REVIEWS

ОБЗОРЫ

DOI: 10.56871/MTP.2022.51.41.008
УДК 616.34-008.85-02-06-07-093+616.61-002-036.1+616.613-003.7+612.017.1

ОСЬ КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА – ПОЧКИ. ОСОБЕННОСТИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

© Наталья Эдуардовна Прокопьева[1, 2], Валерия Павловна Новикова[1], Анатолий Ильич Хавкин[3, 4]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

[2] Детская городская больница № 2 Святой Марии Магдалины. 199004, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 1-я линия, д. 58

[3] Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области. 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62

[4] Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Контактная информация: Наталья Эдуардовна Прокопьева — лаборант-исследователь лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра. E-mail: Shkunat93@gmail

Поступила: 08.08.2022 **Одобрена: 17.10.2022** **Принята к печати: 07.11.2022**

РЕЗЮМЕ. В последние годы вызывает повышенный интерес взаимодействие микробиоты кишечника и различных органов, растет количество данных, свидетельствующих о важности оси кишечник–почки при почечных заболеваниях. Достижения в области секвенирования кишечного микробиома, связанных метаболитов, определения проницаемости кишечника и воспаления обеспечивают новые терапевтические стратегии, нацеленные на кишечник при заболеваниях почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ось микробиота–почки; ХБП; IgA-нефропатия; нефролитиаз.

GUT MICROBIOTA – KIDNEY AXIS. FEATURES IN DISEASES OF THE URINARY SYSTEM AND UROGENITAL TRACT

© Natalia E. Prokopeva[1, 2], Valeria P. Novikova[1], Anatoliy I. Khavkin[3, 4]

[1]Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Litovskaya str., 2. Saint-Petersburg, 194100

[2] Children's City Hospital No. 2 of St. Mary Magdalene. 1st line, Vasilievsky Island, 58. Saint-Petersburg, 199004

[3] Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region. St. Bolshaya Serpukhovskaya, 62. Moscow, 115093

[4] Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishchev Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov. St. Taldomskaya, 2. Moscow, 125412

Contact information: Natalia E. Prokopeva — research assistant at the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics at the Research Center. E-mail: Shkunat93@gmail.com

Received: 08.08.2022 **Revised: 17.10.2022** **Accepted: 07.11.2022**

ABSTRACT. In recent years, there has been increased interest in the interaction between the gut microbiota and various organs, and there is growing evidence of the importance of the gut-kidney axis in renal disease. Advances in gut microbiome sequencing, associated metabolites, gut permeability, and inflammation provide novel therapeutic strategies targeting the gut in kidney disease.

KEY WORDS: microbiota–kidney axis; CKD; IgA-nephropathy; nephrolithiasis.

ВВЕДЕНИЕ

Микробиом кишечника здорового человека представляет собой сложное сообщество из более чем 100 триллионов микробных клеток, среди которых более 1500 различных видов [2, 18]. В здоровом состоянии эти микробы живут в комменсальных отношениях со своим хозяином, модулируя иммунную систему [3, 12], защищая от патогенов и регулируя эндогенный метаболизм углеводов и липидов, тем самым способствуя балансу питания [13]. В последние годы вызывает повышенный интерес взаимодействие микробиоты кишечника и различных органов: оси микробиота–мозг, микробиота–легкие, микробиота–сердце и др. [4, 14, 18, 23, 25]. Нарушение нормальной микробиоты кишечника может привести к дисбактериозу кишечника, дисфункции кишечного барьера и транслокации бактерий [13, 15]. Дисбактериоз кишечника определяется как нарушение микробиоты кишечника и нарушение барьерной целостности, которые встречаются повсеместно при патологических состояниях и связаны с развитием различных заболеваний [22, 23, 35, 36]. Благодаря тесной анатомо-физиологической взаимосвязи кишечника и почек, заболевания мочевой системы сопровождаются дисбиозом кишечника и нарушением обмена веществ, а дисбиоз кишечника, в свою очередь, способствует возникновению и прогрессированию заболеваний почек [1, 26].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Взаимосвязь между кишечным микробиомом и почками можно представить в виде двунаправленной оси микробиота–кишечник–почки. С одной стороны, заболевания почек сопровождаются дисбактериозом кишечника, что является инициирующим и стимулирующим фактором прогрессирования заболеваний. С другой стороны, по мере прогрессирования воспалительных проявлений в органах мочевой системы становится актуальным вопрос о влиянии этих заболеваний на усугубление дисбиоза кишечника Развитие новых молекулярно-генетических методов и методы метаболомики помогают исследовать структуру перекрестных нарушений между кишечником и почками. Комбинированный мультиомический анализ показал, что измененные виды микробов кишечника связаны с кишечными, циркулирующими и почечными метаболитами, включая уремические токсины, короткоцепочечные жирные кислоты и триметиламин (ТМ) [6, 9, 27, 35].

