	<b>0,01*</b>
Хронический пиелонефрит	18 (32,7%)	0 (0%)	<b>0,01*</b>
Хронический аутоиммунный тиреоидит	4 (7,3%)	0 (0%)	0,57
Диабетическая полинейропатия	35 (63,6%)	0 (0%)	<b>&lt;0,01*</b>

*Сравнение частот проводилось с помощью точного теста Фишера (двусторонний); \*статистически значимые различия (*p* < 0,05).*

(63,3%), вздутие (51,7%), учащение стула (48,3%), и неоформленный стул (43,3%) (Приложение В). Как следует из Таблицы 16 и Рисунка 5, выраженность симптомов со стороны ЖКТ по шкале GSRS у пациентов с СД 2 типа усиливается по мере прогрессирования ХБП, что выражается повышением суммарного балла, а следовательно, снижением качества жизни у данной категории пациентов. Наибольший суммарный балл по шкале GSRS наблюдался в подгруппе 1б.

Таблица 16 – Сравнение суммарного балла по шкале GSRS по результатам анкетирования участников исследования

Показатель	Группы участников				
	1а	1б	2	3	4
Сумма баллов по шкале GSRS	27 (24;35)	36 (30;40)	30 (24;35)	25 (18;28)	15 (15;18)
Уровень <i>p</i>			$p_{4-3} 0,019; p_{4-1a} <0,001; p_{4-2} 0,019; p_{4-1б} <0,001; p_{3-1б} 0,008^*$		

\* уровень значимости без поправки на множественные сравнения

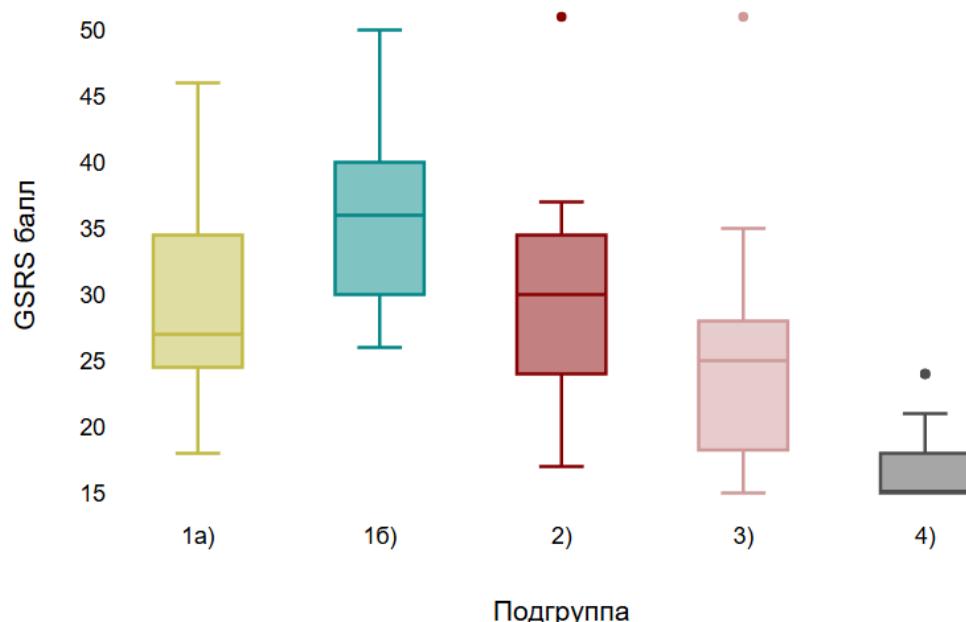


Рисунок 5 –Суммарный балл по шкале GSRS у участников исследования в соответствии с разделением на группы/подгруппы

### 3.2 Связь нарушений кишечной микробиоты с некоторыми результатами клинико-лабораторных обследований

Для оценки взаимосвязи нарушений КМ с рядом клинико-лабораторных показателей был проведен корреляционный анализ по методу Спирмена. Ниже представлены полученные результаты с указанием коэффициента ранговой корреляции  $r$  (от -1 до 1) и с достоверной статистической значимостью ( $p < 0,05$ ).

Для суммарного балла по шкале GSRS были обнаружены следующие прямые корреляционные связи: с уровнем ИМТ (0,56), количеством в кале *Clostridium difficile* (0,26) и *Actinomyces spp.* (0,40) по данным ГХМС, т.е. с увеличением ИМТ и/или количества данных микроорганизмов наблюдается увеличение суммарного балла по шкале GSRS.

Для суммарного балла по шкале GSRS у пациентов – участников исследования были установлены отрицательные корреляционные связи со следующими показателями: расчетная СКФ (-0,67), общее микробное число по данным ГХМС (-0,43) и количеством в кале следующих бактерий: *Bacteroides fragilis* (-0,28), *Clostridium propionicum (Anaerotignum propionicum)* (-0,42), *Eubacterium spp.* (-0,51), *Lactobacillus spp.* (-0,23), *Propionibacterium freudenreichii* (-0,28), *Propionibacterium jensenii* (-0,45), *Ruminicoccus spp.* (-0,30).

Аналогично, для показателя расчетной СКФ у были установлены корреляционные связи со следующими показателями по результатам ГХМС кала: общее микробное число (0,25), количество бактерий *Clostridium difficile* (-0,29), *Clostridium propionicum (Anaerotignum propionicum)* (0,21), *Propionibacterium jensenii* (0,31), *Ruminococcus spp.* (0,27), *Actinomyces spp.* (-0,40).

Для показателя ИМТ у участников исследования были выявлены корреляционные связи со следующими показателями ГХМС кала: общее микробное число (-0,21), количество бактерий *Bacteroides fragilis* (-0,28), *Clostridium difficile* (0,22), *Clostridium propionicum (Anaerotignum propionicum)* (-0,27), *Eubacterium spp.* (-0,26), *Prevotella spp.* (-0,30), *Propionibacterium jensenii* (-0,31), *Actinomyces spp.* (0,35).

К другим интересным результатам следует отнести следующие выявленные прямые корреляции: между уровнем ЛПНП и количеством бактерий *Bacillus cereus* (0,27); между концентрацией калия сыворотки крови и количеством вирусов *Epstein-Barr virus HHV-4* (0,30); между концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови количеством бактерий *Rhodococcus spp.* (0,35).

Следует отметить, что все описанные связи носят слабый или умеренный характер по мере тесноты связи (шкала Чеддока).

### **3.3 Состояние кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без хронической болезни почек**

Нами был проведен сравнительный анализ количества микроорганизмов в составе КМ методом ГХМС между группами 3 (СД 2 типа без ХБП, СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) и 4 (здоровые добровольцы, группа контроля), результаты которого представлены в Таблице 17 и на Рисунке 5. Для оценки значимости использовался критерий Манна-Уитни.

Методом ГХМС кала нами было выявлено значимое увеличение – в среднем в 5 раз – количества бактерий *Bacillus megaterium* (*Priestia megaterium*) у пациентов группы 3 в сравнение с группой 4 (Ме  $18312 \times 10^5$  кл/г против  $3959 \times 10^5$  кл/г соответственно,  $p=0,014$ ). В группе 3 так же было установлено значительное снижение – в среднем в 2 раза – количества бактерий *Propionibacterium jensenii* (Ме  $24768 \times 10^5$  кл/г против  $72071,5 \times 10^5$  кл/г в группе контроля,  $p=0,006$ ), а также снижение в среднем в 2,8 раза количества бактерий *Clostridium propionicum* (*Anaerotignum propionicum*) (Ме  $0 \times 10^5$  кл/г против  $5340,5 \times 10^5$  кл/г в группе контроля,  $p=0,022$ ).

У пациентов группы 3 было так же установлено снижение количества бактерий *Bacteroides fragilis* в среднем в 4,22 раза (Ме  $0 \times 10^5$  кл/г против  $5124 \times 10^5$  кл/г в группе контроля,  $p<0,001$ ), уменьшение количества бактерий *Prevotella spp.* в среднем в 2,5 раза (Ме  $1473 \times 10^5$  кл/г против  $7476 \times 10^5$  кл/г в группе контроля,  $p=0,013$ ).

Таблица 17 – Сравнение КМ пациентов групп 3 и 4, Me (Q1;Q3) 10<sup>5</sup> кл/г

Бактерии в кале	Подгруппа участников		Уровень <i>p</i>
	3	4	
<i>Bacillus megaterium</i> ( <i>Priestia megaterium</i> )	18312 (9039;48705)	3959 (0;9146)	<b>0,014</b>
<i>Streptococcus</i> spp.	0 (0;0)	436,5 (0;4371)	0,004
<i>Bacteroides fragilis</i>	0 (0;1090)	5124 (2831;7916)	<0,001
<i>Hathewaya histolytica</i> ( <i>Cl. hystolyticum</i> )/ <i>Str. pneumonia</i>	0 (0;0)	267 (28;611)	0,002
<i>Clostridium propionicum</i> ( <i>Anaerotignum propionicum</i> )	0 (0;6494)	5340,5 (2351;10127)	0,022
<i>Fusobacterium</i> spp./ <i>Haemophilus</i> spp.	0 (0;585)	1054,5 (621;1490)	0,007
<i>Prevotella</i> spp.	1473,5 (133;7081)	7476 (4371;16238)	0,013*
<i>Propionibacterium jensenii</i>	24768 (15532;48363)	72071,5 (47046;123651)	0,006*
<i>Veillonella</i> spp.	0 (0;0)	312,5 (177;536)	0,019
<i>Alcaligenes</i> spp./ <i>Klebsiella</i> spp.	0 (0;0)	422 (130;559)	0,008
<i>Kingella</i> spp.	0 (0;0)	680 (83;1155)	0,001
<i>Moraxella</i> spp./ <i>Acinetobacter</i> spp.	0 (0;0)	361 (157;421)	0,005
<i>Porphyromonas</i> spp.	0 (0;86)	165,5 (83;269)	0,005
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0;0)	60 (0;89)	0,049

\*уровень значимости без поправки на множественные сравнения

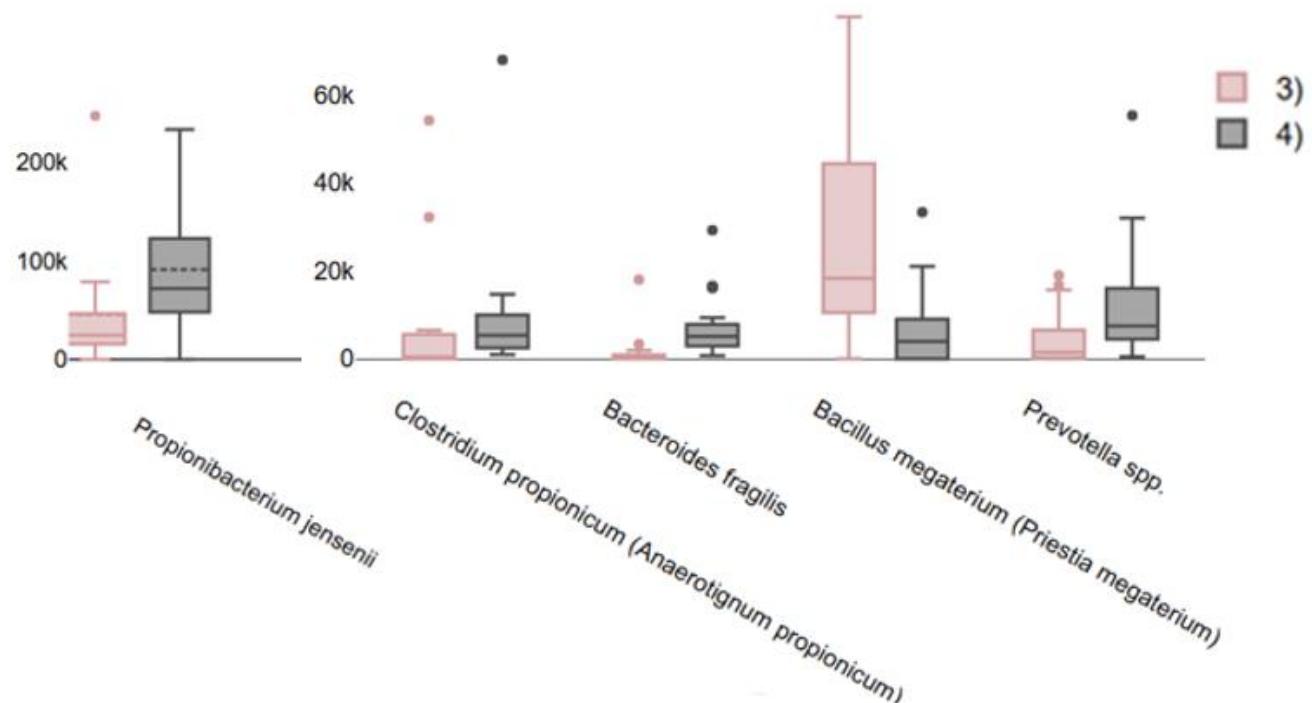


Рисунок 6 – Основные различия в количестве некоторых представителей КМ в группах 3 и 4

У пациентов группы 3 было выявлено меньшее количественное содержание ряда условно-патогенных и патогенных бактерий, содержащихся в КМ в относительно небольших количествах: *Pseudomonas aeruginosa*, *Porphyromonas spp.*, *Moraxella spp./Acinetobacter spp.*, *Kingella spp.*, *Alcaligenes spp./Klebsiella spp.*, *Veillonella spp.*, *Fusobacterium spp./Haemophilus spp.*, *Hathewaya histolytica* (*Cl. Hystolyticum*)/*Str. pneumonia*, *Streptococcus spp.* (все  $p < 0,05$ ).

### 3.4 Состояние кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия хронической болезни почек и её стадии

Нами был проведен анализ нарушений КМ пациентов с СД в зависимости от наличия ХБП и тяжести (стадии) заболевания. Мы изучили данные нарушения у пациентов группы 2 (пациенты с СД 2 типа, ХБП 2 стадии, СКФ 60-89 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) в сравнении с группами 3 (пациенты с СД 2 типа, но с СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> установленного диагноза ХБП) и 4 (здоровые добровольцы),

результаты представлены в Таблице 18 и на Рисунках 7, 8 и 9.

Мы выявили ряд изменений в КМ пациентов при сравнении групп 2 и 3, однако данные изменения не достигали статистической значимости. Одновременно с этим, при сравнении групп 2 и 4 были получены нижеописанные статистически значимые результаты.

В составе КМ у пациентов группы 2 было отмечено снижение количества бактерий *Bacteroides fragilis* в среднем в 1,71 раз (Ме  $5124 \times 10^5$  кл/г против  $1446 \times 10^5$  кл/г в группе контроля,  $p=0,033$ ), а также снижение количества бактерий *Propionibacterium jensenii* в среднем в 1,85 раз (Ме  $24109 \times 10^5$  кл/г против  $72071,5 \times 10^5$  кл/г в группе контроля,  $p=0,005$ ) и *Clostridium propionicum* в среднем в 9,16 раз (Ме  $0 \times 10^5$  кл/г против  $5340,5 \times 10^5$  кл/г соответственно,  $p<0,001$ ). Мы также наблюдали снижение суммарного количества *Eubacterium spp.* и *Propionibacterium jensenii* в группе 2 в сравнении с группой контроля, в среднем, в 1,36 раз ( $p=0,021$ ).

Помимо этого, было установлено снижение количества бактерий *Rhodococcus spp.* в группе 2 по сравнению со здоровыми добровольцами (Ме  $358 \times 10^5$  кл/г против  $953,5 \times 10^5$  кл/г соответственно,  $p=0,01$ ), а также увеличение количества *Corynebacterium spp.* в группе 2 по сравнению со здоровыми добровольцами, в среднем, в 4,4 раза (Ме  $951 \times 10^5$  кл/г против  $0 \times 10^5$  кл/г,  $p=0,02$ ) с тенденцией к росту их количества уже в группе 2.

Нами также было обнаружено значительное увеличение количества грибов рода *Aspergillus spp.* – в среднем в 2,55 раз – в КМ у пациентов группы 2 (Ме  $10784 \times 10^5$  кл/г) по сравнению с группой 3 (Ме  $3289 \times 10^5$  кл/г) и группой 4 (Ме  $2824 \times 10^5$  кл/г) ( $p<0,05$ ).

Таблица 18 – Анализ КМ пациентов группы 2 в сравнении с показателями групп 3 и 4 (Ме (Q1;Q3), 10<sup>5</sup> кл/г)

Показатели	Группа участников			Уровень p
	2	3	4	
<i>Bacteroides fragilis</i>	1446 (407;3700)	0 (0;1090)	5124 (2831;7916)	p <sub>2-4</sub> 0,033
<i>Corynebacterium spp.</i>	951 (0;2218)	223,5 (0;1106)	0 (0;0)	p <sub>2-4</sub> 0,02
<i>Clostridium propionicum</i> <i>(Anaerotignum propionicum)</i>	0 (0;1002)	0 (0;6494)	5340,5 (2351;10127)	p <sub>2-4</sub> <0,001
<i>Rhodococcus spp.</i>	358 (136;829)	397 (263;735)	953,5 (573;1398)	p <sub>2-4</sub> 0,01
<i>Propionibacterium jensenii</i>	24109 (1999;56489)	24768 (15532;48363)	72071,5 (47046;123651)	p <sub>2-4</sub> 0,005
<i>Aspergillus spp.</i>	10784 (5653;20744)	3289 (1234;8930)	2824 (1223;4152)	p <sub>2-4</sub> 0,002 p <sub>2-3</sub> 0,01*
<i>Eubacterium spp.</i> + <i>Propionibacterium jensenii</i>	120121 (41834;246434)	139055,5 (77213;160155)	244139 (102034;345093)	p <sub>2-4</sub> 0,021*

\*уровень значимости определен без поправки на множественные сравнения

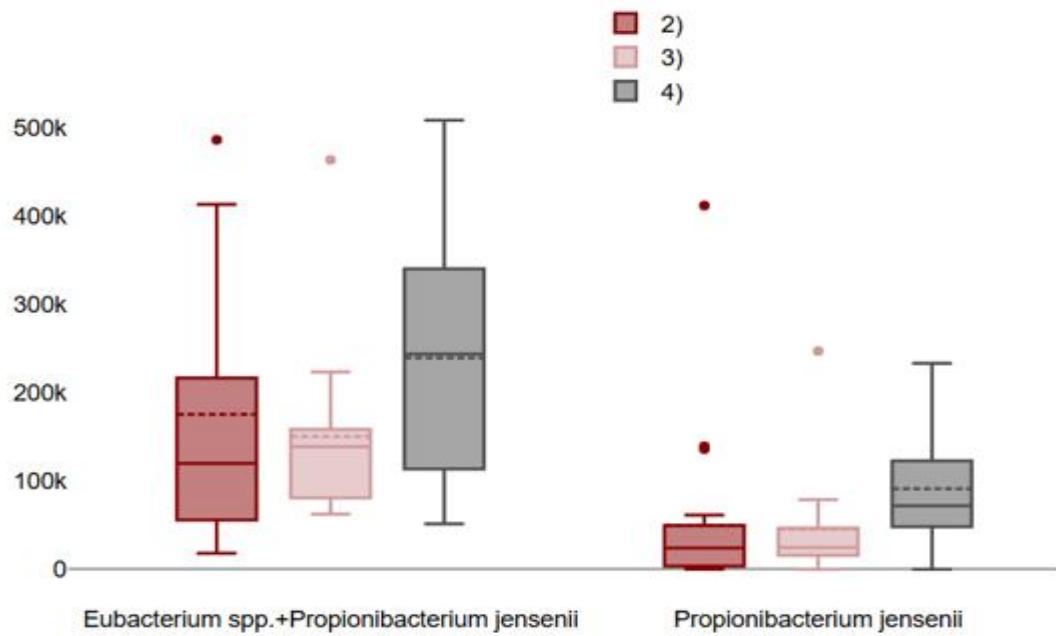


Рисунок 7 – Различия в количестве бактерий – продуцентов КЦЖК *Eubacterium spp. + Propionibacterium jensenii* и *Propionibacterium jensenii* в КМ у участников исследования в группах 2, 3 и 4

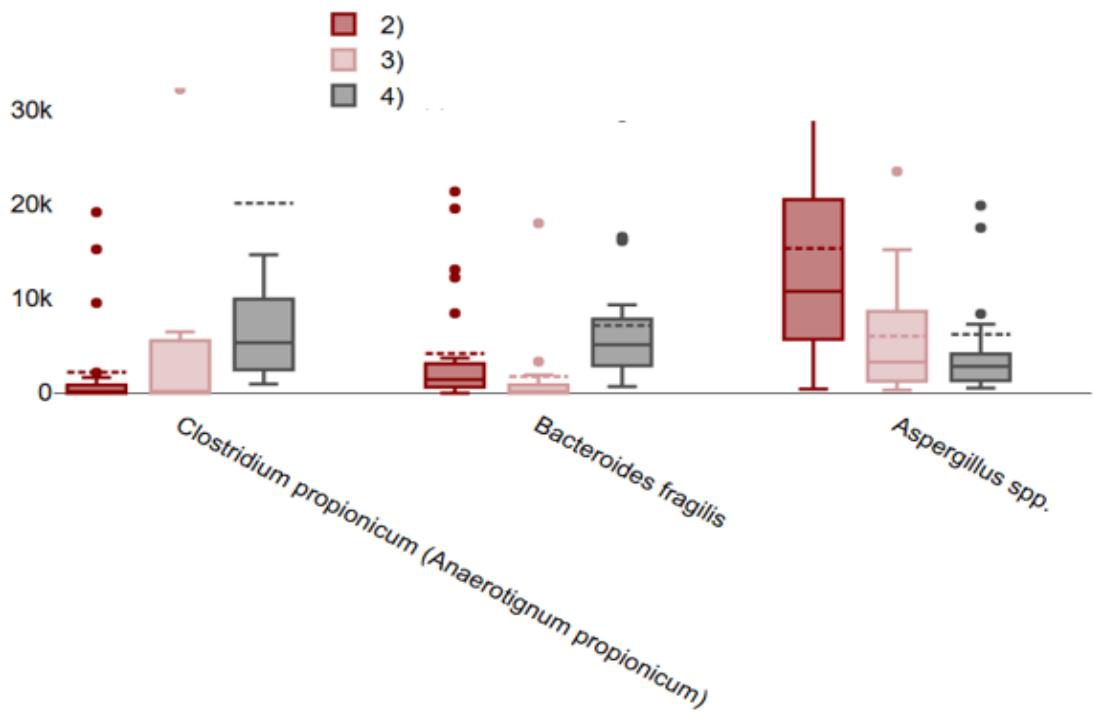


Рисунок 8 – Количество *Clostridium propionicum* (*Anaerotignum propionicum*), *Bacteroides fragilis* и грибов *Aspergillus spp.* в КМ в группах 2, 3 и 4

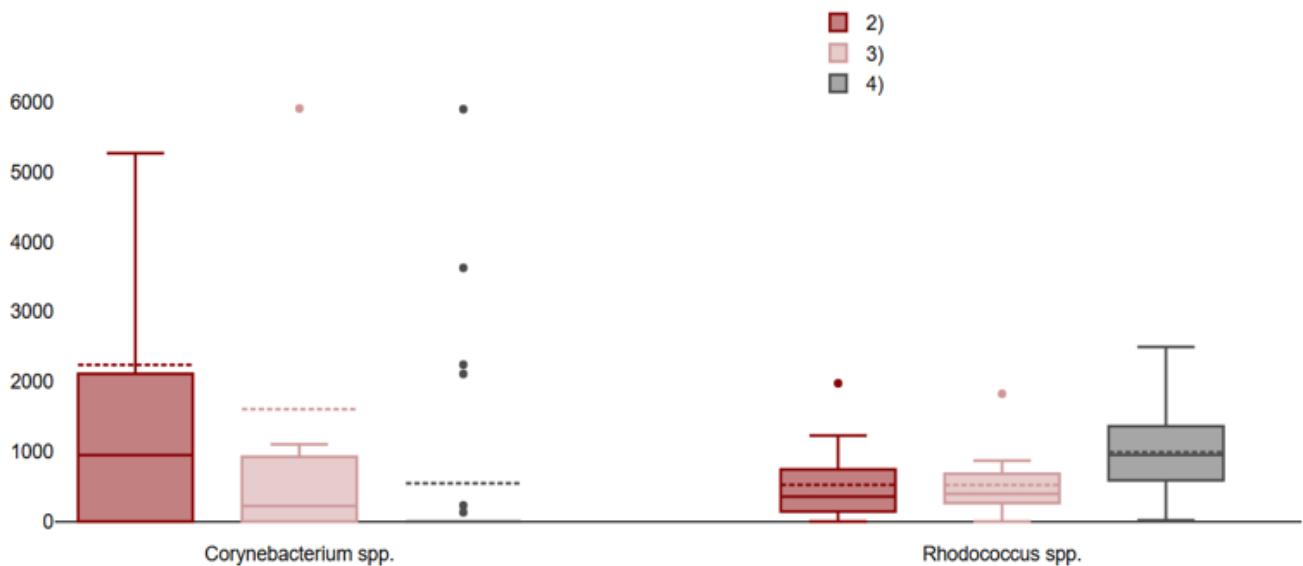


Рисунок 9 – Различия в содержании бактерий *Corynebacterium spp.* и *Rhodococcus spp.* в составе КМ в группах 2, 3 и 4

Результаты сравнительного анализа нарушенной КМ у пациентов 1а группы (пациенты с СД 2 типа, ХБП 3-4 стадии, СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 $m^2$ , без ХП или с ХП в стадии длительной ремиссии) представлены в Таблице 19 и на Рисунках 10-13. Для оценки значимости применялись тест Краскелла-Уоллиса и апостериорный тест Данна.

Нами было установлено, что у пациентов группы 1а наблюдалось значительное снижение общего микробного числа по сравнению с группой 3 (Ме  $329954 \times 10^5$  кл/г против  $789672 \times 10^5$  кл/г соответственно,  $p=0,023$ ) и группой 4 (Ме  $329954 \times 10^5$  кл/г против  $729246 \times 10^5$  кл/г соответственно,  $p=0,038$ ) (Рисунок 10). Мы также выявили прогредиентное снижение количества бактерий-продуцентов КЦЖК, таких как *Clostridium propionicum* (*Anaerotignum propionicum*), *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium jensenii*, от группы 4 к группе 1а (все  $p<0,05$ ). Так же было установлено снижение численности бактерий *Lactobacillus spp.* в группе 1а, до медианных значений Ме= $11793 \times 10^5$  кл/г (3729;33064) в сравнении с группами 2, 3 и 4 ( $p<0,05$ ), причем наиболее значимое статистически оно оказалось в сравнении с группой 3, а с группами 2 и 4 было значимыми без поправки на множественные сравнения. Похожие изменения наблюдались в

Таблица 19 – Анализ состава КМ у пациентов 1а группы, Me (Q1;Q3) 10<sup>5</sup> кл/г

Показатели	Подгруппа участников				Уровень <i>p</i>
	1а	2	3	4	
Общее микробное число	329954 (215906;620936) Средн. 422411,65	473350 (191681;1033665)	789672 (582460;104413 9)	729246 (428161;91464 3) Средн.716484,04	p <sub>1a-4</sub> 0,038 p <sub>1a-3</sub> 0,023
<i>Clostridium difficile</i>	86 (0;1353) Средн. кол-во 843,7	0 (0;1126)	0 (0;0)	0 (0;46) Средн. кол-во 183,3	p <sub>1a-4</sub> 0,019* p <sub>1a-3</sub> 0,011*
<i>Clostridium propionicum</i> ( <i>Anaerotignum propionicum</i> )	1350 (0;10459)	0 (0;1002)	0 (0;6494)	5340,5 (2351;10127)	p <sub>1a-4</sub> 0,01*
<i>Eubacterium</i> spp.	76141 (40679;154705)	96922 (36422;173597)	98698,5 (60798;142498)	134421,5 (56711;216604)	p <sub>1a-4</sub> 0,041*
<i>Lactobacillus</i> spp.	11793 (3729;33064)	26999 (8567;69260)	73282 (31411;143173)	26925,5 (19208;37833)	p <sub>1a-4</sub> 0,032* p <sub>1a-2</sub> 0,02* p <sub>1a-3</sub> 0,001
<i>Propionibacterium jensenii</i>	20517 (0;56293)	1003 (451;5499)	4179,5 (564;10221)	2849,5 (478;3765)	p <sub>1a-4</sub> 0,001
<i>Ruminococcus</i> spp.	680 (0;1291)	1003 (451;5499)	4179,5 (564;10221)	2849,5 (478;3765)	p <sub>1a-2</sub> 0,046* p <sub>1a-4</sub> 0,005* p <sub>1a-3</sub> 0,013

\* уровень значимости без поправки на множественные сравнения

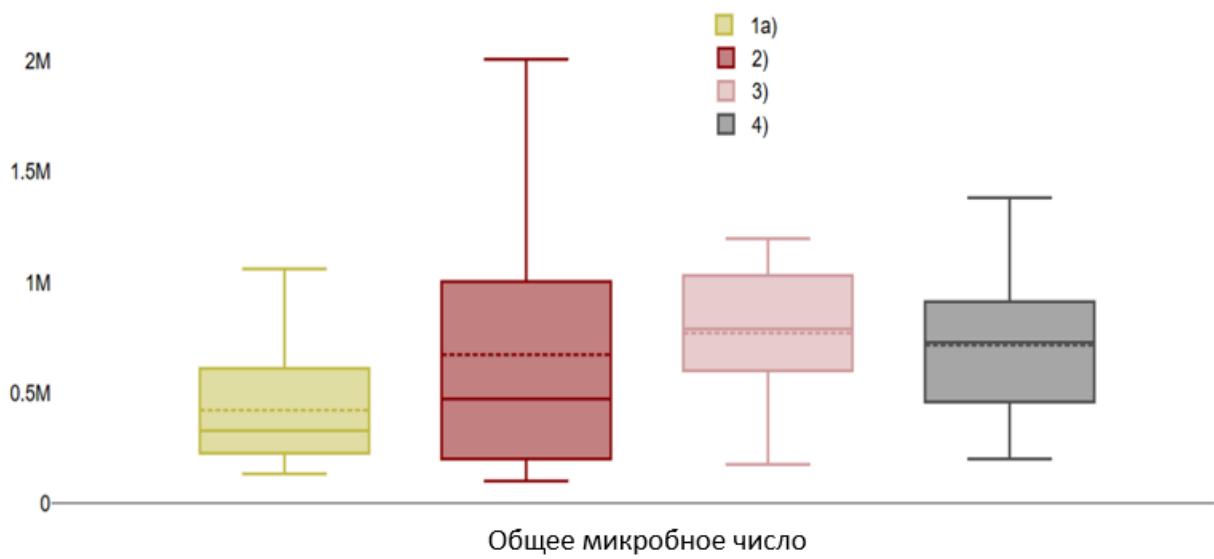


Рисунок 10 – Показатель общего микробного числа в образцах кала в группах участников исследования 1-4

динамике численности *Ruminococcus spp.* (Рисунки 11 и 12). Что касается содержания условно-патогенной бактерии *Clostridium difficile*, нами было отмечено увеличение её содержания у пациентов группы 1а до медианных значений  $Мe=86 \times 10^5$  кл/г (0;1353), при этом в группах 3 и 4 медианное значение  $Мe$  составило  $0 \times 10^5$  кл/г ( $p<0,05$ ) (Рисунок 13).

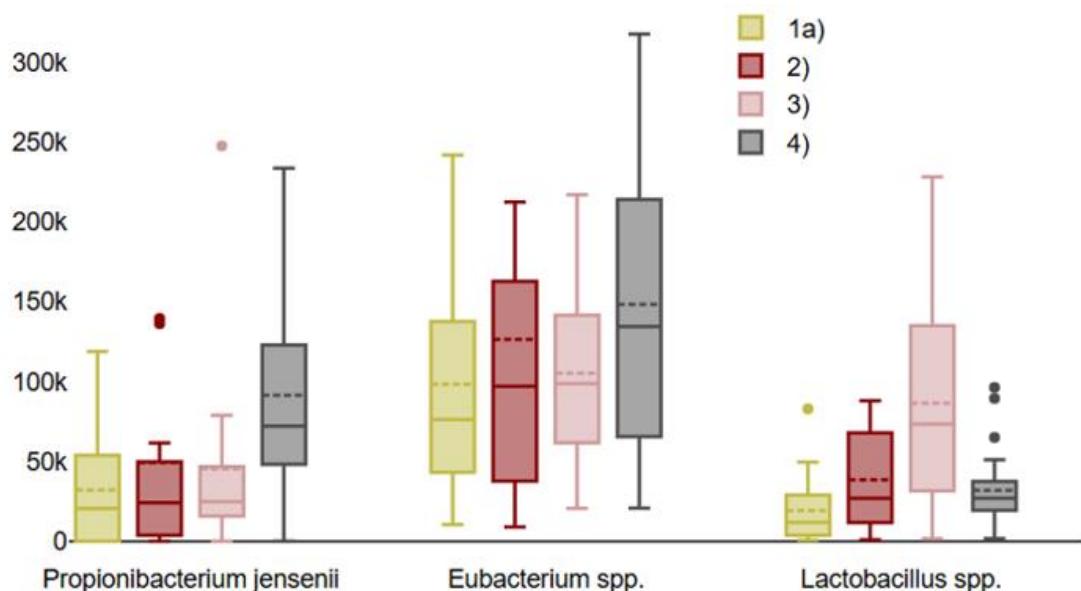


Рисунок 11 – Количество основных комменсальных бактерий, продуцирующих КЦЖК, в образцах кала в группах 1-4

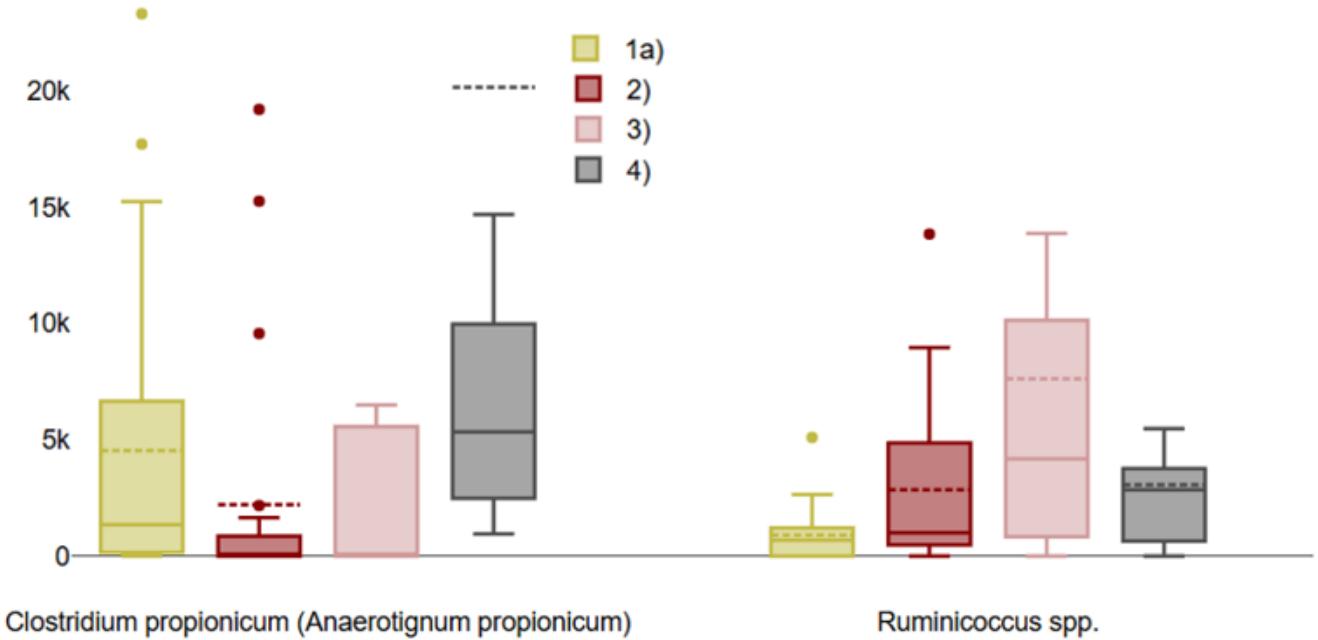


Рисунок 12 – Количество *Clostridium propionicum* (*Anaerotignum propionicum*) и *Ruminococcus* spp. в образцах кала в группах 1-4

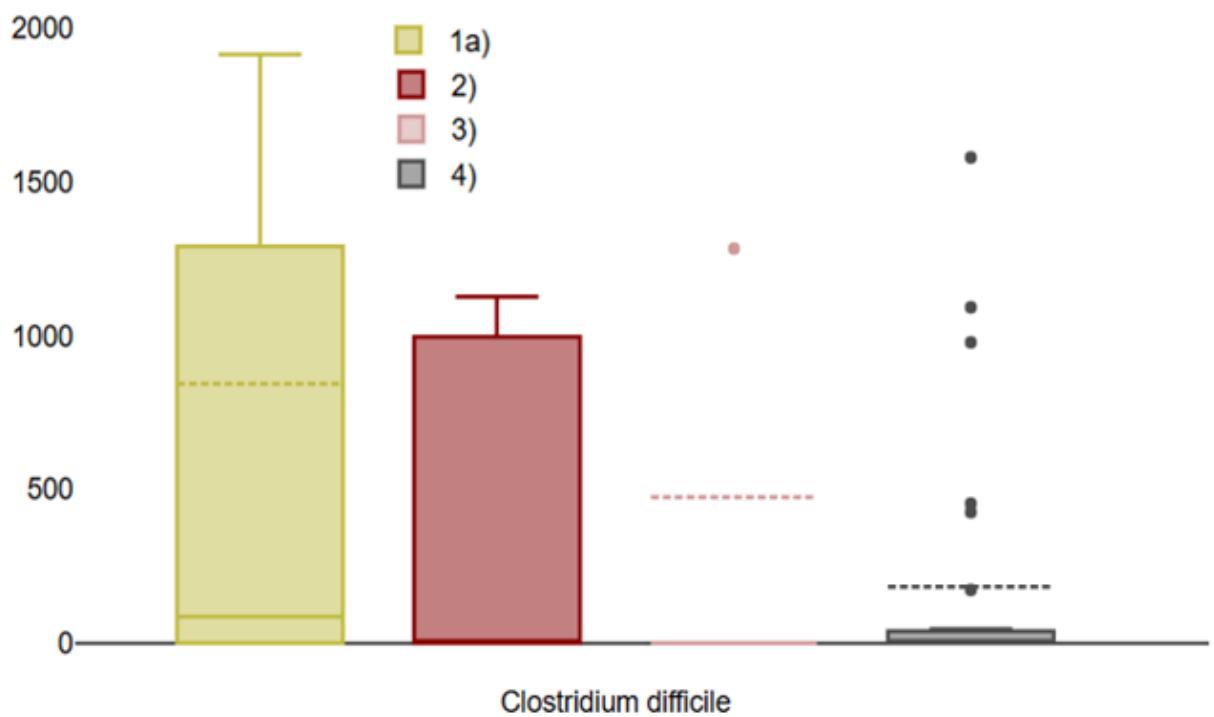


Рисунок 13 – Количество *Clostridium difficile* в образцах кала в группах 1-4

### 3.5 Нарушение кишечной микробиоты при обострении хронического пиелонефрита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек 3-4 стадии

В нашем исследовании была отдельно выделена подгруппа 1б, в которую вошли пациенты с СД 2 типа, ХБП 3-4 стадии, СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, имевшие на момент сдачи образцов кала для анализа с помощью метода ГХМС ХП в стадии обострения и проходившие курс антимикробной терапии по поводу обострения последнего. В качестве антибактериальных препаратов применялись ципрофлоксацин и цефтриаксон, схемы терапии приведены в Таблице 8. Нами проведен анализ нарушений состава КМ у пациентов группы 1б в сравнении с участниками остальных групп (1а, 2, 3 и 4), результаты которого представлены в Таблице 20 и на Рисунках 14 и 15. Для оценки значимости применялись тест Краскелла-Уоллиса и апостериорный тест Данна.

По результатам анализа в подгруппе 1б, по сравнению с подгруппой 1а, было выявлено повышение численности ряда условно-патогенных микроорганизмов, обладающих провоспалительным потенциалом, а именно *Bacillus megaterium* (*Priestia megaterium*) до Мe  $8080 \times 10^5$  кл/г (p=0,045), *Peptostreptococcus anaerobius* 18623 до Мe  $60218 \times 10^5$  кл/г (p=0,015), *Rhodococcus spp.* до Мe  $1269 \times 10^5$  кл/г (p=0,036 с поправкой на множественные сравнения).

Мы отметили снижение общего микробного числа у пациентов группы 1а относительно групп 1б, 3 и здоровых добровольцев группы 4. Помимо этого, в пользу более выраженного нарушения КМ и дисбиоза кишечника у пациентов группы 1б свидетельствовало обнаруженное повышение количества условно-патогенных бактерий с провоспалительным потенциалом, таких как *Moraxella spp./Acinetobacter spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Alcaligenes spp./Klebsiella spp.*, *Veillonella spp.*, *Fusobacterium spp./Haemophilus spp.*, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus spp.* и, в особенности, *Clostridium difficile* (все p<0,05). Также необходимо отметить, что в подгруппе 1б наблюдалось самое большое количество суммарного эндотоксина в образцах кала, достигавшее среднего значения в 48,37 наномоль/мл (p<0,05).