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

Заболевания почек сочетаются с гиперемией кишечной стенки, отеком кишечной стенки, медленным транзитом толстой кишки, метаболическим ацидозом, частым использованием антибиотиков, снижением потребления пищевых волокон и пероральным приемом железа, которые воздействуют на плотные соединения кишечника, приводят к увеличению кишечной проницаемости и способствуют транслокации продуктов метаболизма бактерий через кишечный барьер [2, 15, 30, 39, 46]. Как следствие, реализуется иммунный ответ, объясняющий системное воспаление, способствующее ухудшению состояния почек [8, 11, 22, 36]. Кроме того, повышенная секреция мочевины в желудочно-кишечном тракте приводила к дисбактериозу кишечника и повышенному образованию токсического аммиака. В экспериментальных работах добавление мочевины в питьевую воду способствовало изменению микробиоты кишечника [30]. Воспаление кишечника и разрушение эпителиального барьера ускоряют системную транслокацию уремических токсинов бактериального происхождения, включая индоксилсульфат, п-крезилсульфат и триметиламин n-оксид (ТМАО) и вызывают окислительный

стресс, поражающий почки, сердечно-сосудистую и эндокринную системы.

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИСТОЧНИК УРЕМИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ

Уремические токсины традиционно классифицируют на основе физико-химических характеристик, влияющих на их клиренс во время диализа. Уремические токсины также можно классифицировать в зависимости от места их происхождения: эндогенные (метаболизм млекопитающих), экзогенные (диета) или микробные. В настоящее время известные уремические токсины кишечного происхождения включают индоксилсульфат, п-крезилсульфат, индол-3-уксусную кислоту, ТМАО и фенилацетилглютамин [26, 35]. Выявлена их взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, смертностью при хронической болезни почек (ХБП) и другими токсическими действиями на органы-мишени.

Индоксилсульфат и индол-3-уксусная кислота образуются в результате метаболизма триптофана пищи в индол триптофаназу кишечных бактерий, таких как *Escherichia coli;* после всасывания в кишечнике индол сульфатируется в печени до индоксилсульфата. Индоксилсульфат обычно выводится с мочой, он не может быть эффективно выведен обычным гемодиализом из-за его высокого сродства к альбумину [6, 27, 39].

П-крезол/П-крезилсульфат образуется в результате катаболизма фенилаланина и тирозина анаэробными кишечными бактериями, с помощью которых конъюгируется с п-крезилсульфатом и п-крезилглюкуронидом. П-крезилсульфат является токсином по своему биохимическому воздействию на организм [2, 5, 27]. П-крезол конъюгируется в печени. Он может конкурировать с ксенобиотиками, которые имеют аналогичную структуру, что может влиять на их соответствующие фармакокинетические/фармакодинамические профили (включая токсичность/побочные эффекты) [46].

Триметиламин п-оксид (ТМАО) — токсичный метаболит кишечного происхождения в результате бактериального метаболизма четвертичных аминов, включая бетаин, *l*-карнитин или фосфатидилхолин, которые выделяют триметиламин [44]. Триметиламин абсорбируется и превращается в ТМАО ферментами флавинмонооксигеназы в печени. В отличие от связанных с белком токсичных метаболитов, таких как индоксилсульфат и п-крезилсульфат, ТМАО можно эффективно удалить диализом.