Таблица 20 – Сравнительный анализ состава КМ у пациентов группы 1б, Me (Q1;Q3) 10<sup>5</sup> кл/г

Показатель	Подгруппа участников					Уровень <i>p</i>
	1а	1б	2	3	4	
<i>Общее микробное число</i>	329954 (215906; 620936)	846127 (470938; 968574)	473350 (191681; 1033665)	789672 (582460; 1044139)	729246 (428161; 914643)	$p_{1a-4}$ 0,038 $p_{1b-1a}$ 0,024* $p_{1a-3}$ 0,023
<i>Bacillus megaterium</i> ( <i>Priestia megaterium</i> )	1833 (0;10525) Сред. кол-во 7062,26	8080 (6651;11685) Сред. кол-во 15710,56	4067 (0;11176)	18312 (9039;48705)	3959 (0;9146)	$p_{1b-1a}$ 0,045*
<i>Streptococcus spp.</i>	65 (0;313)	382 (0;1433)	0 (0;109)	0 (0;0)	436,5 (0;4371)	$p_{1b-3}$ $p_{1b-2}$ 0,028*
<i>Clostridium difficile</i>	86 (0;1353)	198 (0;2040)	0 (0;1126)	0 (0;0)	0 (0;46)	$p_{1b-3}$ 0,016* $p_{1b-4}$ 0,03*
<i>Clostridium perfringens</i>	26200 (8955;46039)	76265 (28387;108248)	27299 (5841;119466)	8483 (467;69223)	48069,5 (19179;80441 )	$p_{1b-3}$ 0,019*

Показатель	Подгруппа участников					Уровень <i>p</i>
	1а	1б	2	3	4	
<i>Fusobacterium</i> <i>spp./Haemophilus</i> <i>spp.</i>	884 (486;1295)	1636 (1193;3519)	556 (0;1718)	0 (0;585)	1054,5 (621;1490)	p <sub>1б-3</sub> 0,003 p <sub>1б-2</sub> 0,034*
<i>Peptostreptococcus</i> <i>us anaerobius</i> <i>18623</i>	26089 (12205;46912) Средн. кол-во 35382,48	60218 (46438;91669) Средн. кол-во 79810,56	28551 (21946;71209)	50763 (29018;92074)	45255,5 (16574;60009) )	p <sub>1б-1а</sub> 0,015*
<i>Veillonella</i> spp.	318 (122;448)	496 (195;963)	123 (0;539)	0 (0;0)	312,5 (177;536)	p <sub>1б-3</sub> 0,018
<i>Rhodococcus</i> spp.	455 (252;871) Средн. кол-во 583,61	1269 (1021;2151) Средн. кол-во 1909,00	358 (136;829)	397 (263;735)	953,5 (573;1398)	p <sub>1б-2</sub> 0,007 p <sub>1б-3</sub> 0,022 p <sub>1б-1а</sub> 0,036
<i>Alcaligenes</i> <i>spp./Klebsiella</i> <i>spp.</i>	0 (0;667)	1172 (0;1707)	0 (0;280)	0 (0;0)	422 (130;559)	p <sub>1б-3</sub> 0,004 p <sub>1б-2</sub> 0,011*
<i>Moraxella</i> <i>spp./Acinetobacte</i> <i>r</i> spp.	163 (0;359)	675 (205;745)	0 (0;782)	0 (0;0)	361 (157;421)	p <sub>1б-3</sub> 0,009 p <sub>1б-2</sub> 0,034*

Показатель	Подгруппа участников					Уровень <i>p</i>
	1а	1б	2	3	4	
<i>Porphyromonas</i> <i>spp.</i>	163 (93;203)	390 (198;563)	64 (0;272)	0 (0;86)	165,5 (83;269)	$p_{1б-3}$ $<0,001$ $p_{1б-2} 0,019$
Суммарный эндотоксин (наномоль/мл)	12,08 (7,25;21,56) Средн. кол-во 17,07	48,37 (24,04;71,1) Средн. кол-во 63,21	8,33 (5,76;27,73)	2,69 (0,78;9,87)	21,48 (12,68;34,25)	$p_{1б-2} 0,041$ $p_{1б-3}$ $<0,001$ $p_{1б-1a}$ 0,009*

\* уровень значимости без поправки на множественные сравнения

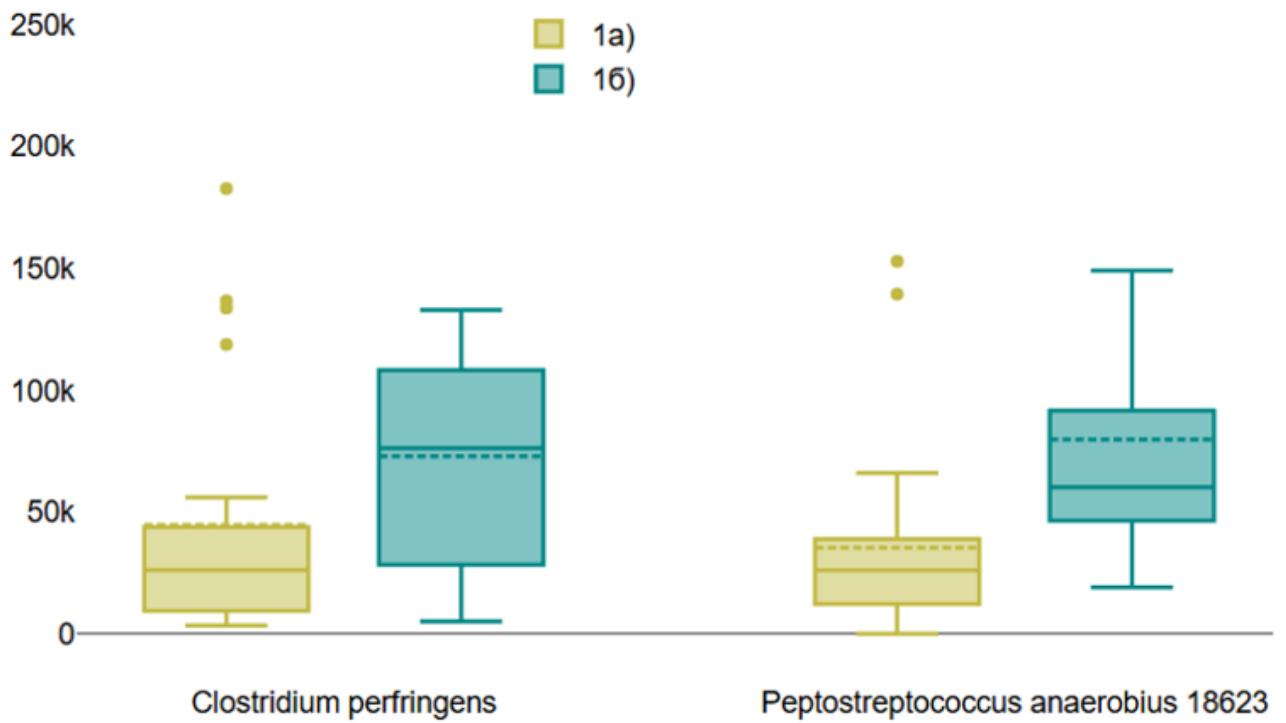


Рисунок 14 – Сравнение содержания бактерий *Clostridium perfringens* и *Peptostreptococcus anaerobius 18623* в образцах кала в подгруппах 1а и 1б

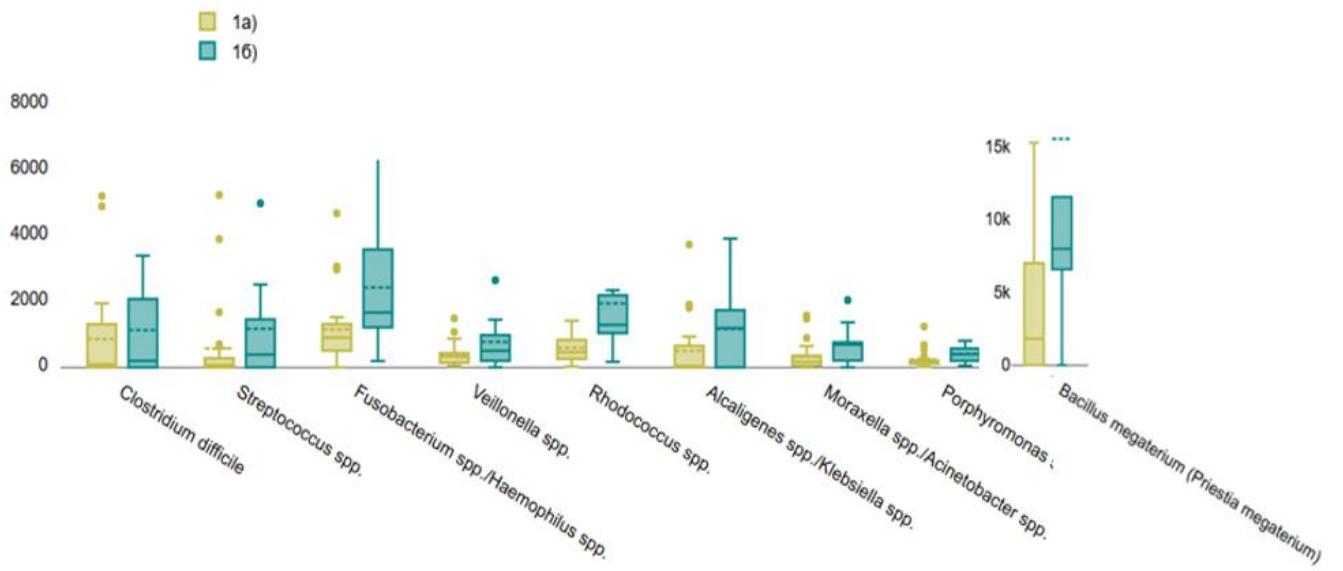


Рисунок 15 – Сравнение содержания некоторых бактерий с провоспалительным потенциалом в образцах кала в подгруппах 1а и 1б

## Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании нарушения КМ при ХБП на додиализных стадиях были получены результаты по частоте заболеваний органов пищеварения и некоторых других нозологий в данной категории пациентов, проанализированы результаты анкетирования по шкале GSRS, а также изучен массив данных о составе КМ, который был получен методом ГХМС образцов кала. Общее число участников, включенных в исследовании, соответствует аналогичным исследованиям, результаты которых были опубликованы в последнее время [63,110–112], поэтому выборку следует считать репрезентативной.

Согласно протоколу исследования, нами были сформированы следующие группы участников: здоровые добровольцы, или группа контроля (группа 4), и пациенты с СД 2 типа, которые для оптимизации статистических расчетов, в свою очередь, были разделены на три группы: с СД 2 типа, но с СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и без подтвержденного диагноза ХБП (группа 3); с СД 2 типа и ХБП 2 стадии (группа 2); с СД 2 типа и ХБП 3-4 стадии (группа 1). Группа 1 была дополнительно разделена на две подгруппы, в зависимости от наличия ХП в стадии обострения на момент получения образцов кала для ГХМС (1б) или без такового (1а). Данное деление представлялось нам наиболее рациональным, поскольку позволило решить сразу несколько задач:

- 1) провести анализ нарушений в КМ у пациентов с СД 2 типа и ХБП на разных додиализных стадиях в сравнении со здоровыми добровольцами;
- 2) изучить особенности нарушений КМ по мере прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа;
- 3) благодаря выделению группы 3 оценить нарушения КМ при СД 2 типа у пациентов с сохранной функцией почек, чтобы исключить те изменения в КМ, которые могли быть спровоцированы обусловленными ХБП патологическими процессами;
- 4) оценить особенности КМ у пациентов с СД 2 типа и ХБП 3-4 стадии в

зависимости от наличия ХП в стадии обострения.

По результатам анализа имеющихся у пациентов 1-3 групп заболеваний органов пищеварения было установлено, что они чаще встречались при СД 2 типа и ХБП с СКФ  $<90$  мл/мин/1,73 $m^2$  – у 61,8% пациентов, чем при СД 2 типа без подтвержденного диагноза ХБП (СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 $m^2$ ) – в 7,1% случаев ( $p<0,01$ ). Этот результат соответствует данным литературному обзору Costa-Moreira P. и соавт. (2020), в котором частота заболеваний органов пищеварения увеличивалась по мере прогрессирования ХБП [74].

Частая встречаемость заболеваний органов пищеварения при ХБП может иметь несколько объяснений. При ХБП мочевина в повышенных количествах пропотевает через стенку кишечника, негативно влияет на КМ, а также на сократимость гладких миоцитов стенки кишки, снижая моторику и увеличивая время прохождения химуса. Синтез и всасывание уремических токсинов так же повышается [87,88]. В итоге это приводит к формированию симптомов кишечной диспепсии, а далее и к появлению тех или иных заболеваний, при которых описанные нарушения можно считать факторами риска [74]. В связи с тем, что в значительной доле случаев ХБП связана с СД 2 типа, нельзя недооценивать такой фактор повышенной частоты заболеваний органов пищеварения, как нарушение нервной регуляции работы ЖКТ (как элемент вегетативной полинейропатии). Поскольку дисбиоз кишечника сопровождает практически все заболевания органов пищеварения, выявленные нами нарушения КМ, которые провоцируются СД 2 типа и ХБП, могут ускорять развитие заболеваний ЖКТ. Это подтверждается некоторыми экспериментальными данными, например Chiu C.C. и соавт. (2017), которые показали, что трансплантация кала от пациентов с НАЖБП усиливает гепатостеатоз и воспаление, вызванные диетой с высоким содержанием жиров у мышей-реципиентов [161], а также другими работами, в частности данными метаанализа 23 исследований с участием 1340 человек, оценивающих КМ у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми людьми, где были выявлены более низкие уровни *Lactobacillus spp.* ( $p<0,01$ ) и *Bifidobacterium spp.* ( $p<0,01$ ), но более высокие уровни *E. coli* ( $p<0,01$ ) и *Enterobacter spp.* ( $p=0,05$ ),

что так же подтверждает роль дисбиоза кишечника в развитии заболеваний органов пищеварения [162].

В целом, проблеме заболеваний органов пищеварения при ХБП уделяется недостаточно внимания, меры их профилактики в литературе излагаются без четкой привязки к ХБП и СД [74,163-165]. Результаты проведенного нами исследования подтверждают необходимость дальнейшего изучения особенностей патогенеза заболеваний органов пищеварения при СД 2 типа и ХБП.

Обращает на себя внимание, что в нашем исследовании наиболее частым заболеванием органов пищеварения оказался жировой гепатоз (НАЖБП), который наблюдался у 29,1% пациентов с ХБП. В работе Behairy M.A. (2021) сообщается о распространенности НАЖБП в 56,25% у пациентов с ХБП [166]. Распространённость ХБП у пациентов с НАЖБП составляет от 20% до 55% [167]. В связи с тем, НАЖБП и ХБП считаются метаболическими расстройствами с целым рядом общих звеньев патогенеза, данный результат можно считать объяснимым. Более того, инсулинерезистентность считается фактором риска развития жирового гепатоза, который, в свою очередь, можно считать фактором риска ХБП [168-170]. В метаанализе Mantovani A. и соавт. (2022) было показано, что НАЖБП ведет к увеличению риска прогрессирования ХБП до 3 стадии и выше в 1,45 раза [171]. Известно, что ХБП относится к главным факторам сердечно-сосудистого риска, при этом по результатам метаанализа 36 исследований Mantovani A. и соавт. (2021) предложили относить и НАЖБП к независимым факторам сердечно-сосудистого риска, особенной на стадии выражено фиброза [172]. Отечественными клиническими рекомендациями рекомендовано применение ингибиторов АПФ и сартанов у пациентов с НАЖБП и ХБП с целью замедления прогрессирования нарушений функции почек и предотвращения прогрессирования неалкогольного стеатогепатита (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 4) [173]. По мнению Raj D. и соавт. (2020), нарушение КМ играет существенную роль в патологической оси «кишечник-печень-почки», способствуя развитию и прогрессированию как ХБП, так и НАЖБП [174].

Для анализа выраженности симптомов дисбиоза кишечника у участников исследования нами была использована шкала оценки качества жизни (GSRS), которая широко применяется для оценки качества жизни пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями. В целом, полученные нами результаты подтвердили, что суммарный балл по шкале GSRS значимо выше у пациентов 1-3 групп, т.е. на фоне СД 2 типа и ХБП ( $p<0,05$ ), что подчеркивает связь нарушений функции органов ЖКТ с этими заболеваниями. Наиболее выраженные симптомы по шкале GSRS отмечались нами в подгруппе 1б, что объяснялось антибиотикотерапией по поводу обострения ХП.

В качестве сравнения можно привести результаты недавнего исследования Karahan D. и Şahin İ. (2022), в котором были выявлены следующие наиболее частые жалобы со стороны ЖКТ у пациентов с ХБП: диспепсия (50%), тошнота (45%) и боль в эпигастрии (44%), а из заболеваний ЖКТ наиболее часто встречались гастрит (62%) и рефлюкс-эзофагит (39%) [10]. В нашем исследовании у пациентов с СД и ХБП наиболее частыми жалобами на ЖКТ являлись: урчание (63,3%), вздутие (51,7%), учащение стула (48,3%), неоформленный стул (43,3%). Из заболеваний хронический гастрит наблюдался у 17,4% пациентов группы 1а и у 9% пациентов, если брать в расчет всех участников исследования с СД и ХБП, а диагноза рефлюкс-эзофагит не было ни у одного из участников исследования, несмотря на выявленные жалобы на изжогу у 16,7% при анкетировании. Данные расхождения можно объяснить тем, что в исследовании Karahan D. и Şahin İ. принимали участие пациенты с тяжелым течением ХБП, в т.ч. получавшие диализ, а в нашу работу включались только пациенты на додиализных стадиях. Сопоставляя результаты обоих исследований, можно говорить о повышении частоты заболеваний органов пищеварения по мере прогрессирования ХБП.

В работе Сосниной В.С. и Симоновой Ж.Г. (2024) подтверждено прогредиентное повышение суммарного балла по шкале GSRS по мере прогрессирования ХБП, при этом в их исследовании суммарный балл по шкале GSRS у пациентов с ХБП 1-3 стадий составил  $6,04\pm6,14$  [175], что оказалось заметно меньше, чем в нашем исследовании (Таблица 16). Данное расхождение

можно объяснить тем, в нашем исследовании принимали участие пациенты, не получавшие препаратов, влияющих на функцию органов ЖКТ, во избежание получения некорректных результатов исследования образцов кала методом ГХМС.

Представляют интерес установленные нами корреляции между суммарным баллом по шкале по шкале GSRS и рядом показателей, таких как СКФ (-0,67), общее микробное число (-0,43), *Lactobacillus spp.* (-0,23), *Bacteroides fragilis* (-0,28), *Propionibacterium freudenreichii* (-0,28), *Ruminococcus spp.* (-0,30), *Clostridium propionicum (Anaerotignum propionicum)* (-0,42), *Propionibacterium jensenii* (-0,45), *Eubacterium spp.* (-0,51); для уровня расчетной СКФ нами были установлены положительные корреляционные связи с общим микробным числом (0,25) и количеством бактерий *Clostridium propionicum (Anaerotignum propionicum)* (0,21), *Propionibacterium jensenii* (0,31), *Ruminococcus spp.* (0,27). Все перечисленные бактерии объединяют способность продуцировать КЦЖК [61].

Следует отметить, что снижение общего микробного числа и количества бактерий-продуцентов КЦЖК, установленное методом ГХМС образцов кала пациентов, по мере ухудшения функции ЖКТ при прогрессировании ХБП нами описано впервые. По нашим данным, значимое снижение общего микробного числа у пациентов с ХБП в сравнении со здоровыми добровольцами наблюдается начиная с 3 стадии ХБП и составляет в среднем в 1,75 раза (Ме с  $729246 \times 10^5$  кл/г до  $329954 \times 10^5$  кл/г). Снижение общего микробного числа свидетельствует о нарушении КМ и дисбиозе, в том числе о снижении продукции КЦЖК, что, в свою очередь, может способствовать провоспалительной активности и ускорению почечного фиброза [176–178].

Снижение количества бактерий, продуцирующих КЦЖК, мы наблюдали у пациентов начиная уже со 2 стадии ХБП. При этом количество *Clostridium propionicum (Anaerotignum propionicum)* снижалось в среднем в 9,16 раз (Ме  $2213,4 \times 10^5$  кл/г против  $20153,9 \times 10^5$  кл/г у здоровых добровольцев, соответственно), *Propionibacterium jensenii* – в среднем в 1,85 раз (Ме  $49351,2 \times 10^5$  кл/г против  $91367,2 \times 10^5$  кл/г) (все  $p < 0,05$ ). Число бактерий-продуцентов КЦЖК

*Eubacterium spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Lactobacillus spp.* на 2 стадии ХБП не отличалось от такового у здоровых добровольцев, однако с 3 стадии ХБП мы наблюдали значимое снижение их количества в сравнении со здоровыми добровольцами: *Eubacterium spp.* в 1,76 раз (Ме с  $134421,5 \times 10^5$  кл/г до  $76141 \times 10^5$  кл/г), *Ruminococcus* в 4,19 раз (Ме с  $2849,5 \times 10^5$  кл/г до  $680 \times 10^5$  кл/г), *Lactobacillus spp* в 2,28 раз (Ме с  $26925,5 \times 10^5$  кл/г до  $11793 \times 10^5$  кл/г) (все  $p < 0,05$ ).

Полученные нами результаты имеют важное значение, поскольку известно, что нарушение КМ в виде снижения общего микробного числа и уровня продукции КЦЖК ассоциируется с нарушением барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки, повышением проницаемости кишечной стенки для патогенов и токсинов с провоспалительными эффектами [51,52], чем и может быть обусловлено усиление симптомов желудочной и кишечной диспепсии [177–179]. Обратная связь суммарного балла по шкале GSRS с уровнем расчетной СКФ закономерно отражает прогрессирование тяжести желудочно-кишечных расстройств при с прогрессировании ХБП [10,176]. В нашем исследовании впервые с помощью метода ГХМС образцов кала описано, как именно меняется количество конкретных представителей КМ при прогрессировании ХБП у пациентов с СД 2 типа, что подтверждает современные представления о патогенетической роли КМ при снижении функции почек.

Усиление симптомов желудочной и кишечной диспепсии по мере прогрессирования ХБП, показанное в нашем исследовании, дополнительно подтверждает существование патологической оси «кишечник-почки». По данным обзора Chi M. и соавт. (2021), при снижении почечной функции в просвете толстой кишки при участии КМ повышается синтез уремических токсинов (ТМАО, крезол, п-крезил сульфат, индоксил сульфат и др.), которые ввиду повышенной проницаемости кишечной стенки (сниженная продукция КЦЖК) поступают в системный кровоток [97]. И хотя удельный вес токсинов, образовавшихся в кишечнике, не велик, эксперты Европейской рабочей группы по изучению уремических токсинов обращают внимание на то, что их воздействие может иметь клиническое значение ввиду значительного

накопления, благодаря прочной связи с белками [94]

Усиление симптомов дисбиоза по мере прогрессирования ХБП можно также связать с выявлением в нашем исследовании значимым повышением количества бактерии *Clostridium difficile*, начиная с 3 стадии заболевания, в среднем в 4,6 раз (средние значения  $843,7 \times 10^5$  кл/г против  $183,3 \times 10^5$  кл/г соответственно), в сравнении со здоровыми добровольцами ( $p < 0,05$ ). Помимо этого, нами были установлены корреляционные связи между количеством *Clostridium difficile* в образцах кала и суммарным баллом по шкале GSRS (0,26), СКФ (-0,29), ИМТ (0,22). *Clostridium difficile* является компонентом нормальной КМ, хотя и содержится в ней в небольших количествах, однако при определенных условиях способен начать продуцировать энтеро-и цитотоксины, а также белок, угнетающий перистальтику кишечника, вызывая псевдомембранозный колит [180,181].

Известно, что инфекция, связанная с *Clostridium difficile*, у пациентов с ХБП встречается чаще, чем в общей популяции, протекает с более частым рецидивом и имеет более тяжелое клиническое течение [182]. По-видимому, это связано с более частыми госпитализациями и более частым назначением антибиотиков у пациентов с ХБП (в т.ч. по поводу ХП), усугубляющимся вследствие этого дисбиозом кишечника и нарушениями иммунной системы. Нарушения работы иммунной системы при ХБП обусловлены так же этиологическими причинами (в случае СД 2 типа) и уремической токсичностью. Имеются работы, говорящие в пользу высокой эффективности трансплантации фекальной микробиоты при псевдомембранозном колите у пациентов с ХБП, превосходящей ванкомицину [183,184].

Наше исследование показывает, что наблюдающийся рост количества *Clostridium difficile* при прогрессировании ХБП и установленные корреляционные связи свидетельствуют в пользу значимости данной бактерии в понимании особенностей патологической оси «кишечник-почки».

В наибольших количествах мы наблюдали содержание *Clostridium difficile* ( $Me 198 \times 10^5$  кл/г) у пациентов в группе 1б, получавших антибиотикотерапию по

поводу обострения ХП, что свидетельствовало о выраженному дисбиозе. Параллельно с этим, в подгруппе пациентов 1б, в сравнении с подгруппой 1а, было установлено статистически значимое повышение содержания численности условно-патогенных микроорганизмов, обладающих провоспалительным потенциалом: *Bacillus megaterium* (*Priestia megaterium*) в среднем в 2,22 раза (Ме с  $1833 \times 10^5$  кл/г до  $8080 \times 10^5$  кл/г), *Peptostreptococcus anaerobius* 18623 в среднем 2,25 раз (Ме с  $26089 \times 10^5$  кл/г до  $60218 \times 10^5$  кл/г), *Rhodococcus spp.* в среднем 3,27 раз (Ме с  $455 \times 10^5$  кл/г до  $1269 \times 10^5$  кл/г) (все  $p < 0,05$ ). Также необходимо отметить, что в подгруппе 1б нами наблюдалось самое большое количество эндотоксина в образцах кала, увеличенное в сравнении с группой 1а в среднем в 3,65 раз (Ме с 12,08 наномоль/мл до 48,37 наномоль/мл,  $p < 0,05$ ), что ещё раз подчеркивало влияние обострений ХП и антимикробной терапии на усугубление выраженности дисбиоза кишечника. Полученные нами результаты говорят в пользу предлагаемой некоторыми авторами теории о значимости нарушений иммунной системы и процессов воспаления, формирующихся в результате дисбиоза кишечника, на течение ХБП [97,185].

У пациентов с СД 2 типа без подтвержденной ХБП (группа 3) нами было установлено увеличение содержания в образцах кала в среднем в 5 раз бактерии *Bacillus megaterium* (*Priestia megaterium*) по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p=0,014$ ). На сегодняшний день о клиническом значении данного представителя КМ известно очень мало. В литературе имеются описания нескольких клинических случаев (гангрены стопы, абсцесса головного мозга, кожных инфекций, кератита, воспаления в результате перекрута яичника), при которых данный микроорганизм был выделен в качестве одного из предполагаемых возбудителей [186], что говорит о провоспалительном потенциале *Bacillus megaterium* (*Priestia megaterium*).

Известно, что *Peptostreptococcus anaerobius* 18623 является одним из наиболее распространенных микроорганизмов в структуре КМ, не причиняя значительного вреда в обычных условиях. Однако, увеличение количества подобных микроорганизмов может нарушать баланс в КМ, приводя к развитию

дисбиоза кишечника и повышая риск развития различных заболеваний, в том числе ИМП [187,188]. Кроме кишечника, *Peptostreptococcus anaerobius* также присутствуют в микробиоте женских половых путей. В литературе описан случай ИМП у 62-летнего мужчины, вызванной *Peptostreptococcus anaerobius*, с множественной лекарственной устойчивостью [189]. Было показано, что в образцах фекалий и в биоптате толстой кишки пациентов с колоректальным раком имелась более высокая концентрация *Peptostreptococcus anaerobius*, чем в образцах здоровых добровольцев. В эксперименте показано, что *Peptostreptococcus anaerobius* усиливает дисплазию толстой кишки в модели колоректального рака у мышей [190].

Касательно бактерий рода *Rhodococcus spp.*, в литературе описаны случаи заболеваний, вызванных *Rhodococcus equi* у пациентов с ВИЧ-инфекцией (пневмонии, подкожного абсцесса, абсцесса мозга, менингита, эндофталмита, язвы роговицы, инфекции костей и суставов) [191]. Сообщалось о росте численности *Rhodococcus spp.* в составе КМ при сепсисе у детей, а также о прямой корреляции количества *Rhodococcus spp.* с уровнем ФНО- $\alpha$  при язвенном колите [192,193].

Нами установлена прямая корреляция между уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови с количеством бактерий *Rhodococcus spp.* в образцах кала (0,35). Связь данного рода бактерий с ХБП или СД 2 типа ранее в литературе не описывалась. Некоторые авторы сообщали об обнаружении *Rhodococcus spp.* в моче и в составе мочевых камней при мочекаменной болезни (МКБ) методом ГХМС примерно в равных концентрациях [194]. По данным Santiso-Bellón C. и соавт. (2025), *Rhodococcus spp.* может нарушать репликацию норовирусов в кишечнике, препятствуя развитию обусловленной данным вирусом диареи [195]. Однако в литературе имеется больше данных для отнесения этого микроорганизма к условно-патогенным с провоспалительным потенциалом [196,197].

Из других результатов хочется отметить положительную корреляцию количества бактерий *Actinomyces spp.* с суммарным баллом по шкале GSRS (0,40)

и ИМТ (0,35), а также отрицательную корреляцию с уровнем СКФ (-0,40). Значение этих данных еще предстоит оценить, на сегодняшний день в литературе имеются ограниченные данные о роли *Actinomycetes spp.*, в частности, упоминается об участии этих бактерий в обмене гликанов, о возможной роли при ВЗК, а также о возможной связи с риском преждевременных родов [198,199].

Для ИМТ, нами обнаружены корреляционные связи, помимо обсужденных выше, с общим микробным числом (-0,21) и количеством бактерий *Bacteroides fragilis* (-0,28), *Clostridium propionicum* (*Anaerotignum propionicum*) (-0,27), *Eubacterium spp.* (-0,26), *Prevotella spp.* (-0,30), *Propionibacterium jensenii* (-0,31). Эти результаты соответствуют литературным данным о снижении количества бактерий-продуцентов КЦЖК у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [200]. Как известно, избыточная масса тела является фактором риска развития СД 2 типа и ассоциирована с воспалительными процессами, в том числе при ВЗК [201–203].

Для ЛПНП обнаружена прямая корреляция с количеством *Bacillus cereus* (0,27). Это не отражено в литературе, однако также может быть следствием дисбиоза кишечника и вовлеченности данной бактерии в процессы обмена липидов. Следует помнить, что коррекция дислипидемии при СД и ХБП с помощью статинов является обязательным компонентом лечения, а повышенный уровень ЛПНП может лишь свидетельствовать о недостижении целевых значений данного показателя.

Касательно уровня калия сыворотки крови, нами была установлена прямая корреляция данного показателя с количеством частиц вируса *Epstein-Barr virus HHV-4* (+0,30), известным также, как вирус герпеса 4 типа, вызывающий инфекционный мононуклеоз, в образцах кала. Данное заболевание может протекать с поражением почек в виде острого канальцевого некроза или тубулоинтерстициального нефрита, а также, в редких случаях, в виде нефропатии минимальных изменений [204]. Увеличение количества ДНК данного вируса в образцах кала мышей ассоциировалось, по данным Fadlallah S. и соавт. (2023), с увеличением продукции провоспалительных цитокинов, системным воспалением

и развитием аутоиммунных заболеваний [205]. Однако данных о связи с увеличением сывороточного калий в литературе мы не встретили. Вероятно, увеличенное содержание вируса *Epstein-Barr virus* в КМ может являться одним из признаков нарушения КМ при ХБП.

В группе пациентов с СД 2 типа без ХБП относительно здоровых добровольцев нами было обнаружено значительное снижение (в среднем в 2 раза) количества *Propionibacterium jensenii* ( $p=0,006$ ) и в 2,8 раза количества *Clostridium propionicum* (*Anaerotignum propionicum*) в образцах кала ( $p=0,022$ ). Эти бактерии образуют в ходе своей жизнедеятельности КЦЖК пропионат в качестве основного продукта ферментации. Кроме того, *Propionibacterium jensenii* является продуцентом витамина В12 [206]. В работе Власов А.А. и соавт. (2020) показана отрицательная корреляция количества *Propionibacterium jensenii* в кишечнике с уровнем С-реактивного белка, ИЛ-6 и ИЛ-10 сыворотки крови у пациентов с ХСН [207]. Активно изучается возможность применения данного микроорганизма в составе пробиотиков для нормализации функционирования КМ, показана его высокая антагонистическая активность в отношении условно-патогенных бактерий (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*) [206,208]. Уменьшение количества *Propionibacterium jensenii* у пациентов с СД 2 типа говорит о важности учета дисбиотических процессов в кишечнике в патогенезе данного заболевания.

Следует отметить, что до 10% образуемого в кишечнике пропионата попадает в кровоток и оказывает ряд системных эффектов [209]. В частности, имеются данные о том, что пропионат может укорять липолиз и повышает чувствительность тканей к инсулину [209,210]. Так же пропионат способствует повышению уровня гормонов энтероглюкагона (глюкагоноподобный пептид 1, ГПП-1) и пептида YY. ГПП-1 – это пептидный гормон из семейства инкретина, который вырабатывается в кишечнике в ответ на прием пищи, усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина, снижает аппетит, вызывает чувство сытости. Пептид YY синтезируется в стенке кишки в ответ на поступление химуса из желудка, замедляя его продвижение, а поступая в кровоток, блокирует в

гипоталамусе нейроны, стимулирующие возникновение аппетита [209]. Есть сведения, что пропионат ингибирует апоптоз  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и способствуют их пролиферации, что приводит к улучшению обмена глюкозы [209]. Сообщается, что диетические добавки с пропионатом могут увеличивать секрецию инсулина [211]. Таким образом, в литературных источниках имеется информация о важности КЦЖК (в особенности, пропионата) в регуляции углеводного обмена и снижении аппетита. Это позволяет рассматривать нарушение КМ у пациентов с СД 2 типа в качестве фактора, ухудшающего течение заболевания.

Касательно нефропротективной роли КЦЖК, следует отметить, что пропионат и бутират совместно подавляют экспрессию 103 генов, связанных с воспалительными процессами и активацией иммунной системы, вызванной ФНО- $\alpha$  в клетках почечных канальцев. В эксперименте *in vivo* на мышах введение пропионата и бутиратов либо до, либо вскоре после острого повреждения почек у мышей предотвращало или замедляло прогрессирование повреждения. Об этом свидетельствовало снижение содержания маркеров повреждения почек, маркеров воспаления и фиброзирования, а также восстановление функции почек в долгосрочной перспективе [176]. Сообщается, что у пациентов с ХБП, получавших ГД, после 12-недельного приема капсул с пропионатом натрия по 500 мг 2 р/сут наблюдалось снижение маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (на 46%), ИЛ-2 (на 27%), ИЛ-17 (на 15%), образующихся в кишечнике уремических токсинов индоксил сульфата (на 30%) и п-крезил сульфата (на 50%), а также маркеров оксидативного стресса малонового диальдегида (на 32%) и активности глутатионпероксидазы (на 28%). [212]. Данное исследование говорит о важной роли КМ в поддержании синтеза КЦЖК, а значит, необходимости анализа КМ на предмет выявления пониженного содержания бактерий-продуцентов КЦЖК и коррекции выявленных нарушений.

Что касается снижения уровня бактерий-продуцентов КЦЖК *Eubacterium spp.* и *Ruminococcus* по мере прогрессирования ХБП, наши данные совпадают с результатами исследования Wang H. и соавт. (2023), в котором по результатам

анализа КМ 68 пациентов с ХБП разной степени тяжести и 20 здоровых добровольцев методом секвенирования, уровень *Eubacterium spp.* и *Ruminococcus spp.* были значительно снижены в группах с ХБП 3-5 стадии, их количество положительно коррелировало с показателем расчетной СКФ [118].

Обнаруженное нами снижение количества *Lactobacillus spp.* по мере прогрессирования ХБП является наглядным проявлением дисбиоза кишечника, а *Lactobacillus spp.* являются одними из наиболее часто используемых пробиотических штаммов для его коррекции. В некоторых источниках сообщалось о снижении численности *Lactobacillus spp.* при ХБП, однако эти данные немногочисленны [117]. В работе Zhang X. и соавт (2023) было продемонстрировано снижение численности *Lactobacillus spp.* у 39 пациентов с ХБП, находящихся на ГД, по сравнению со здоровыми лицами, а также отрицательная корреляция численности бактерий данного рода с уровнями ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  [213]. По мнению Hanifi G. и соавт. (2020), *Lactobacillus spp.* могут подавлять аэробные бактерии, нормализовать состав КМ, снижать уровень уремических токсинов у пациентов с ХБП [214]. Yoshifuji A. и соавт. (2016) сообщали, что *Lactobacillus spp.* способны снижать уровень индоксил сульфата и мочевины в сыворотке, а также экскрецию белка с мочой у крыс с ХБП [215]. В другом эксперименте на мышах было показано, что применение *Lactobacillus paracasei* и *Lactobacillus plantarum* в качестве пробиотиков значительно улучшало функцию почек, снижая окислительный стресс и провоспалительные реакции, а также повышало численность комменсальных бактерий, особенно производителей КЦЖК [216]. По мнению Mlynarska E.I. и соавт. (2024), назначение пробиотиков с *Lactobacillus spp.* при лечении ХБП может способствовать снижению уровней ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-18 и эндотоксина в сыворотке крови [217].

Касательного выявленного нами снижения количества *Bacteroides fragilis* в среднем в 4,22 раза у пациентов группы 3 в сравнении со здоровыми добровольцами ( $p<0,001$ ), следует отметить, что данные бактерии так же относятся к продуцентам КЦЖК, входят в филометаболическое ядро КМ толстой

кишки [218], в литературе имеются указания на снижение уровня данных бактерий в образцах кала у пациентов с СД 2 типа, что было установлено с помощью ПЦР [219]. В настоящее время исследуются возможности применения *Bacteroides fragilis* в качестве пробиотика для профилактики СД, хотя эффективность пока показана только на моделях мышей (пероральное введение *Bacteroides fragilis* снижало заболеваемость СД с 69% до 33% и удваивало уровень инсулина в сыворотке по сравнению с группой мышей, получающих плацебо) [220]. Обсуждается так же профилактическая роль *Bacteroides fragilis* в отношении СД 2 типа на основе данных о возможности стимулирования выработки противовоспалительного цитокина ИЛ-10 при участии этих бактерий и подавления провоспалительных цитокинов [221]. Однако существуют сведения и о возможном отрицательном влиянии о *Bacteroides fragilis* на метаболизм глюкозы и массу тела, что было показано на модели мышей, получавших питание с высоким содержанием жиров. В итоге предполагается, что *Bacteroides fragilis* оказывают положительные эффекты при нормальной диете, но при диете с повышенным содержанием жиров их влияние следует оценивать как негативное [222]. Zhou W. И соавт. (2022) на модели мышей показали возможность замедления почечного фиброза при пероральном назначении *Bacteroides fragilis*, что может в дальнейшем найти применение у пациентов с ХБП [223].

Обсуждая роль бактерий рода *Prevotella*, следует сказать, что они являются продуцентами КЦЖК пропионата через ферментацию неперевариваемых углеводов [224]. В нашем исследовании было установлено уменьшение количества *Prevotella spp.* в среднем в 2,5 раза в группе 3 (СД 2 типа без подтвержденной ХБП) по сравнению с группой контроля ( $p=0,013$ ). В литературе сообщается, что пероральное введение *Prevotella copri* (главный вид превотелл в составе КМ) мышам с диабетом увеличило экспрессию и секрецию ГПП-1, значительно снижало гипергликемию, резистентность к инсулину и накопление липидов, что может иметь потенциал в качестве пробиотика при СД 2 типа [225]. *Prevotella* является антагонистом в отношении формирования и функционирования энтеротипа *Bacteroides*, который ассоциируется с риском

развития СД 2 типа из-за повышения на их фоне уровня липополисахаридов в крови, ведущего к снижению чувствительности к инсулину [226]. В литературе также имеются данные о снижении относительной численности *Prevotella spp.* при СД [227]. Интересно, что аналогично данным о *Bacteroides fragilis*, существуют обратные данные о негативном влиянии *Prevotella spp.* на углеводный обмен, полученные на модели мышей на высокожировой диете [228], что подтверждает предположение о различной роли тех или иных представителей КМ в зависимости от внешних факторов, таких как питание.

Нами описано снижение количества целого ряда условно-патогенных и патогенных микроорганизмов при СД 2 типа, таких как *Pseudomonas aeruginosa* *Porphyromonas spp.*, *Moraxella spp./Acinetobacter spp.*, *Kingella spp.*, *Alcaligenes spp./Klebsiella spp.*, *Veillonella spp.*, *Fusobacterium spp./Haemophilus spp.*, *Hathewaya histolytica (Cl. Hystolyticum)/Str. Pneumonia*, *Streptococcus spp.*, однако, учитывая их сравнительно небольшую долю в структуре КМ участников исследования, эти данные представляются не значимыми. Для бактерий рода *Veillonella* в литературе описана ассоциация с выработкой КЦЖК, поэтому снижение их количества может предположительно иметь отрицательный эффект, однако данный род бактерий обладает также провоспалительным потенциалом, что не позволяет сделать однозначный выводов о положительном или отрицательном характере уменьшения их количества [229–231].

У пациентов группы 2 (СД 2 типа + ХБП 2 стадии) нами было выявлено увеличение количества бактерий *Corynebacterium spp.* в среднем в 4,4 раза ( $p=0,02$ ) по сравнению с группой контроля, в группе 3 (СД 2 типа без ХБП) отмечалась тенденция к увеличению содержания данных бактерий, но без достижения статистической значимости. Говоря о *Corynebacterium spp.*, следует отметить, что это транзиторные, условно-патогенные микроорганизмы, которые, помимо кишечника, также могут обнаруживаться в моче, в уретре и, значительно реже, в эякуляте и секрете предстательной железы [232,233]. Согласно данным литературы, эти микроорганизмы обычно безвредны, но могут начать усиленно размножаться и спровоцировать инфекционный процесс, если иммунная система

пациента ослаблена или если они проникают в стерильные места, так же, по данным Wallen Z.D. и соавт. (2022), их количество в КМ повышенено у пациентов с болезнью Паркинсона [234]. По результатам исследования Zheng H. и соавт. (2024), *Corynebacterium spp.* были значительно представлены в диабетических язвах стопы, в качестве факторов патогенности авторы указывали на способность этих бактерий подавлять пролиферацию клеток, способствовать локальному воспалению, апоптозу и пироптозу клеток, что могло значительно замедлять заживление [235]. Бактерия *Corynebacterium striatum* может становиться оппортунистическим патогеном и вызывать бактеремию у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на ГД [236].

В литературе описан случай спонтанного коринебактериального спондилодисцита у 55-летнего мужчины с ХБП, который находился на ГД в течение 7 месяцев [237]. Описано присутствие *Corynebacterium spp.* в моче реципиентов трансплантата почки, при этом это был единственный род бактерий, который чаще встречался у пациентов с хронической дисфункцией аллотрансплантата, чем в контрольной группе [238]. В другой работе была показана значительная положительная корреляция между уровнями HbA1C, холестерина, ЛПНП и количеством бактерий *Corynebacterium spp.* в КМ у пациентов среднего и пожилого возраста с СД 2 типа и 5 стадией ХБП, а также в три раза большее количество *Corynebacterium spp.* в группе ХБП по сравнению со здоровыми добровольцами [239].

Du L. и соавт. (2022) сделали предположение о возможной роли *Corynebacterium spp.* в развитии почечного фиброза и эффективности отвара Zhenwu, который способен подавлять рост этих бактерий, что показано на модели мышей [240]. Также известно, что представители данного рода могут вызывать ИМП, в том числе пиелонефрит [241].

Однако, говоря о микробиоте мочи, следует отметить работу, в которой *Corynebacterium auritumcosum*, *Corynebacterium coyleae*, *Corynebacterium graduronolyticum* были значительно более распространены в моче пациентов с СД 2 типа, а *Corynebacterium pyruviciproducens* – в моче участников контрольной

группы, что свидетельствовало о возможной различной роли тех или иных видов коринобактерий [242]. Araujo R. и соавт. (2024), по данным анализа средней порции мочи, кала и крови, было обнаружено истощение популяций *Corynebacterium spp.* (как и *Lactobacillus spp.*) у пациентов с СД 2 типа и ХБП на перитонеальном диализе [243].