Фенилацетилглютамин является еще одним микробным продуктом толстой кишки, образующимся в результате ферментации фенилаланина. Микробы метаболизируют фенилаланин в фенилуксусную кислоту, которая подвергается конъюгации с глутамином с образованием фенилацетилглютамина. Как и ТМАО, он поддается диализу. Продемонстрировано, что уремия вызывает изменения микробиоты кишечника. Несмотря на отсутствие значительных различий в общем количестве микроорганизмов, было описано разрушение аэробных бактерий анаэробными бактериями (особенно *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) [9, 52]. Увеличение количества анаэробных бактерий способствует расщеплению соединений азота при деградирующем уремическом состоянии [11].

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Все больше данных свидетельствует об изменении микробиома кишечника у пациентов с ХБП: выявлено снижение количества семейств *Lactobacillaceae* и *Prevotellaceae* (оба считаются нормальной микробиотой толстой кишки) и в 100 раз больше видов *Enterobacteria* и *Enterococci* (которые обычно присутствуют в меньшей пропорции) [23]. Количество аэробных бактерий, в том числе э*нтерококков* и *энтеробактерий*, было выше у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), чем у здоровых людей [24]. Дисбактериоз кишечника у пациентов с ХБП способствует повышению концентрации уремических токсинов, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию ХБП [26, 37]. Дисбаланс кишечной микробиоты при ХБП происходит как количественно, так и качественно, часто сопровождается увеличением количества *Lachnospiraceae*, *Enterobacteriaceae* и некоторых *Ruminococcaceae* и снижением содержания некоторых *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae* и отдельных видов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [27]. Абсолютное количество общих бактерий значительно снижено у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. *Prevotella* преобладает у здоровых людей, тогда как *Bacteroides* более представлена у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Бактерии, продуцирующие бутират (*Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Clostridium*, *Coprococcus* и *Prevotella*) также снижены у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [28, 29]. Показано, что нарушения регуляции окислительного стресса и воспаления связаны с нарушениями метабо-

лизма аминокислот, липидов, пуринов и липидов в сыворотке крови при ХБП [7, 12, 47, 48], которые связаны с метаболизмом кишечной микробиоты.

Недавние клинические исследования показали, что уровень триглицеридов в крови и уровень холестерина ЛПВП, а также прогноз метаболической реакции на диету и лекарство связаны с составом микробиоты кишечника [31]. Нарушение функции почек и дисбактериоз кишечной микробиоты способствуют увеличению ТМАО у пациентов с ХБП [32, 34]. Аммиак метаболизируется из мочевины микробной уреазой. Аммиак может вызывать массивное нарушение структуры и функции кишечного эпителиального барьера, что приводит к перемещению кишечных уремических токсинов, антигенов, эндотоксинов и кишечных микробных организмов/продуктов в кровоток [42, 45]. Индоксилсульфат и п-крезилсульфат связаны с увеличением воспалительных биомаркеров глутатионпероксидаза и интерлейкин-6 (IL-6) при ХБП III–IV стадии [46].

Выявлено, что из 19 семейств микробов, которые были доминирующими у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, 12 обладали уреазой, 5 уриказой и 3 индол- и п-крезилобразующими ферментами. *Prevotellaceae* и *Lactobacillaceae*, два семейства, которые обладают ферментами, образующими КЦЖК (бутират), были среди четырех семейств микробов, которые были истощены у пациентов с ХПН [39, 41].

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ

Замещая выделительную функцию почек, диализ необходим для устранения симптомокомплекса, известного как уремический синдром. Гемодиализ сделал возможным выживание более миллиона человек во всем мире с ХПН с ограниченной функцией почек или без нее [40, 43, 49]. Анализ данных продемонстрировал, что микробиом кишечника пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, в сравнении со здоровыми людьми показал увеличение *Proteobacteria* (прежде всего *Gammaproteobacteria*), *Actinobacteria* и *Firmicutes* (подтип *Clostridia*) [43]. Однако у пациентов, находящихся на гемодиализе, выявляются более высокие воспалительные биомаркеры и уремические токсины, чем у пациентов без диализа [50]. IL-6 и MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein 1 — цитокин, относится к группе CC-хемокинов), два воспалительных биомаркера, положительно коррелируют с индоксилсульфатом и п-крезилсульфатом [37, 51, 52]. Снижение уровня уремических токсинов приводит к снижению экспрессии воспалительных биомаркеров [50]. В исследовании, сравнивающем микробиом кишечника у детей, находящихся на гемодиализе, с микробиомом здоровых детей, *Bacteroidetes* были значительно увеличены у здоровых, в то время как количество *Proteobacteria* было значительно снижено у пациентов, находящихся на гемодиализе [52, 55, 59]. Кроме того, анализ кала показал, что у пациентов на диализе было снижено количество бактерий, способных продуцировать бутират [43].