Ye J. и соавт. (2023) сообщали об увеличении численности *Corynebacterium glutamicum* в КМ у мышей с СД 2 типа на фоне метформина, что с свою очередь положительно влияло на численность бактерий-продуцентов КЦЖК и способствовало восстановлению эубиоза [244]. По результатам другого эксперимента на мышах также сообщается о повышении количества *Corynebacterium glutamicum* у мышей с СД 2 типа в кишечнике в ответ на терапию диосметином (флавоноидное соединение с множественной фармакологической активностью, присутствующее в бобовых, оливках и цитрусовых), что коррелировало со снижением уровня глюкозы и повышением концентрации инсулина в сыворотке крови [245]. Таким образом, совокупность клинических данных указывает на то, что нарушение КМ с увеличением численности бактерий рода *Corynebacterium* может способствовать прогрессированию ХБП, поэтому их выявление в образцах кала у пациентов методом ГХМС может иметь клиническое значение. Тем не менее, значение отдельных видов рода *Corynebacterium* еще предстоит оценить.

Поскольку метод ГХМС позволяет определять некоторые грибы в КМ, нами были проанализированы полученные результаты и обнаружено значительное увеличение численности грибов рода *Aspergillus spp.* в среднем в 2,55 раз в КМ у пациентов группы 2 (СД 2 типа + ХБП 2 стадии) по сравнению с группой 3 (СД 2 типа без ХБП) и здоровыми добровольцами ( $p<0,05$ ). Данные по уровню *Aspergillus spp.* в КМ разнятся. В одном исследовании при изучении КМ у 92 пациентов с ХБП (1-5 стадии) не было обнаружено ни одного вида грибов, количество которых значительно различалось между пациентами с ХБП и здоровыми добровольцами [246]. В другой работе, напротив, было показано увеличение количества различных условно-патогенных микроорганизмов, в т.ч.

рода *Aspergillus*, в КМ пациентов с ХБП 5 стадии, была показана положительная корреляция количества этих микроорганизмов с уровнями креатинина, гомоцистеина и фенилацетилглицина в сыворотке крови [247]. По данным ряда работ, увеличение количества грибов *Aspergillus spp.* в КМ может быть признаком дисбиоза кишечника, приводить к повышению количества эндотоксина, эндотелиальной дисфункции, окислительному стрессу и способствовать прогрессированию ХБП [248–250].

Таким образом, наши результаты свидетельствуют о нарушении КМ у пациентов при СД 2 типа и ХБП на додиализных стадиях, а также о связи симптомов желудочной и кишечной диспепсии при ХБП с развивающимся на фоне этого заболевания дисбиозом, имеющим, по данным ГХМС, определённые отличительные признаки. Выявленные нами особенности нарушения КМ имеют корреляционные связи со многими лабораторными и расчетными клиническими показателями, а также подтверждаются литературными данными. Особенностью проведенного исследования является получение новых данных о количественном изменении бактерий в составе КМ с помощью метода ГХМС образцов кала, которые ранее не были представлены в литературе. Нами показано, что с помощью метода ГХМС можно оценить широкий диапазон изменений КМ при ХБП, в частности, оценить степень снижения общего микробного числа, количества бактерий-продуцентов КЦЖК, что можно учитывать при назначении лечения. В целом, наши результаты подтверждают мнение многих отечественных и зарубежных авторов о том, что дисбиоз кишечника, развивающийся по мере ухудшения почечной функции, должен в перспективе стать терапевтической мишенью при лечении пациентов с СД 2 типа и ХБП.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты проведенного нами исследования убедительно доказывают необходимость продолжения научных разработок в области нарушений КМ на додиализных стадиях ХБП с целью дальнейшего совершенствования диагностики дисбиоза кишечника и оптимизации терапии ХБП. Интерес представляет изучение особенностей бактерий-продуцентов кишечных уремических токсинов, роли бактерий в синтезе различных КЦЖК, влияния отдельных представителей КМ на эндокринную систему и иммунитет, а также на процессы системного воспаления. Перспективная область изучения – возможность коррекции выявленных нарушений КМ с целью снижения продукции уремических токсинов и повышения синтеза КЦЖК, чего можно достигать как модификацией питания, так и применением специально разработанных пре- и пробиотиков. Поскольку в нашем исследовании для анализа КМ использовался метод ГХМС образцов кала, а полученные результаты совпали с имеющимися литературными источниками, этот метод можно рекомендовать для дальнейшего изучения нарушений КМ как при СД 2 типа и ХБП, так и при других хронических неинфекционных заболеваниях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе представлены результаты наблюдательного исследования типа «случай-контроль» количественного и качественного состава КМ пациентов с СД 2 типа и ХБП на додиализных стадиях и пациентов с СД 2 типа без подтвержденного диагноза ХБП ( $\text{СКФ} \geq 90 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ ).

В качестве моделей дисбиоза кишечника было набрано 23 пациента с ХБП 3-4 стадии на фоне СД 2 типа, средний возраст которых составил  $71 \pm 7,5$  лет (подгруппа 1а); 9 пациентов с ХБП 3-4 стадии на фоне СД 2 типа и находящихся на антибиотикотерапии по причине обострения ХП, средний возраст которых составил  $73 \pm 6,3$  лет (подгруппа 1б); 23 пациента с ХБП 2 стадии на фоне СД 2 типа, средний возраст которых составил  $60 \pm 8,8$  лет (группа 2) и 14 пациентов с СД 2 типа без подтвержденного диагноза ХБП и с сохрannой функцией почек ( $\text{СКФ} \geq 90 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ ), средний возраст которых составил  $54 \pm 5,6$  лет (группа 3). В исследование было включено 26 здоровых добровольцев возрастом  $38 \pm 14,9$  лет (группа 4). Отбор участников исследования проводился на базах: ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко», ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И.Иноземцева ДЗМ», ГБУЗ «Поликлиника «Кузнечики» ДЗМ». Исследование проводилось в период с 01.08.2021 г. по 30.07.2024 г. Основная часть представленного исследования выполнена в рамках научно-исследовательской работы №033802-0-000 «Изучение кишечной микрофлоры и методов ее коррекции у пациентов с заболеваниями почек и мочевыводящих путей» в 2021-2023 гг.

Для оценки симптомов нарушения ЖКТ использовалась русскоязычная валидизированная версия гастроэнтерологического опросника качества жизни (GSRS), который состоит из 15 вопросов, разделенных на 5 групп. Степень выраженности каждого симптома оценивается по 7-балльной шкале Ликерта. Увеличение количества баллов соответствует усилению выраженности симптомов, максимальное количество баллов по шкале GSRS составляет 105 [63,110–112].

Для исследования состава КМ проводился анализ образцов кала участников исследования с помощью метода ГХМС, который имеет разрешение на применение

Росздравнадзора в качестве новой медицинской технологии «Оценка микроэкологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии» на территории РФ № ФС 2010/038 от 24.02.2010 г. Исследование проведено с использованием газового хроматографа – масс-спектрометра «МАЭСТРО» (ООО «Интерлаб», Россия).

В результате оценки КМ были установлены следующие различия.

При сравнении пациентов группы 3 (СД 2 типа без ХБП) и здоровых добровольцев было выявлено статистически значимое увеличение в среднем в 5 раз количества бактерии *Bacillus megaterium* (*Priestia megaterium*), которая предположительно обладает патогенным потенциалом для человека [186], однако её роль в развитии СД 2 типа окончательно не установлена. Также обнаружено значительное снижение (в среднем в 2 раза) количества *Propionibacterium jensenii* и в 2,8 раза количества *Clostridium propionicum* (*Anaerotignum propionicum*), которые являются основными продуцентами КЦЖК, что подтверждает наличие клинически значимого дисбиоза у пациентов с СД 2 типа. Было так же выявлено снижение количества ряда условно-патогенных и патогенных микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa* *Porphyromonas* spp., *Moraxella* spp./*Acinetobacter* spp., *Kingella* spp., *Alcaligenes* spp./*Klebsiella* spp., *Veillonella* spp., *Fusobacterium* spp./*Haemophilus* spp., *Hathewaya histolytica* (*Cl. Hystolyticum*)/*Str. Pneumonia*, *Streptococcus* spp., но учитывая их сравнительно небольшое количество в структуре КМ у участников исследования, данные различия представляются клинически незначимыми. Полученные результаты говорят в пользу нарушения КМ при СД 2 типа в виде снижения биоты, ответственной за продукцию КЦЖК, и как следствие, снижения физиологических функций КЦЖК, к которым, прежде всего, относится барьерная, противовоспалительная, а также нефропротективная [51].

У пациентов с СД 2 типа и ХБП 2 стадии (группа 2) в сравнении со здоровыми добровольцами выявлено снижение количества следующих бактерий: *Bacteroides fragilis* в среднем в 1,71 раз, *Propionibacterium jensenii* в среднем в 1,85 раз и *Clostridium propionicum* в среднем в 9,16 раз. Мы также наблюдали снижение суммарного количества *Eubacterium* spp. и *Propionibacterium jensenii* в группе 2 в

сравнении с группой здоровых добровольцев в среднем в 1,36 раз.

Мы выявили увеличение количества *Corynebacterium spp.* у пациентов группы 2 по сравнению со здоровыми участниками в среднем в 4,4 раза, а также была отмечена тенденция к увеличению количества этих бактерий в КМ пациентов группы 3 (СД 2 типа без ХБП). В литературе имеются данные об участии этих бактерий в процессе почечного фиброза и других патологических процессах, ассоциированных с СД 2 типа. Хотя значительная часть источников противоречива при оценке роли этих бактерий при дисбиозе кишечника, нельзя отрицать, что рост количества *Corynebacterium spp.* можно считать особенностью нарушения КМ при СД 2 типа.

Нами было обнаружено значительное увеличение численности грибов рода *Aspergillus spp.*, в среднем в 2,55 раз в КМ у пациентов группы 2 (СД 2 типа + ХБП 2 стадии) по сравнению с группой 3 (СД 2 типа без ХБП) и со здоровыми добровольцами. Увеличение количества грибов *Aspergillus spp.* в КМ может быть признаком дисбиоза кишечника, приводить к повышению количества эндотоксина, эндотелиальной дисфункции, окислительному стрессу и способствовать прогрессированию ХБП [248–250].

У пациентов с ХБП начиная со 2 стадии стадии было выявлено значимое снижение количества *Clostridium propionicum* (*Anaerotignum propionicum*) в среднем в 9,16 раз и *Propionibacterium jensenii* в среднем в 1,85 раз в сравнении с группой контроля. Значимое снижение *Eubacterium spp.*, *Ruminococcus spp.* и *Lactobacillus spp.* наблюдалось в нашем исследовании у пациентов начиная с 3 стадии ХБП, в среднем, в 1,76, 4,19 и 2,28 раза соответственно, в сравнении с группой контроля. Поскольку все перечисленные микроорганизмы являются продуцентами КЦЖК, можно сделать вывод, что по мере прогрессирования ХБП наблюдается прогрессирование дисбиоза, в сравнении с показателями в группе 3.

Выявленное нами в данной работе увеличение численности *Clostridium difficile* у пациентов группы СД и ХБП 3-4 стадии является ещё одним свидетельством прогрессирования дисбиоза кишечника по мере увеличения стадии заболевания. Известно, что инфекция, связанная с *Clostridium difficile*, у пациентов

с ХБП встречается чаще, чем в общей популяции, протекает с более частыми рецидивами и имеет более тяжелое течение [182]. По-видимому, это связано с более частыми госпитализациями и назначениями антибиотиков у пациентов с ХБП (в т.ч. по поводу ХП), усугубляющимся вследствие этого дисбиозом кишечника и нарушениями иммунной системы.

При сравнении пациентов подгруппы 1б (с обострением ХП на фоне СД2 и ХБП 3-4 стадий) со здоровыми добровольцами выявлено повышение численности *Bacillus megaterium* (*Priestia megaterium*), *Peptostreptococcus anaerobius* 18623, *Rhodococcus spp.* *Moraxella spp.*/*Acinetobacter spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Alcaligenes spp.*/*Klebsiella spp.*, *Veillonella spp.*, *Fusobacterium spp.*/*Haemophilus spp.*, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus spp.* и в особенности *Clostridium difficile*, обладающих провоспалительным потенциалом, а также уровня внутрипросветного эндотоксина.

Оценка симптомов со стороны ЖКТ с помощью шкалы GSRS показала, что их выраженность усиливается по мере прогрессирования ХБП, отрицательно коррелирует с показателем общего микробного числа и количеством бактерий-продуцентов КЦЖКК. Кроме того, симптомы усиливаются на фоне антибиотикотерапии по поводу обострения ХП и ассоциированы с характерными нарушениями КМ этих пациентов.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о наличии нарушений КМ при ХБП уже на додиализных стадиях, в виде дисбиоза с характерными отличительными чертами, к числу которых относятся, прежде всего, снижение общего микробного числа, количества бактерий-продуцентов КЦЖК, а также усиление симптомов желудочной и кишечной диспепсии с повышением суммарного балла при их оценке по шкале GSRS. Проведенное нами исследование продемонстрировало возможность успешного применения метода ГХМС образцов кала для изучения особенностей нарушенной КМ при СД 2 типа и ХБП, при этом наши результаты существенно дополняют имеющиеся в литературе сведения об особенностях дисбиоза кишечника у данной категории пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Выраженность симптомов желудочной и кишечной диспепсии, а также снижение качества жизни пациентов с СД 2 типа и ХБП по шкале GSRS увеличиваются по мере прогрессирования ХБП, что подтверждается нарастанием статистически значимой зависимости проявлений дисбиоза кишечника по мере снижения общего микробного числа (отрицательная связь,  $-0,43$ ), в том числе бактерий, продуцирующих КЦЖК: *Lactobacillus spp.* ( $-0,23$ ), *Bacteroides fragilis* ( $-0,28$ ), *Propionibacterium freudenreichii* ( $-0,28$ ), *Ruminococcus spp.* ( $-0,30$ ), *Clostridium propionicum* (*Anaerotignum propionicum*) ( $-0,42$ ), *Propionibacterium jensenii* ( $-0,45$ ), *Eubacterium spp.* ( $-0,51$ ), (все  $p<0,05$ ).
2. Статистически значимое снижение общего микробного числа у пациентов с ХБП, в сравнении со здоровыми добровольцами, наблюдается начиная с 3 стадии ХБП и составляет в среднем в 1,75 раз (Ме с  $729246 \times 10^5$  кл/г до  $329954 \times 10^5$  кл/г).
3. Снижение количества бактерий, продуцирующих КЦЖК, наблюдается у пациентов с ХБП, в сравнении со здоровыми добровольцами, начиная со 2 стадии: *Clostridium propionicum* (*Anaerotignum propionicum*) – в среднем в 9,16 раз (средние значения  $2213,4 \times 10^5$  кл/г против  $20153,9 \times 10^5$  кл/г соответственно), *Propionibacterium jensenii* – в среднем в 1,85 раз (средние значения  $49351,2 \times 10^5$  кл/г против  $91367,2 \times 10^5$  кл/г соответственно). Количество бактерий *Eubacterium spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Lactobacillus spp.* на 2 стадии ХБП не отличается от такового у здоровых добровольцев, но начиная с 3 стадии ХБП наблюдается статистически значимое снижение их количества, в сравнении со здоровыми добровольцами: *Eubacterium spp.* – в среднем в 1,76 раз (Ме с  $134421,5 \times 10^5$  кл/г до  $76141 \times 10^5$  кл/г),, *Ruminococcus spp.* – в среднем в 4,19 раза (Ме с  $2849,5 \times 10^5$  кл/г до  $680 \times 10^5$  кл/г),, *Lactobacillus spp.* – в среднем в 2,28 раза (Ме с  $26925,5 \times 10^5$  кл/г до  $11793 \times 10^5$  кл/г). (все  $p < 0,05$ ).

4. Начиная с 3 стадии ХБП, развившейся на фоне СД 2 типа, наблюдается значимое увеличение количества протеолитической условно-патогенной бактерии *Clostridium difficile* и составляет, в среднем, в 4,6 раза (средние значения  $843,7 \times 10^5$  кл/г против  $183,3 \times 10^5$  кл/г соответственно), в сравнении со здоровыми добровольцами ( $p < 0,05$ ).
5. У пациентов с СД 2 типа и ХБП 3–4 стадий с обострением ХП, получавших антимикробную терапию (ципрофлоксацин и цефтриаксон), по сравнению с пациентами без обострения ХП, выявлено статистически значимое повышение уровня внутрипросветного эндотоксина, которое составило, в среднем, в 3,65 раз (Ме с 12,08 наномоль/мл до 48,37 наномоль/мл) и численности условно-патогенных микроорганизмов, обладающих провоспалительным потенциалом: *Bacillus megaterium* (*Priestia megaterium*) – в среднем в 2,22 раза (Ме с  $1833 \times 10^5$  кл/г до  $8080 \times 10^5$  кл/г), *Peptostreptococcus anaerobius* 18623 – в среднем 2,25 раз (Ме с  $26089 \times 10^5$  кл/г до  $60218 \times 10^5$  кл/г), *Rhodococcus spp.* – в среднем 3,27 раз (Ме с  $455 \times 10^5$  кл/г до  $1269 \times 10^5$  кл/г) (все  $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ХБП и сопутствующими признаками дисбиоза кишечника исследование кала с помощью ГХМС может быть рекомендовано в качестве дополнительного метода с целью уточнения причин желудочной и кишечной диспепсии.
2. При анализе полученных результатов ГХМС образцов кала к типичным изменениям КМ у пациентов с СД 2 типа и ХБП с сопутствующими проявлениями дисбиоза кишечника следует относить: снижение общего микробного числа, снижение количества *Lactobacillus spp*, *Bacteroides fragilis*, *Propionibacterium freudenreichii*, *Ruminococcus spp.*, *Clostridium propionicum* (*Anaerotignum propionicum*), *Propionibacterium jensenii*, *Eubacterium spp.*.
3. Характерным признаком ХП у пациентов с СД 2 типа на додиализных стадиях ХБП следует считать повышение количества условно-патогенных: *Bacillus megaterium* (*Priestia megaterium*), *Peptostreptococcus anaerobius* 18623, *Rhodococcus spp.* в КМ по данным ГХМС образцов кала.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А – Состав нормальной КМ по отделам кишечника [14,23]

<b>Название микроорганизма</b>	<b>Количество, КОЕ/г содержимого</b>		
	<b>Тощая кишка</b>	<b>Подвздошная кишка</b>	<b>Толстая кишка</b>
Общее кол-во	До $10^5$	До $10^9$	До $10^{12}$
<b>Аэробы</b>			
Тип <i>Proteobacteria</i> :			
Сем-во <i>Enterobacteriaceae</i> (грамотрицательные, споронеобразующие), всего среди них:	До $10^3$	$10^2$ - $10^7$	$10^4$ - $10^{10}$
<i>E. coli</i> , типичные, лактозонегативные и гемолитические	отсутствуют	отсутствуют	$10^4$ - $10^8$
Другие условно-патогенные энтеробактерии	отсутствуют	отсутствуют	До $10^4$
Тип <i>Firmicutes</i> :			
Стрептококки, в том числе молочнокислые (грамположительные, споронеобразующие)	До $10^4$	$10^2$ - $10^6$	$10^6$ - $10^{10}$
Стафилококки (грамположительные, споронеобразующие)	До $10^3$	$10^2$ - $10^6$	$10^4$ - $10^9$

Название микроорганизма	Количество, КОЕ/г содержимого		
	Тощая кишка	Подвздошная кишка	Толстая кишка
Лактобациллы (грамположительные, споронеобразующие)	До 10 <sup>4</sup>	10 <sup>2</sup> -10 <sup>3</sup>	10 <sup>6</sup> -10 <sup>10</sup>
Дрожжи (грамположительные, спорообразующие)	До 10 <sup>2</sup>	10 <sup>2</sup> -10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup>
<b>Анаэробы</b>			
Тип <i>Bacteroidetes</i> :			
Бактериоиды (грамотрицательные, споронеобразующие)	0-10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>7</sup>	10 <sup>9</sup> -10 <sup>12</sup>
Тип <i>Actinobacteria</i> :			
Бифидобактерии (грамположительные, споронеобразующие)	0-10 <sup>4</sup>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>9</sup>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>11</sup>
Тип <i>Firmicutes</i> :			
Пептострептококки (грамположительные, споронеобразующие)	0-10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup> -10 <sup>6</sup>	10 <sup>10</sup> -10 <sup>12</sup>
Клостридии (грамположительные, спорообразующие)	редко	10 <sup>2</sup> -10 <sup>4</sup>	10 <sup>6</sup> -10 <sup>11</sup> (по другим данным, до 10 <sup>5</sup> )
Эубактерии (грамотрицательные и грамположительные, спорообразующие и неспорообразующие)	редко	редко	10 <sup>9</sup> -10 <sup>12</sup>

Приложение Б – Количественные изменения в КМ у пациентов на разных стадиях ХБП, по данным литературных источников [63,110–112]

Отдел/семейство	Стадии ХБП	Увеличение количества, КОЕ/г	Уменьшение количества, КОЕ/г	Страна	Источник
<i>Actinobacteria</i>					
<i>Atopobiaceae</i>	4-5		Да	Китай	[4]
<i>Beutenbergiaceae</i>	5	Да		США	[113]
<i>Bifidobacteriaceae</i>	5		Да	Тайвань	[6]
	1-5		Да	Тайвань	[7]
<i>Brachybacterium</i>	5	Да		США	[5], [13]
<i>Cellulomonadaceae</i>	5	Да		США	[113]
<i>Coriobacteriaceae</i>	4-5	Да		Китай	[9]
<i>Corynebacteriaceae</i>	4-5	Да		Китай	[4]
<i>Dermabacteraceae</i>	5	Да		США	[113]
<i>Micrococcaceae</i>	5	Да		США	
	4-5	Да		Китай	[4]
<i>Nesterenkonia</i>	5	Да		США	[13]
<i>Bacteroidetes</i>					

Отдел/семейство	Стадии ХБП	Увеличение количества, КОЕ/г	Уменьшение количества, КОЕ/г	Страна	Источник
<i>Prevotellaceae</i>	5		Да	США	[113]
	1-5		Да	Тайвань	[7]
	5		Да	Китай	[251]
<i>Tannerellaceae</i>	4-5	Да		Китай	[9]
<i>Firmicutes</i>					
<i>Acidaminococcaceae</i>	4-5		Да	Китай	[4]
<i>Catabacter</i>	5	Да		США	[13]·[113]
<i>Catenibacterium</i>	5	Да		США	[13]
<i>Clostridiaceae</i>	5	Да		США	[113]
	4-5	Да		Китай	[4]
	5	Да		Австрия	[8]
<i>Coprobacillaceae</i>	5	Да		США	[113]
<i>Enterococcaceae</i>	5		Да	Тайвань	[6]
<i>Erysipelotrichaceae</i>	1-5		Да	Тайвань	[7]
<i>Lachnospiraceae</i>	4-5		Да	Китай	[4]
	5	Да		Австрия	[8]
	5		Да	Китай	[251]
<i>Lactobacillaceae</i>	5		Да	США	[113]

Отдел/семейство	Стадии ХБП	Увеличение количества, КОЕ/г	Уменьшение количества, КОЕ/г	Страна	Источник
	5		Да	Тайвань	[6]
	1-5		Да	Тайвань	[7]
<i>Peptococcaceae</i>	4-5	Да		Китай	[4]
<i>Peptostreptococcaceae</i>	5	Да		США	[13]
	4-5	Да		Китай	[9]
<i>Proteobacteria</i>					
<i>Alcaligenaceae</i>	5		Да	США	[13],[113]
<i>Alteromonas</i>	5	Да		США	[13];[113]
<i>Enterobacteriaceae</i>	5	Да		США	[13]
	5		Да	Тайвань	[6]
<i>Halomonadaceae</i>	5	Да		США	[13],[113]
<i>Methylococcaceae</i>	5	Да		США	[13],[113]
<i>Moraxellaceae</i>	5	Да		США	[13],[113]
<i>Polyangiaceae</i>	5	Да		США	[13],[113]
<i>Pseudomonadaceae</i>	5	Да		США	[13],[113]
	5	Да		Тайвань	[6]
<i>Thiotricha</i>	5	Да		США	[13],[113]
<i>Xanthomonadaceae</i>	5	Да		США	[113]

Отдел/семейство	Стадии ХБП	Увеличение количества, КОЕ/г	Уменьшение количества, КОЕ/г	Страна	Источник
<i>Verrucomicrobia</i>					
<i>Verrucomicrobiaceae</i>	5		Да	США	[113]
	5	Да		Китай	[117]
<b>Все семейства</b>	3-4	Отсутствие различий		Бразилия	[115]
	1-5			Бельгия	[116]

## Приложение В – Частота симптомов со стороны ЖКТ в группах 1а+2+3, при оценке по GSRS

<b>Симптом</b>	<b>Частота</b>	
	<b>абсолютное количество</b>	<b>относительное количество, %</b>
боль в верхней части живота	6	10,0
изжога	10	16,7
отрыжка кислым	7	11,7
боль натощак	8	13,3
тошнота	19	31,7
урчание	38	63,3
вздутие	31	51,7
отрыжка воздухом	19	31,7
газы	27	45,0
запор	13	21,7
учащение стула	29	48,3
неоформленный стул	26	43,3
жесткий стул	11	18,3
императивные позывы	16	26,7
неполное опорожнение	10	16,7

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
- ГД – гемодиализ
- ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
- ГХМС – газовая хроматография-масс-спектрометрия
- ДИ – доверительный интервал
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЖХМС – жидкостная хроматография и масс-спектрометрия
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- ИЛ – интерлейкины
- ИМП – инфекции мочевыводящих путей
- ИМТ – индекс массы тела
- КМ – кишечная микробиота
- КОЕ – колониеобразующие единицы
- КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- МКБ – мочекаменная болезнь
- НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
- НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2
- ОСТ – отраслевой стандарт
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РФ – Российская Федерация
- СД – сахарный диабет
- СИБР – синдром избыточного бактериального роста
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СРК – синдром раздраженного кишечника
- ТМАО – trimetilamin-N-оксид

- ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХП – хронический пиелонефрит  
ХПН – хроническая почечная недостаточность  
ЦНС – центральная нервная система  
ЭМК – электронная медицинская карта  
AUC – площадь под кривой  
BCRP – белок резистентности рака молочной железы  
EUTOx – Европейская рабочая группа по изучению уремических токсинов  
GSRS – шкала оценки гастроэнтерологических симптомов  
HbA1C – гликированный гемоглобин  
HMP – проект «Микробиом человека»  
IFN- $\gamma$  – интерферон- $\gamma$   
М – среднее арифметическое  
MCP-1 – моноцитарный хемотаксический фактор-1  
MetaHIT – METAGenomics of the Human Intestinal Tract  
MRP4 – белок множественной лекарственной устойчивости 4  
NF-кВ – ядерный факторkapпа В  
PAI-1 – Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа  
SD – стандартное отклонение  
TGF- $\beta$  – трансформирующий фактор роста бета

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хроническая болезнь почек: клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – 2024. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/469\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/469_3) (дата обращения: 07.07.2025).
2. Tidjani, A.M. State of the art in the culture of the human microbiota: new interests and strategies / A. M. Tidjani, S. Naud, S. Khelaifia, [et al.] // Clinical Microbiology Reviews. – 2020. – Vol. 34. – № 1. – P. 10.
3. Wang, H. Integrated 16S rRNA sequencing and metagenomics insights into microbial dysbiosis and distinct virulence factors in inflammatory bowel disease / H. Wang, Y. Wang, L. Yang, [et al.] // Frontiers in Microbiology. – 2024. – Vol. 15. – P. 1375804.
4. Xu, K.Y. Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients / K.Y. Xu, G.H. Xia, J.Q. Lu, [et al.] // Sci Rep. 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 1445.
5. Vaziri, N.D. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment / N.D. Vaziri, Y.Y. Zhao, M.V. Pahl // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2016. – Vol. 31. – № 5. – P. 737-746.
6. Wang, I.K. Real-time PCR analysis of the intestinal microbiotas in peritoneal dialysis patients / I. K. Wang, H. C. Lai, C. J. Yu, [et al.] // Applied and environmental microbiology. – 2012. – Vol. 78. – № 4. – P. 1107-1112.
7. Wu, I.W. Integrative metagenomic and metabolomic analyses reveal severity-specific signatures of gut microbiota in chronic kidney disease / I.W. Wu, S.S. Gao, H.C. Chou, [et al.] // Theranostics. – 2020. – Vol. 10. – № 12. – P. 5398.
8. Stadlbauer, V. Structural and functional differences in gut microbiome composition in patients undergoing haemodialysis or peritoneal dialysis / V. Stadlbauer, A. Horvath, W. Ribitsch [et al.] // Scientific reports. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 15601.
9. Lun, H. Altered gut microbiota and microbial biomarkers associated with chronic kidney disease / H. Lun, W. Yang, S. Zhao, [et al.] // Microbiologyopen. – 2019. – Vol. 8. – № 4. – P. e00678.

10. Karahan, D. Comparison of gastrointestinal symptoms and findings in renal replacement therapy modalities / D. Karahan, İ. Şahin // BMC Nephrol. – 2022. – Vol. 23. – № 1. – P. 261.
11. Cooper, T.E. The CKD bowel health study: understanding the bowel health and gastrointestinal symptom management in patients with chronic kidney disease: a mixed-methods observational longitudinal study (protocol) / T. E. Cooper, A. Dalton, A. Kieu, [et al.] // BMC Nephrol. – 2021. – Vol. 22. – № 1. – P. 388.
12. Кирилина, С.И. Применение гастроэнтерологического опросника GSRS в диагностике дисфункции ЖКТ у больных старческого возраста с артозами на фоне сахарного диабета / С.И. Кирилина, В.С. Сирота, Г.Г. Сирота, [и др.] // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21. – № 1. – С. 33-37.
13. Vaziri, N.D. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora / N.D. Vaziri, J. Wong, M. Pahl, [et al.] // Kidney International. – 2013. – Vol. 83. – № 2. – P. 308-315.
14. ОСТ 91500.11.0004-2003 Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника - docs.cntd.ru [Электронный ресурс]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200119089> (дата обращения: 08.02.2024).
15. Шендеров, Б.А. Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные заболевания / Б.А. Шендеров, В.Л. Голубев, А.Б. Данилов, [и др.] // Поликлиника. – 2016. – № 1-1. – С. 7-13.
16. Mulligan, C. M. Maternal modifiers of the infant gut microbiota: metabolic consequences / C.M. Mulligan, J.E. Friedman // Journal of Endocrinology. – 2017. – Vol. 235. – № 1. – P. R1-R12.
17. Milani, C. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota / C. Milani, S. Duranti, F. Bottacini, [et al.] // Microbiology and molecular biology reviews. – 2017. – Vol. 81. – № 4. – P. 10.1128/mmbr. 00036-17.
18. Никонов, Е.Л. Микробиота различных локусов организма / Е.Л. Никонов, К.Г. Гуревич. – Москва: Российская академия наук, 2017. – 38 с.

19. Rosenberg, E. Diversity of bacteria within the human gut and its contribution to the functional unity of holobionts / E. Rosenberg // *npj Biofilms and Microbiomes*. – 2024. – Vol. 10. – № 1. – P. 134.
20. Sender, R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body / R. Sender, S. Fuchs, R. Milo // *PLOS biology*. – 2016. – Vol. 14. – № 8. – P. e1002533.
21. Wehedy, E. The human microbiome in chronic kidney disease: a double-edged sword / E. Wehedy, I.F. Shatat, S. Al Khodor // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 8. – P. 790783.
22. Кайбышева, В.О. Микробиом человека: возрастные изменения и функции / В.О. Кайбышева, М.Е. Жарова, К.Ю. Филименникова, [и др.] // *Доказательная гастроэнтерология*. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 42-55.
23. Juránková, J. Intestinal microflora part I—general overview / J. Juránková, J. Lata, V. Příbramská, [et al.] // *Folia Gastroenterol Hepatol*. – 2008. – Vol. 6. – № 4. – P. 150-160.
24. Кожевников, А.А. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования / А.А. Кожевников, К.В. Раскина, Е.Ю. Мартынова, [и др.] // *РМЖ*. – 2017. – Т. 25. – № 17. – С. 1244-1247.
25. Глушанова, Н.А. Масс-спектрометрическая идентификация микроорганизмов / Н.А. Глушанова, А.И. Блинов, Н.Б. Алексеева // *Медицина в Кузбассе*. – 2015. – № Спецвыпуск 2. – С. 36-41.
26. Chiu, H.H. Gas chromatography-mass spectrometry-based analytical strategies for fatty acid analysis in biological samples / H.H. Chiu, C.H. Kuo // *J Food Drug Anal*. – 2020. – Vol. 28. – № 1. – P. 60-73.
27. Осипов, Г.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и их сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах / Химический анализ в медицинской диагностике. – М.: Наука, 2010. – С. 293–368.
28. Ступров, Н.В. Кишечная микробиота у пациенток с неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей: обсервационное исследование «случай-

- контроль» / Н.В. Стuros, С.В. Попов, В.А Жуков, [и др.] // Фарматека. –2025. – –Т.32 – № 1. – С. 94–105.
29. Стuros, Н.В. Состояние кишечной микробиоты у пациентов с хронической болезнью почек / Н. В. Стuros, С. В. Попов, И. И. Беликов, [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2022. – №. 2-2. – С. 199-202.
30. Стuros, Н.В. Исследование состава кишечной микробиоты и его корреляций с клиническими и лабораторными показателями у пациентов с хронической болезнью почек / Н.В. Стuros, С.В. Попов, И.И. Беликов, [и др.] //Фармакология & Фармакотерапия. – 2023. – № 2. – С. 38-43.
31. Стuros, Н.В. Состояние кишечной микробиоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия хронического пиелонефрита на додиализных стадиях хронической болезни почек -наблюдательное исследование «случай-контроль» / Н.В. Стuros, С.В. Попов, Ж.Д. Кобалава, [и др.] // Фарматека. – 2025. – Т. 32. – № 2. – С. 116–123.
32. Тардов, М.В. Изменения состава микробиоты кишечника у молодых лиц с ремиттирующим рассеянным склерозом / М.В. Тардов, Н.В. Стuros, А.А. Струценко, [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2025. –Т. 18. – № 3 (182). – С. 409–419.
33. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome / Human Microbiome Project Consortium // Nature. –2012. –Vol. 486, № 7402. – P. 207–214.
34. Proctor, L.M. The Integrative Human Microbiome Project / L. M. Proctor, H. H. Creasy, J. M. Fettweis, [et al.] // Nature. Nature Publishing Group. – 2019. – Vol. 569. – № 7758. –P. 641–648.
35. Ehrlich, S.D. MetaHIT: The European Union Project on metagenomics of the human intestinal tract / S.D. Ehrlich, MetaHIT Consortium //Metagenomics of the human body. – New York, NY : Springer New York, 2010. – P. 307-316.
36. Parizadeh, M. The global human gut microbiome: genes, lifestyles, and diet / M. Parizadeh, M.C. Arrieta // Trends in Molecular Medicine. – 2023. – Vol. 29. – № 10. – P. 789-801.

37. Новикова, Е.А. Питание и кишечная микробиота при ожирении: региональные и этнические аспекты (обзор литературы) / Е.А. Новикова, Т.А. Баирова //Acta Biomedica Scientifica. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 19-25.
38. Dinsmoor, A.M. A systematic review of dietary influences on fecal microbiota composition and function among healthy humans 1–20 years of age/ A.M. Dinsmoor, M. Aguilar-Lopez, N.A. Khan, [et al.] //Advances in Nutrition. – 2021. – Vol. 12. – № 5. – P. 1734-1750.
39. Arumugam, M. Enterotypes of the human gut microbiome/ M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier, [et al.] // Nature. – 2011. – Vol. 473. – № 7346. – P. 174-180.
40. Arora, T. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives / T. Arora, F. Bäckhed //Journal of Internal Medicine. – 2016. – Vol. 280. – № 4. – P. 339-349.
41. Bibbo, S. The role of diet on gut microbiota composition / S. Bibbo, G. Ianiro, V. Giorgio, [et al.] // Europ Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2016. – Vol. 20. – № 22. – P. 4742-4749.
42. Tyakht, A.V. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia/ A.V. Tyakht, E.S. Kostryukova, A.S. Popenko, [et al.] // Nature Communications. – 2013. – Vol. 4. – № 1. – P. 2469.
43. Cheng, M. Stereotypes about enterotype: the old and new ideas / M. Cheng, K. Ning // Genomics, Proteomics & Bioinformatics. – 2019. – Vol. 17. – № 1. – P. 4-12.
44. Bulygin, I. Absence of enterotypes in the human gut microbiomes reanalyzed with non-linear dimensionality reduction methods / I. Bulygin, V. Shatov, A. Rykachevskiy, [et al.] //PeerJ. – 2023. – Vol. 11. – P. e15838.
45. McBurney, M.I. Establishing what constitutes a healthy human gut microbiome: state of the science, regulatory considerations, and future directions / M.I. McBurney, C.Davis, C.M. Fraser, [et al.] //The Journal of Nutrition. – 2019. – Vol. 149. – № 11. – P. 1882-1895.
46. Risely, A. Applying the core microbiome to understand host–microbe systems / A. Risely // Journal of Animal Ecology. – 2020. – Vol. 89. – № 7. – P. 1549-1558.

47. Neu, A.T. Defining and quantifying the core microbiome: challenges and prospects / A.T. Neu, E.E. Allen, K. Roy //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2021. – Vol. 118. – № 51. – P. e2104429118.
48. Ситкин, С.И. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника / С.И. Ситкин, Е.И. Ткаченко, Т.Я. Вахитов //Альманах клинической медицины. – 2015. – № 40. – С. 12-34.
49. Mann, E.R. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity / E.R. Mann, Y.K. Lam, H.H. Uhlig // Nature Reviews Immunology. – 2024. – Vol. 24. – № 8. – P. 577-595.
50. Matveeva, L.V. Microbial intestinal metabolites: spectrum and effects of action / L.V Matveeva, L.M. Mosina, O.A. Kilovataya, [et al.] // Modern Problems of Science and Education. – 2024. – № 5 – P. 79-79.
51. Ghosh, S. Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolites / S. Ghosh, C.S. Whitley, B. Haribabu [et al.] //Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. – 2021. – Vol. 11. – № 5. – P. 1463-1482.
52. Priyadarshini, M. Role of short chain fatty acid receptors in intestinal physiology and pathophysiology / M. Priyadarshini, K. U. Kotlo, P. K. Dudeja, [et al.] // Comprehensive Physiology. – 2018. – Vol. 8. – № 3. – P. 1091-1115.
53. Jung, T.H. Butyrate modulates mucin secretion and bacterial adherence in LoVo cells via MAPK signaling / T.H. Jung, K.S. Han, J.H. Park, [et al.] // PLOS One. – 2022. – Vol. 17. – № 7. – P. e0269872.
54. Rowland, I. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components / I. Rowland, G. Gibson, A. Heinken [et al.]/European Journal of Nutrition. – 2018. – Vol. 57. – № 1. – P. 1-24.
55. Fusco, W. Short-chain fatty-acid-producing bacteria: key components of the human gut microbiota / W. Fusco, M.B. Lorenzo, M. Cintoni, [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15. – № 9. – P. 2211.
56. Deleu, S. Short chain fatty acids and its producing organisms: An overlooked therapy for IBD? / S. Deleu, K. Machiels, J. Raes, [et al.] // eBioMedicine. – 2021. – Vol. 66. – P. 103293.

57. Chen, Y. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease / Y. Chen, J. Zhou, L. Wang // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 625913.
58. Fan, Y. Gut microbiota in human metabolic health and disease / Y. Fan, O. Pedersen // *Nature Reviews Microbiology*. – 2021. – Vol. 19. – № 1. – P. 55–71.
59. De Vos, W. Gut microbiome and health: mechanistic insights // *Gut*. 2022. – Vol. 71. – № 5. – P. 1020–1032.
60. Madhogaria, B. Correlation between human gut microbiome and diseases / B. Madhogaria, P. Bhowmik, A. Kundu // *Infectious Medicine*. – 2022. – Vol. 1. – № 3. – P. 180–191.
61. Zhang, D. Short-chain fatty acids in diseases / D. Zhang, Y.P. Jian, Y.N. Zhang, [et al.] // *Cell Commun Signal. BioMed Central*. – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 1–20.
62. Hooks, K.B. Dysbiosis and its discontents / K.B. Hooks, M.A. O’Malley // *Mbio*. – 2017. – Vol. 8. – № 5. – P. e0149217.
63. Sturov N.V. Gut Microbiota and the Ways to Correct it in Chronic Kidney Disease / N.V. Sturov, S.V. Popov, I.I. Belikov // *Indian J Nephrol*. – 2023. – Vol. 33. – № 3. – P. 162–169.
64. Шамхалова, М.Ш. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации по данным Федерального регистра сахарного диабета (2010–2022 гг.) / М.Ш. Шамхалова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2023. – Т. 26. – № 5. – С. 404–417.
65. Эбзеева, Е.Ю. Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия: как разорвать порочный круг? / Е.Ю. Эбзеева, В.А. Де, Л.И. Ни, [и др.] // *РМЖ*. – 2022. – № 5. – С. 30–34.
66. Кобалава, Ж.Д. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, Н.Ю. Боровкова, [и др.] // *Кардиология*. – 2017. – Т. 57. – № 10. – С. 39–44.

67. Арингазина, А.М. Хроническая болезнь почек: распространенность и факторы риска (обзор литературы) / А.М. Арингазина, О.Ж. Нарманова, Г.О. Нускабаева, [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 164–174.
68. Huang, H.W. Exploring the Preventive and Therapeutic Mechanisms of Probiotics in Chronic Kidney Disease through the Gut–Kidney Axis / H.W. Huang, M.J. Chen // J Agric Food Chem. – 2024. – Vol. 72. – № 15. – P. 8347–8364.
69. Krukowski, H. Gut microbiome studies in CKD: opportunities, pitfalls and therapeutic potential / H. Krukowski, S. Valkenburg, A. M. Madella, [et al.] // Nat Rev Nephrol. – 2023. – Vol. 19. – № 2. – P. 87–101.
70. Latiwesh, O.B. Hepatic enzymes changes in chronic kidney disease patients-a need for modified reference values / O.B. Latiwesh, M.Y.G. Younis, S. Shakila, [et al.]// J Evolution Med Dent Sci. – 2018. – Vol. 7. – № 16. – P. 1949–1954.
71. Габаев, М.И. Хроническая болезнь почек. Влияние нефропротективной терапии на качество жизни пациентов в контексте стандартизации системы здравоохранения // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2019. – № 5–6. – С. 58–62.
72. Румянцева, Е.И. Затраты системы обязательного медицинского страхования на ведение пациентов с хронической болезнью почек в Российской Федерации // Е. И. Румянцева, М. В. Авксентьева // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2021. – № 4(43). – С. 52–58.
73. Котенко, О.Н. Стоимость хронической болезни почек в РФ / О.Н. Котенко, В.В. Омельяновский, В.И. Игнатьева, [и др.] // Клиническая нефрология. – 2021. – Т. 13. – № 4. – С. 30–38.
74. Costa-Moreira, P. Particular aspects of gastroenterological disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a clinically focused review / P. Costa-Moreira, F. Vilas-Boas, A. Teixeira Fraga, [et al.] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2020. – Vol. 55. – № 2. – P. 129–138.
75. Metzger, M.A Narrative Review of Management Strategies for Common Symptoms in Advanced CKD / M. Metzger, E.M. Abdel-Rahman, H. Boykin, [et al.] // Kidney Int Rep. – 2021. – Vol. 6. – № 4. – P. 894–904.

76. Davison, S.N. Recommendations for the Care of Patients Receiving Conservative Kidney Management: Focus on Management of CKD and Symptoms / S.N. Davison, B. Tupala, B.A. Wasyllynuk, [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2019. – Vol. 14. – № 4. – P. 626-634.
77. Bossola, M. Anorexia in hemodialysis patients: An update / M. Bossola, L. Tazza, S. Giungi, G. Luciani // Kidney International. Elsevier. – 2006. – Vol. 70. – № 3. – P. 417–422.
78. Carrero, J.J. Anorexia and appetite stimulants in chronic kidney disease / J.J. Carrero, A. González-Ortiz // Nutritional Management of Renal Disease (Fourth Edition) / ed. Kopple J.D. et al. Academic Press. – 2022. – P. 893–906.
79. Амреева, З.К. Нарушения нутриционного статуса у пациентов с хронической болезнью почек // Вестник Казахского Национального Медицинского Университета. – 2018. – № 1. – С. 208–212.
80. Sumida, K. Constipation in CKD / K. Sumida, K. Yamagata, C.P. Kovesdy // Kidney International Reports. – 2020. – Vol. 5. – № 2. – P. 121–134.
81. Ruszkowski, J. Prevalence and Severity of Lower Gastrointestinal Symptoms amongst Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11. – № 21. – P. 6363.
82. Sumida, K. Constipation and Incident CKD // J Am Soc Nephrol. – 2017. – Vol. 28. – № 4. – P. 1248–1258.
83. Lu, C.Y. Association of Constipation with risk of end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease / C.Y. Lu, Y.C. Chen, Y.W. Lu, [et al.] // BMC Nephrology. – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P. 304.
84. Oba, M. Prevalence of diarrhea in end-stage renal disease patients initiating hemodialysis / M. Oba, H. Minakuchi, T. Yoshida // Ren Replace Ther. – 2021. – Vol. 7. – № 1. – P. 38.
85. Lee, S.J. Relationship between symptom clusters and quality of life in patients at stages 2 to 4 chronic kidney disease in Korea / S.J. Lee, J. Jeon // Appl Nurs Res. – 2015. – Vol. 28. – № 4. – P. e13-9.

86. Ranganathan, N. The Role of Dietary Fiber and Gut Microbiome Modulation in Progression of Chronic Kidney Disease / N. Ranganathan, E. Anteyi // *Toxins* (Basel). – 2022. – Vol. 14. – № 3. – P. 183.
87. Lau, W.L. The consequences of altered microbiota in immune-related chronic kidney disease / W.L. Lau, Y. Chang, N.D. Vaziri // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2021. – Vol. 36. – № 10. – P. 1791–1798.
88. Rysz, J. The Impact of CKD on Uremic Toxins and Gut Microbiota / J. Rysz, B. Franczyk, J. Ławiński, R. Olszewski, [et al.] // *Toxins* (Basel). – 2021. – Vol. 13, № 4. – P. 252.
89. Hobby, G.P. Chronic kidney disease and the gut microbiome / G.P. Hobby, O. Karaduta, G.F. Dusio, [et al.] *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2019. – Vol. 316. – № 6. – P. F1211-F1217.
90. Dobrek, Ł. Potential therapeutic options targeting the gut dysbiosis in chronic kidney disease // *Wiad Lek*. – 2022. – Vol. 75. – № 7. – P. 1757–1764.
91. Tourountzis, T. Microbiome in Chronic Kidney Disease / T. Tourountzis, G. Lioulios, A. Fylaktou, [et al.] // *Life* (Basel). – 2022. – Vol. 12. – № 10. – P. 1513.
92. Lim, X. Gut Microbiota in Patients Receiving Dialysis: A Review / X. Lim, L. Ooi, U. Ding, [et al.] // *Pathogens*. – 2024. – Vol. 13. – № 9. – P. 801.
93. Bartochowski, P. Gut–Kidney Axis Investigations in Animal Models of Chronic Kidney Disease / P. Bartochowski, N. Gayrard, S. Bornes, [et al.] // *Toxins*. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 626.
94. Duranton, F. Normal and Pathologic Concentrations of Uremic Toxins / F. Duranton, G. Cohen, R. De Smet, [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2012. – Vol. 23. – № 7. – P. 1258–1270.
95. Brunet, P. Protein-bound uremic retention solutes / P. Brunet, L. Dou, C. Cerini, [et al.] // *Adv Ren Replace Ther*. – 2003. – Vol. 10. – № 4. – P. 310–320.
96. Missailidis, C. Serum Trimethylamine-N-Oxide Is Strongly Related to Renal Function and Predicts Outcome in Chronic Kidney Disease / C. Missailidis, J. Hällqvist, A.R. Qureshi, [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, – № 1. – P. e0141738.

97. Chi, M. The Immunomodulatory Effect of the Gut Microbiota in Kidney Disease / M. Chi, K. Ma, J. Wang, [et al.] // *J Immunol Res.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 5516035.
98. Espi M. Chronic Kidney Disease-Associated Immune Dysfunctions: Impact of Protein-Bound Uremic Retention Solutes on Immune Cells / M. Espi, L. Koppe, D. Fouque, [et al.] // *Toxins*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. – 2020. – Vol. 12. – № 5. – P. 300.
99. Graboski, A.L. Gut-Derived Protein-Bound Uremic Toxins / A.L. Graboski, M.R. Redinbo // *Toxins (Basel)*. – 2020. – Vol. 12. – № 9. – P. 590.
100. Wu, P.H. The relationship of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate with target cardiovascular proteins in hemodialysis patients / P.H. Wu, Y.T. Lin, Y.W. Chiu, [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 3786.
101. Zhang, L. Gut microbial metabolite TMAO increases peritoneal inflammation and peritonitis risk in peritoneal dialysis patients / L. Zhang, F. Xie, H. Tang, [et al.] // *Translational Research*. – 2022. – Vol. 240. – P. 50–63.
102. Mitrović, M. The Impact of Synbiotic Treatment on the Levels of Gut-Derived Uremic Toxins, Inflammation, and Gut Microbiome of Chronic Kidney Disease Patients – A Randomized Trial / M. Mitrović, V. Stanković-Popović, M. Tolinački, [et al.] // *Journal of Renal Nutrition*. – 2023. – Vol. 33. – № 2. – P. 278–288.
103. Gryp, T. Isolation and Quantification of Uremic Toxin Precursor-Generating Gut Bacteria in Chronic Kidney Disease Patients / T. Gryp, G.R.B. Huys, [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. – 2020. – Vol. 21. – № 6. – P. 1986.
104. Сивков, А.В. Уремические токсины в крови больных с терминальной стадией почечной недостаточности при дисбиозе кишечника / А.В. Сивков, В.Н. Синюхин, С.В. Арзуманов, [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 2. – С. 94–97.
105. Kuskunov, T. The Effect of Synbiotic Supplementation on Uremic Toxins, Oxidative Stress, and Inflammation in Hemodialysis Patients—Results of an Uncontrolled Prospective Single-Arm Study / T. Kuskunov, E. Tilkiyan, D. Doykov, [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – Vol. 59. – № 8. – P. 1383.

106. Cosola, C. An Innovative Synbiotic Formulation Decreases Free Serum Indoxyl Sulfate, Small Intestine Permeability and Ameliorates Gastrointestinal Symptoms in a Randomized Pilot Trial in Stage IIIb-IV CKD Patients / C. Cosola, M.T. Rocchetti, I. di Bari, [et al.] // *Toxins (Basel)*. – 2021. – Vol. 13. – № 5. – P. 334.
107. Lim, P.S. The Efficacy of Lactobacillus-Containing Probiotic Supplementation in Hemodialysis Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / P.S. Lim, H.F. Wang, M.C. Lee, [et al.] // *J Ren Nutr.* – 2021. – Vol. 31. – № 2. – P. 189–198.
108. Liu, S. Effect of probiotics on the intestinal microbiota of hemodialysis patients: a randomized trial / S. Liu, H. Liu, L. Chen, [et al.] // *Eur J Nutr.* – 2020. – Vol. 59. – № 8. – P. 3755–3766.
109. Wang, I.K. Effect of a Probiotic Combination in an Experimental Mouse Model and Clinical Patients With Chronic Kidney Disease: A Pilot Study // *Front Nutr.* – 2021. – Vol. 8. – P. 661794.
110. Voroneanu, L. Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease: From Composition to Modulation towards Better Outcomes – A Systematic Review / L. Voroneanu, A. Burlacu, C. Brinza, [et al.] // *Journal of Clinical Medicine. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.* – 2023. – Vol. 12. – № 5. – P. 1948.
111. Chen, H. Alterations of gut microbes and their correlation with clinical features in middle and end-stages chronic kidney disease / H. Chen, J. Wang, Q. Ouyang, [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol. Frontiers.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1105366.
112. Han, S. A systematic review and meta-analysis of gut microbiota in diabetic kidney disease: Comparisons with diabetes mellitus, non-diabetic kidney disease, and healthy individuals / S. Han, M. Chen, P. Cheng, [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – P. 1018093.
113. Wong, J. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD // *Am J Nephrol.* – 2014. – Vol. 39. – № 3. – P. 230–237.

114. Stanford, J. The gut microbiota profile of adults with kidney disease and kidney stones: a systematic review of the literature / J. Stanford, K. Charlton, A. Stefoska-Needham, [et al.] // BMC Nephrol. – 2020. – Vol. 21. – P. 215.
115. Barros, A.F. Is there interaction between gut microbial profile and cardiovascular risk in chronic kidney disease patients? / A.F. Barros, N.A. Borges, D.C. Ferreira, [et al.] // Future Microbiol. – 2015. – Vol. 10. – № 4. – P. 517–526.
116. Gryp, T. Gut Microbiome Profiling Uncovers a Lower Abundance of Butyricicoccus in Advanced Stages of Chronic Kidney Disease / T. Gryp, K. Faust, W. Van Biesen, [et al.] // J Pers Med. – 2021. – Vol. 11. – № 11. – P. 1118.
117. Ren, Z. Alterations of the Human Gut Microbiome in Chronic Kidney Disease / Z. Ren, Y. Fan, A. Li, [et al.] // Adv Sci (Weinh). – 2020. – Vol. 7. – № 20. – P. 2001936.
118. Wang, H. Perturbed gut microbiome and fecal and serum metabolomes are associated with chronic kidney disease severity / H. Wang, A. Ainiwaer, Y. Song, [et al.] // Microbiome. – 2023. – Vol. 11. – № 3. – P. s40168-022-01443-4.
119. Koppe L. The Role of Gut Microbiota and Diet on Uremic Retention Solutes Production in the Context of Chronic Kidney Disease / L. Koppe, D. Fouque, C.O. Soulage// Toxins (Basel). – 2018. – Vol. 10. – № 4. – P. 155.
120. Polidori, I. Characterization of Gut Microbiota Composition in Type 2 Diabetes Patients: A Population-Based Study / I. Polidori, L. Marullo, C. Ialongo, [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2022. – Vol. 19. – № 23. – P. 15913.
121. Wang, T.Y. A comparative study of microbial community and functions of type 2 diabetes mellitus patients with obesity and healthy people / T.Y. Wang, X.Q. Zhang, A.L. Chen, [et al.] // Appl Microbiol Biotechnol. – 2020. – Vol. 104. – № 16. – P. 7143–7153.
122. Yang, H.T. Gut Microbiome-Based Diagnostic Model to Predict Diabetes Mellitus / H.T. Yang, J.K. Liu, W.J. Xiu, [et al.] // Bioengineered. – 2021. – Vol. 12. – № 2. – P. 12521–12534.
123. Tao, S. Understanding the gut-kidney axis among biopsy-proven diabetic nephropathy, type 2 diabetes mellitus and healthy controls: an analysis of the gut

- microbiota composition / S. Tao, L. Li, L. Li, [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2019. – Vol. 56. – № 5. – P. 581–592.
124. Gravdal, K. Exploring the gut microbiota in patients with pre-diabetes and treatment naïve diabetes type 2 - a pilot study / K. Gravdal, K.H. Kirste, K. Grzelak, [et al.] // *BMC Endocr Disord.* – 2023. – Vol. 23. – P. 179.
125. Wu, H. The Gut Microbiota in Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study / H. Wu, V. Tremaroli, C. Schmidt, [et al.] // *Cell Metabolism.* – 2020. – Vol. 32. – № 3. – P. 379-390.e3.
126. Letchumanan, G. Gut Microbiota Composition in Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Observational Studies / G. Letchumanan, N. Abdullah, M. Marlini, [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 943427.
127. Ticinesi, A. Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients / A. Ticinesi, C. Milani, F. Lauretani, [et al.] // *Scientific Reports.* Nature Publishing Group. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1–11.
128. Zhernakova, A. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity / A. Zhernakova, A. Kurilshikov, M.J. Bonder, [et al.] // *Science.* American Association for the Advancement of Science. – 2016. – Vol. 352. – № 6285. – P. 565–569.
129. Nie, K. Roseburia intestinalis: A Beneficial Gut Organism From the Discoveries in Genus and Species / K. Nie, K. Ma, W. Luo, [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 757718.
130. Bui T.P.N. The Human Microbiome as a Therapeutic Target for Metabolic Diseases // *Nutrients.* – 2024. – Vol. 16. – № 14. – P. 2322.
131. Sun, L. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin: 12 / L. Sun, C. Xie, G. Wang, [et al.] // *Nat Med.* Nature Publishing Group. – 2018. – Vol. 24. – № 12. – P. 1919–1929.
132. Cao, T.T.B. Effects of Non-insulin Anti-hyperglycemic Agents on Gut Microbiota: A Systematic Review on Human and Animal Studies / T.T.B. Cao, K.C. Wu, J.L. Hsu, [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2020. – Vol. 11. – P. 573891.

133. de la Cuesta-Zuluaga, J. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading *Akkermansia muciniphila* and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut / J. de la Cuesta-Zuluaga, N.T. Mueller, V. Corrales-Agudelo, [et al.] // *Diabetes Care.* – 2017. – Vol. 40. – № 1. – P. 54–62.
134. Wu, H. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug: 7 // *Nat Med.* Nature Publishing Group. – 2017. – Vol. 23. – № 7. – P. 850–858.
135. Tong, X. Structural Alteration of Gut Microbiota during the Amelioration of Human Type 2 Diabetes with Hyperlipidemia by Metformin and a Traditional Chinese Herbal Formula: a Multicenter, Randomized, Open Label Clinical Trial / X. Tong, J. Xu, F. Lian, [et al.] // *mBio.* – 2018. – Vol. 9. – № 3. – P. e02392-17.
136. Lee, Y. Changes in the gut microbiome influence the hypoglycemic effect of metformin through the altered metabolism of branched-chain and nonessential amino acids / Y. Lee, A.H. Kim, E. Kim, [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2021. – Vol. 178. – P. 108985.
137. Lee, D.M. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice / D.M. Lee, M.L. Battson, D.K. Jarrell, [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2018. – Vol. 17. – № 1. – P. 62.
138. Kant, R. Gut microbiota interactions with anti-diabetic medications and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus / R. Kant, L. Chandra, V. Verma, [et al.] // *World J Methodol.* – 2022. – Vol. 12. – № 4. – P. 246–257.
139. Wang, X. Canagliflozin alleviates diabetic cardiovascular disease via lipid lowering, mitochondrial homeostasis, and gut microbiota regulation / X. Wang, Z. Wang, D. Liu, [et al.] // *Gut.* BMJ Publishing Group. – 2021. – Vol. 70. – № Suppl 2. – P. A58–A59.
140. Gu, Y. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment // *Nat Commun.* – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 1785.

- 141.Zhang, X. Effects of Acarbose on the Gut Microbiota of Prediabetic Patients: A Randomized, Double-blind, Controlled Crossover Trial / X. Zhang, Z. Fang, C. Zhang, [et al.] // *Diabetes Ther.* – 2017. – Vol. 8. – № 2. – P. 293–307.
- 142.Zhang, F. Response of gut microbiota in type 2 diabetes to hypoglycemic agents // *Endocrine.* – 2019. – Vol. 66. – № 3. – P. 485–493.
- 143.Takewaki, F. Habitual Dietary Intake Affects the Altered Pattern of Gut Microbiome by Acarbose in Patients with Type 2 Diabetes / F. Takewaki, H. Nakajima, D. Takewaki, [et al.] // *Nutrients.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute. – 2021. – Vol. 13. – № 6. – P. 2107.
- 144.Shang, J. Liraglutide-induced structural modulation of the gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus / J. Shang, F. Liu, B. Zhang, [et al.] // *PeerJ.* PeerJ Inc. – 2021. – Vol. 9. – P. e11128.
- 145.Zhang, X. Metagenomic analysis reveals crosstalk between gut microbiota and glucose-lowering drugs targeting the gastrointestinal tract in Chinese patients with type 2 diabetes: a 6 month, two-arm randomised trial / X. Zhang, H. Ren, C. Zhao, [et al.] // *Diabetologia.* – 2022. – Vol. 65. – № 10. – P. 1613–1626.
- 146.Dong, Y. Antihypertensive Therapy by ACEI/ARB Is Associated With Intestinal Flora Alterations and Metabolomic Profiles in Hypertensive Patients // *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* – 2022. – Vol. 10. – P. 861829.
- 147.Khan, T.J. Atorvastatin Treatment Modulates the Gut Microbiota of the Hypercholesterolemic Patients / T.J. Khan, Y.M. Ahmed, M.A. Zamzami, [et al.] // *OMICS.* – 2018. – Vol. 22, № 2. – P. 154–163.
- 148.Prizment, A.E. Randomised clinical study: oral aspirin 325 mg daily vs placebo alters gut microbial composition and bacterial taxa associated with colorectal cancer risk / A.E. Prizment, C. Staley, G.C. Onyeaghala, [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 52. – № 6. – P. 976–987.
- 149.Liu, W. Gut Microbiota and Antidiabetic Drugs: Perspectives of Personalized Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus / W. Liu, Z. Luo, J. Zhou, [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol. Frontiers.* – 2022. – Vol. 12. – P. 853771.

150. van Bommel, E.J.M. Effects of 12-week treatment with dapagliflozin and gliclazide on faecal microbiome: Results of a double-blind randomized trial in patients with type 2 diabetes // *Diabetes & Metabolism*. – 2020. – Vol. 46, № 2. – P. 164–168.
151. Su, B. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus / B. Su, H. Liu, J. Li, [et al.] // *J Diabetes*. – 2015. – Vol. 7. – № 5. – P. 729–739.
152. Wang, L. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment / L. Wang, P. Li, Zh. Tang, [et al.] // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 33251.
153. Wang, Z. Gut microbiome differences between metformin- and liraglutide-treated T2DM subjects / Z. Wang, S. Saha, S. Van Horn, [et al.] // *Endocrinol Diabetes Metab.* – 2018. – Vol. 1. – № 1. – P. e00009.
154. Hupa-Breier, K.L. Alone and in Combination with Empagliflozin Attenuate Inflammatory Pathways and Microbiome Dysbiosis in a Non-Diabetic Mouse Model of NASH / K.L. Hupa-Breier, J. Dywicki, B. Hartleben, [et al.] // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9. – № 4. – P. 353.
155. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) // *Нефрология*. – 2021. – Т. 25, № 5. – С. 10–82.
156. Хронический пиелонефрит у взрослых [Электронный ресурс] // Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов. 2019. – URL: <https://antimicrob.net/222-2-9-3-3-6/> (дата обращения: 15.06.2025).
157. Шатохина, С.Н. Клиническая лабораторная диагностика: учебник / Под ред. ВВ Долгова, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2016. – 668 с.
158. Редькин, А.Н. Валидизация опросника GSRS для изучения качества жизни у пациентов, перенесших абдоминальные хирургические вмешательства / А.Н. Редькин, А.В. Чукардин, Ю.В. Брыкалина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2009. – Vol. 8. – № 1. – С. 98–100.

159. Жуков, В.А. Нарушение микробиоты кишечника и её коррекция у пациентов с неосложненной инфекцией мочевыводящих путей: дис. канд. мед. наук: 3.1.18, 3.1.13 / Жуков Владимир Андреевич – М., 2023. – 133 с.
160. Гастроэнтерологический опросник качества жизни (GSRS) [Электронный ресурс]. URL: [https://rehab-base.ru/?page\\_id=1657](https://rehab-base.ru/?page_id=1657) (дата обращения: 16.06.2025).
161. Chiu, C.C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Exacerbated in High-Fat Diet-Fed Gnotobiotic Mice by Colonization with the Gut Microbiota from Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis / C.C. Chiu, Y.H. Ching, Y.P. Li, [et al.] // Nutrients. – 2017. – Vol. 9. – № 11. – P. 1220.
162. Wang, L. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies / L. Wang, N. Alammar, R. Singh, [et al.] // J Acad Nutr Diet. – 2020. – Vol. 120, № 4. – P. 565–586.
163. Lew, S.Q. Chronic Kidney Disease and Gastrointestinal Disorders / S.Q. Lew, J. Radhakrishnan // Chronic Renal Disease (Second Edition) / ed. Kimmel P.L., Rosenberg M.E. Academic Press. – 2020. – P. 521–539.
164. Khan, A. Gastrointestinal disease in end-stage renal disease / A. Khan, M. Mushtaq, G. Movva, [et al.] // World Journal of Nephrology. Baishideng Publishing Group Inc., – 2025. – Vol. 14. – № 1. – P. 101917.
165. Wang, X. Chronic Kidney Disease Linked to Higher Incidence of Gastric Diseases / X. Wang, Z. Wright, J. Wang [et al.] // Gastrointestinal Disorders. – 2023. – Vol. 5. – № 3. – P. 329–339.
166. Behairy, M.A. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among patients with non-diabetic chronic kidney disease detected by transient elastography / M.A. Behairy, A.F. Sherief, H.A. Hussein // Int Urol Nephrol. – 2021. – Vol. 53. – № 12. – P. 2593–2601.
167. Heda, R. Non-alcoholic fatty liver and chronic kidney disease: Retrospect, introspect, and prospect / R. Heda, M. Yazawa, M. Shi, [et al.] // World J Gastroenterol. – 2021. – Vol. 27. – № 17. – P. 1864–1882.

168. Bilson, J. Steatotic liver disease, MASLD and risk of chronic kidney disease / J. Bilson, A. Mantovani, C.D. Byrne, [et al.] // Diabetes & Metabolism. – 2024. – Vol. 50. – № 1. – P. 101506.
169. Краснер, Я.А. Хроническая болезнь почек и неалкогольная жировая болезнь печени - новые патогенетические взаимосвязи / Я. А. Краснер, М. Ф. Осипенко, С. И. Холин, [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 212 (4). – С. 140–144.
170. Ipsen, D.H. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease / D.H. Ipsen, J. Lykkesfeldt, P. Tveden-Nyborg // Cell Mol Life Sci. –2018. – Vol. 75. – № 18. – P. 3313–3327.
171. Mantovani, A. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis / A. Mantovani, G. Petracca, G. Beatrice, [et al.] // Gut. – 2022. – Vol. 71. – № 1. – P. 156–162.
172. Mantovani, A. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis / A. Mantovani, A. Csermely, G. Petracca, [et al.] // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2021. – Vol. 6. – № 11. – P. 903–913.
173. Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени [Электронный ресурс]. – 2024. URL: [https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/748\\_2?ysclid=mcgaagqmc8767703403](https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/748_2?ysclid=mcgaagqmc8767703403) (дата обращения: 13.07.2025).
174. Raj, D. The gut-liver-kidney axis: Novel regulator of fatty liver associated chronic kidney disease / D. Raj, B. Tomar, A. Lahiri, [et al.] // Pharmacol Res. – 2020. – Vol. 152. – P. 104617.
175. Соснина, В.С. Качество жизни пациентов с ХБП: акцент на диспепсические расстройства / В.С. Соснина, Ж.Г. Симонова // Нефрология и диализ. – 2024. – Т. 26. – № 2. – С. 253–254.
176. Corte-Iglesias, V. Propionate and butyrate counteract renal damage and progression to chronic kidney disease / V. Corte-Iglesias, M.L. Saiz, A.C. Andrade-Lopez, [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2024. – Vol. 40 – № 1. – P. 133–150.

177. Magliocca, G. Short-Chain Fatty Acids in Chronic Kidney Disease: Focus on Inflammation and Oxidative Stress Regulation / G. Magliocca, P. Mone, B.R. Di Iorio, [et. al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23. – № 10. – P. 5354.
178. He, M. Gut microbial metabolites SCFAs and chronic kidney disease / M. He, W. Wei, Y. Zhang, [et al.] // *Journal of Translational Medicine.* – 2024. – Vol. 22. – № 1. – P. 172.
179. Jiang, W. The Role of Short Chain Fatty Acids in Irritable Bowel Syndrome // *J Neurogastroenterol Motil.* – 2022. – Vol. 28. – № 4. – P. 540–548.
180. Piccioni A. et al. Gut Microbiota and *Clostridium difficile*: What We Know and the New Frontiers / A. Piccioni, F. Rosa, F. Manca, [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23. – № 21. – P. 13323.
181. Spigaglia, P. *Clostridioides difficile* and Gut Microbiota: From Colonization to Infection and Treatment // *Pathogens. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.* – 2024. – Vol. 13. – № 8. – P. 646.
182. Dudzicz S. *Clostridioides difficile* Infection in Chronic Kidney Disease—An Overview for Clinicians / S. Dudzicz, A. Wiecek, M. Adamczak // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10. – № 2. – P. 196.
183. Mihaescu, A. *Clostridioides difficile* Infection in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review / A. Mihaescu, A.M. Augustine, H.T. Khokhar, [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 5466656.
184. Kachrimanidou, M. Insights into the Role of Human Gut Microbiota in *Clostridioides difficile* Infection / M. Kachrimanidou, E. Tsintarakis // *Microorganisms. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.* – 2020. – Vol. 8. – № 2. – P. 200.
185. Evenepoel, P. Inflammation and gut dysbiosis as drivers of CKD-MBD // *Nat Rev Nephrol.* – 2023. – Vol. 19, № 10. – P. 646–657.
186. Loong, S.K. Penicillin-Susceptible, Oxidase-Negative, Nonhemolytic, Nonmotile *Bacillus megaterium* in Disguise of *Bacillus anthracis* / S.K. Loong, B.T. Teoh, J. Johari, [et al.] // *Case Rep Infect Dis.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 2578082.
187. Almas, S. Advantage of precision metagenomics for urinary tract infection diagnostics // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1221289.

188. Shenoy, P.A. Antimicrobial Susceptibility Profile of Clinical Isolates of *Peptostreptococcus anaerobius* / P. A. Shenoy, S. Lobo, S. Shetty, [et al.] // Journal of Pure and Applied Microbiology. – 2018. – Vol. 12. – № 3. – P. 1239–1245.
189. Legaria, M.C. *Peptostreptococcus anaerobius*: Pathogenicity, identification, and antimicrobial susceptibility. Review of monobacterial infections and addition of a case of urinary tract infection directly identified from a urine sample by MALDI-TOF MS / M.C. Legaria, M. Nastro, J. Camporro, [et al.] // Anaerobe. – 2021. – Vol. 72. – P. 102461.
190. Tsoi, H. *Peptostreptococcus anaerobius* Induces Intracellular Cholesterol Biosynthesis in Colon Cells to Induce Proliferation and Causes Dysplasia in Mice // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 152, – № 6. – P. 1419-1433.e5.
191. Ranganath, N. Rhodococcus infection: a 10-year retrospective analysis of clinical experience and antimicrobial susceptibility profile / N. Ranganath, M.A. Mendoza, R. Stevens, [et al.] // J Clin Microbiol. – 2024. – Vol. 62. – № 3. – P. e0153723.
192. Lin, X. Relationship between gut microbiota dysbiosis and immune indicator in children with sepsis / X. Lin, M. Abdalla, J. Yang, [et al.] // BMC Pediatr. – 2023. – Vol. 23. – №. 516. – P. s12887-023-04349-8.
193. Sasaki, M. The role of bacteria in the pathogenesis of ulcerative colitis / M. Sasaki, J.M.A. Klapproth // J Signal Transduct. – 2012. – Vol. 2012. – P. 704953.
194. Четвериков, А.В. К вопросу инфекционного фактора в генезе и течении мочекаменной болезни / А.В. Четвериков, Е.С. Белозеров // Ульяновский Медико-Биологический Журнал. – 2017. – № 2. – С. 46–55.
195. Santiso-Bellón, C. *Rhodococcus* spp. interacts with human norovirus in clinical samples and impairs its replication on human intestinal enteroids / C. Santiso-Bellón, W. Randazzo, N. Carmona-Vicente, [et al.] // Gut Microbes. – 2025. – Vol. 17, – № 1. – P. 2469716.
196. Карпеева, Ю.С. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции / Ю. С. Карпеева, В. П. Новикова, А. И. Хавкин, [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, – № 5. – С. 116–125.

197. Forbes J.D. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases / J.D. Forbes, G. Van Domselaar, C.N. Bernstein // *Front Microbiol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 1081.
198. Yu, H.R. A Higher Abundance of *Actinomyces* spp. in the Gut Is Associated with Spontaneous Preterm Birth / H.R. Yu, C.C. Tsai, W.C. Lee, [et al.] // *Microorganisms*. – 2023. – Vol. 11, – № 5. – P. 1171.
199. Li, J. *Actinomyces* and Alimentary Tract Diseases: A Review of Its Biological Functions and Pathology / J. Li, Y. Li, Y. Zhou, [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 3820215.
200. Ecklu-Mensah, G. Gut microbiota and fecal short chain fatty acids differ with adiposity and country of origin: the METS-microbiome study / G. Ecklu-Mensah, C. Choo-Kang, M.G. Maseng, [et al.] // *Nat Commun.* Nature Publishing Group. – 2023. – Vol. 14. – № 1. – P. 5160.
201. Романцова, Т.И. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении / Т.И. Романцова, Ю.П. Сыч // *Ожирение и метаболизм*. – 2019. – Т.16. – № 4. – С. 3–17.
202. Бикбавова Г.Р. Ожирение и воспалительные заболевания кишечника: есть ли взаимосвязь? / Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, Е.А. Шмурыгина // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2020. – № 10. – С. 133–141.
203. Stafeev, I.S. Latent Inflammation and Insulin Resistance in Adipose Tissue / I.S. Stafeev, A.V. Vorotnikov, E.I. Ratner, [et al.] // *Int J Endocrinol.* – Vol. 2017. – P. 5076732.
204. Mikhalkova, D. Epstein–Barr virus-associated nephrotic syndrome / D. Mikhalkova, S. Khanna, R. Vaidya, [et al.] // *Clin Kidney J.* – 2012. – Vol. 5, – № 1. – P. 50–52.
205. Fadlallah, S. The interplay between Epstein-Barr virus DNA and gut microbiota in the development of arthritis in a mouse model / S. Fadlallah, E.R. Bitar, H. Hussein, [et al.] // *Microbiol Spectr.* – 2023. – Vol. 11. – № 5. – P. e0204223.

206. Милентьева, И.С. Исследование пробиотических свойств бактерий рода *Propionibacterium* / И.С. Милентьева, О.В. Козлова, Н.И. Еремеева // Вестник ЮУрГУ. Серия "Пищевые и биотехнологии". – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 83–92.
207. Власов, А.А. Микробиота кишечника и системное воспаление у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. А. Власов, С. П. Саликова, В. Б. Гриневич, [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 5. – С. 74.
208. Barouei, J. Effect of Maternal Probiotic Intervention on HPA Axis, Immunity and Gut Microbiota in a Rat Model of Irritable Bowel Syndrome / J. Barouei, M. Moussavi, D.M. Hodgson // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – № 10. – P. e46051.
209. Tang, R. Modulation of Short-Chain Fatty Acids as Potential Therapy Method for Type 2 Diabetes Mellitus / R. Tang, L. Li // Can J Infect Dis Med Microbiol. – 2021. – Vol. 2021. – P. 6632266.
210. Chambers, E.S. Acute oral sodium propionate supplementation raises resting energy expenditure and lipid oxidation in fasted humans / E.S. Chambers, C.S. Byrne, K. Aspey, [et al.] // Diabetes Obes Metab. – 2018. – Vol. 20. – № 4. – P. 1034–1039.
211. Pingitore, A. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro / A. Pingitore, E.S. Chambers, T. Hill, [et al.] // Diabetes Obes Metab. – 2017. – Vol. 19. – № 2. – P. 257–265.
212. Marzocco, S. Supplementation of Short-Chain Fatty Acid, Sodium Propionate, in Patients on Maintenance Hemodialysis: Beneficial Effects on Inflammatory Parameters and Gut-Derived Uremic Toxins, A Pilot Study (PLAN Study) / S. Marzocco, G. Fazeli, L. Di Micco [et al.] // J Clin Med. – 2018. Vol. 7. – № 10. – P. 315.
213. Zhang, X. Changes of Gut Microbiota in Maintenance Hemodialysis Patients and Their Impact on Patient's Microinflammation Status / X. Zhang, Y. Wang, Y. Yin, [et al.] // Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). – 2023. – Vol. 69. – № 8. – P. 96–101.
214. Hanifi, G. Lactobacilli species diversity in gut microbiota of renal failure patients / G. Hanifi, H.S. Kafil, H. T. Khosroshahi, [et al.] // Journal of King Saud University - Science. – 2020. – Vol. 32. – № 4. – P. 2365–2369.

215. Yoshifuji, A. Gut Lactobacillus protects against the progression of renal damage by modulating the gut environment in rats / A. Yoshifuji, S. Wakino, J. Irie, [et al.] // Nephrol Dial Transplant. –2016. – Vol. 31. – № 3. – P. 401–412.
216. Huang, H. Preventive Effects of Lactobacillus Mixture against Chronic Kidney Disease Progression through Enhancement of Beneficial Bacteria and Downregulation of Gut-Derived Uremic Toxins / H. Huang, K. Li, Y. Lee, [et. al.] // J Agric Food Chem. – 2021. – Vol. 69, – № 26. – P. 7353–7366.
217. Mlynarska, E. Does the Composition of Gut Microbiota Affect Chronic Kidney Disease? Molecular Mechanisms Contributed to Decreasing Glomerular Filtration Rate / E. Mlynarska, E. Budny, M. Saar, [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. – 2024. – Vol. 25. – № 19. – P. 10429.
218. Qu, D. Protective effects of *Bacteroides fragilis* against lipopolysaccharide-induced systemic inflammation and their potential functional genes // Food Funct. The Royal Society of Chemistry. –2022. – Vol. 13, – № 2. – P. 1015–1025.
219. Navab-Moghadam, F. The association of type II diabetes with gut microbiota composition / F. Navab-Moghadam, M. Sedighi, M.E. Khamseh, [et al.] // Microb Pathog. – 2017. – Vol. 110. – P. 630–636.
220. Hansen, C.H.F. Probiotic treatment with viable  $\alpha$ -galactosylceramide-producing *Bacteroides fragilis* reduces diabetes incidence in female nonobese diabetic mice / C.H.F. Hansen, D. Jozipovic, L.F. Zachariassen, [et. al.] // J Diabetes. – 2024. – Vol. 16, – № 8. – P. e13593.
221. Chong, S. A systematic review on gut microbiota in type 2 diabetes mellitus / S. Chong, M. Lin, D. Chong, [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2025. – Vol. 15. – P. 1486793.
222. Huang, Y. *Bacteroides fragilis* aggravates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease by regulating lipid metabolism and remodeling gut microbiota / Y. Huang, J. Cao, M. Zhu, [et al/.] // Microbiol Spectr. – 2024. – Vol. 12. – № 4. – P.e0339323.

- 223.Zhou, W. The gut microbe *Bacteroides fragilis* ameliorates renal fibrosis in mice / W. Zhou, W.H. Wu, Z.L. Si, [et al.] // *Nat Commun.* Nature Publishing Group. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – P. 6081.
- 224.Chen, T. Fiber-utilizing capacity varies in *Prevotella*- versus *Bacteroides*-dominated gut microbiota / T. Chen, W. Long, C. Zhang, [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 2594.
- 225.Yang, C. *Prevotella copri* alleviates hyperglycemia and regulates gut microbiota and metabolic profiles in mice / C. Yang, R. Lan, L. Zhao, [et al.] // *mSystems*. American Society for Microbiology. – 2024. – Vol. 9. – № 7. – P. e0053224.
- 226.Wang, J. Enterotype *Bacteroides* Is Associated with a High Risk in Patients with Diabetes: A Pilot Study / J. Wang, W. Li, C. Wang, [et al.] // *J Diabetes Res.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 6047145.
- 227.Zhao, X. The Alteration in Composition and Function of Gut Microbiome in Patients with Type 2 Diabetes / X. Zhao, Y. Zhang, R. Guo, [et al.] // *J Diabetes Res.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 8842651.
- 228.Gong, J. Effects of *Prevotella copri* on insulin, gut microbiota and bile acids / J. Gong, Q. Zhang, R. Hu, [et al.] // *Gut Microbes*. – 2024. – Vol. 16, № 1. – P. 2340487.
- 229.Zhang, S.M. The Commensal Anaerobe *Veillonella dispar* Reprograms Its Lactate Metabolism and Short-Chain Fatty Acid Production during the Stationary Phase / S.M. Zhang, S.L. Huang // *Microbiol Spectr.* – 2023. – Vol. 11. – № 2. – P. e0355822.
- 230.Zhan, Z. Overabundance of *Veillonella parvula* promotes intestinal inflammation by activating macrophages via LPS-TLR4 pathway / Z. Zhan, W. Liu, L. Pan, [et al.] // *Cell Death Discov.* Nature Publishing Group. – 2022. – Vol. 8. – № 1. – P. 1–12.
- 231.Rocha, I.M.G. Pro-Inflammatory Diet Is Correlated with High *Veillonella rogosae*, Gut Inflammation and Clinical Relapse of Inflammatory Bowel Disease: 19 / I.M.G. Rocha, R. Torrinhas, D. Fonseca, [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – № 19. – P. 4148.
- 232.Мангутов, Э.О. *Corynebacterium* spp.: недооцененные патогены с высоким потенциалом вирулентности / Э.О. Мангутов, Г.Г. Харсеева, В.Н. Герасимов, [и

- др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21. – № 4. – С. 80–88.
- 233.Почерников, Д.Г. Информативность биоматериала для исследования микробиоты урогенитального тракта мужчин методом ПЦР РВ (пилотное исследование) / Д.Г. Почерников, Ю.Г. Витвицкая, М.Н. Болдырева, [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 2. – С. 128–133.
- 234.Wallen, Z.D. Characterizing dysbiosis of gut microbiome in PD: Evidence for overabundance of opportunistic pathogens / Z.D. Wallen, M. Appah, M.N. Dean, [et al.] // NPJ Parkinsons Dis. –2020. – Vol. 6. – P. 11.
- 235.Zheng, H. 16S rRNA seq-identified *Corynebacterium* promotes pyroptosis to aggravate diabetic foot ulcer / H. Zheng, H. Na, J. Yao, [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 366.
- 236.Garcia, C.M. *Corynebacterium Striatum* Bacteremia in End-Stage Renal Disease: A Case Series and Review of Literature / C.M. Garcia, J. McKenna, L. Fan, [et al.] // R I Med J (2013). – 2020. – Vol. 103. – № 8. – P. 46–49.
- 237.Atalay, B. Spontaneous *Corynebacterium discitis* in a patient with chronic renal failure / B. Atalay, F. Ergin, M. Teksam, [et al.] // Spinal Cord. – 2004. – Vol. 42. – № 6. – P. 378–381.
- 238.Wu, J.F. Urinary microbiome associated with chronic allograft dysfunction in kidney transplant recipients / J.F. Wu, A. Muthusamy, G.A. Al-Ghalith, [et al.] // Clin Transplant. – 2018. – Vol. 32. – № 12. – P. e13436.
- 239.Chen, R. Gut microbiota diversity in middle-aged and elderly patients with end-stage diabetic kidney disease / R. Chen, D. Zhu, R. Yang, [et al.] // Annals of Translational Medicine. – 2022. – Vol. 10. – № 13. – P. 750–750.
- 240.Du, L. Mechanisms of Zhenwu decoction for the treatment of renal fibrosis at various stages: What is the role of *Corynebacterium*? / L. Du, Y. Zhang, S. Ji, [et al.] // Front. Microbiol. – 2022. – Vol. 13. – P. 13.
- 241.Sakhi, H. Encrusted Urinary Tract Infections Due to *Corynebacteria* Species / H. Sakhi, O. Join-Lambert, A. Goujon, [et al.] // Kidney Int Rep. – 2021. – Vol. 6. – № 1. – P. 179–186.

242. Calvigioni, M. In-depth Microbiological Characterization of Urine From Subjects With Type 2 Diabetes / M. Calvigioni, E. Biancalana, D. Mazzantini, [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2025. – Vol. 110. – № 1. – P. 185–194.
243. Araujo, R. The urogenital microbiome in chronic kidney disease patients on peritoneal dialysis / R. Araujo, A. Merino-Ribas, L. Pereira, [et al.] // Nefrología (English Edition). – 2024. – Vol. 44. – № 2. – P. 194–203.
244. Ye, J. Positive interactions among *Corynebacterium glutamicum* and keystone bacteria producing SCFAs benefited T2D mice to rebuild gut eubiosis / J. Ye, Y. Li, X. Wang, [et al.] // Food Research International. – 2023. – Vol. 172. – P. 113163.
245. Gong, X. Diosmetin ameliorate type 2 diabetic mellitus by up-regulating *Corynebacterium glutamicum* to regulate IRS/PI3K/AKT-mediated glucose metabolism disorder in KK-Ay mice / X. Gong, L. Xiong, C. Bi, [et al.] // Phytomedicine. – 2021. – Vol. 87. – P. 153582.
246. Hu, J. Gut Mycobiome in Patients With Chronic Kidney Disease Was Altered and Associated With Immunological Profiles / J. Hu, S. Wei, Y. Gu, [et al.] // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 843695.
247. Ren, Y. Altered gut mycobiome in patients with end-stage renal disease and its correlations with serum and fecal metabolomes / Y. Ren, L. Chen, R. Guo, [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2024. – Vol. 22. – № 1. – P. 202.
248. Saranya, G.R. Identification of renal protective gut microbiome derived-metabolites in diabetic chronic kidney disease: An integrated approach using network pharmacology and molecular docking / G.R. Saranya, P. Viswanathan // Saudi Journal of Biological Sciences. – 2024. – Vol. 31. – № 8. – P. 104028.
249. Vandecruys, M. Revitalizing the Gut Microbiome in Chronic Kidney Disease: A Comprehensive Exploration of the Therapeutic Potential of Physical Activity / M. Vandecruys, S. De Smet, J. De Beir, [et al.] // Toxins (Basel). – 2024. – Vol. 16. – № 6. – P. 242.

250. Liu, X. Causal relationship between gut microbiota and chronic renal failure: a two-sample Mendelian randomization study / X. Liu, J. Mo, X. Yang, [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1356478.
251. Jiang, S. Alteration of the gut microbiota in Chinese population with chronic kidney disease / S. Jiang, S. Xie, D. Lv, [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 2870.