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ IGA-НЕФРОПАТИИ

Установлено, что дисбиоз играет важную роль в патогенезе IgA-нефропатии [7, 10, 44]. Хроническое воспаление усиливает секрецию фактора активации B-клеток и лиганда, индуцирующего пролиферацию, что ускоряет синтез IgA. Установлены различия состава кишечной микробиоты у пациентов с IgA-нефропатией и здоровых людей. Микробиота кишечника и метаболиты мочи (включая свободные аминокислоты и органические летучие метаболиты) были значительно изменены у пациентов с прогрессирующей и непрогрессирующей IgA-нефропатией [52, 54, 59]. Высказано предположение, что повышенное содержание свободных аминокислот в сыворотке способствовало прогрессированию IgA-нефропатии, что, возможно, было связано со сниженным всасыванием белков в тонкой кишке. Это, в свою очередь, усиливало микробный протеолиз и способствовало повышению фекального уровня п-крезола. Существует потенциальная связь между бактериальным липополисахаридом (ЛПС) и гипогалактозилированием IgA. ЛПС может стимулировать системный воспалительный ответ, способствуя гиперпродукции и гипогалактозилированию IgA1, важном в патогенезе IgA-нефропатии [58].

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ НЕФРОЛИТИАЗЕ

Нефролитиаз — заболевание, в основе которого лежат генетические факторы и факторы окружающей среды. Конкременты в почках состоят из кальция, фосфатов и других компонентов.

75% конкрементов в почках содержат оксалат кальция [38, 53, 60]. *Oxalobacter formigenes*, расщепляя оксалаты в кишечнике, оказывает положительное действие на здоровье благодаря метаболизму щавелевой кислоты [50, 52]. Продемонстрирована обратная связь между рецидивирующим нефролитиазом и колонизацией кишечника *Oxalobacter formigenes*, которые снижают концентрацию оксалатов, доступных для всасывания в кишечнике. *Oxalobacter formigenes* может снижать экскрецию оксалатов с мочой и предупреждать образование камней из оксалата кальция [55, 63]. Пациенты с нефролитиазом обладают специфической кишечной микробиотой по сравнению со здоровым контролем [57]. Кроме того, циануровая кислота получена из меламина в кишечнике путем микробной трансформации и служит неотъемлемым компонентом камней [16, 56]. *Klebsiella* также может напрямую преобразовывать меламин в циануровую кислоту. При колонизации *Klebsiella terrigena* отмечаются проявления нефротоксичности, вызванной меламином [61]. Имеющиеся в настоящее время данные подтверждают, что изменения кишечного микробиома перспективны для лечения мочекаменной болезни.

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА ПРИ ОСТРОМ ПОЧЕЧНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

Недавно несколько исследований показали, что кишечная микробиота может регулировать острое почечное повреждение (ОПП). Одним из возможных механизмов ренопротективного действия микробиоты при ОПП является эффект короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) при ишемически-реперфузионном повреждении [20, 26, 62]. Использование ацетата, пропионата и бутирата приводило к улучшению функции почек и уменьшило воспаление.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕ- И ПРОБИОТИКОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Пилотное многонациональное исследование у пациентов с ХБП III и IV стадии показало значительное снижение уровня мочевины в крови и улучшение качества жизни после лечения препаратом, содержащим *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus* и *Bifidobacterium longum* в течение 6 месяцев [19, 56]. Однако последующее рандомизированное контролируемое исследование с участием 22 пациентов не привело к снижению уровня уремических токсинов в плазме и не улучшило качество жизни [63]. Незначительные преимущества пробиотиков можно объяснить стойкими, вызванными уремией изменениями в кишечнике, диетическими и лекарственными вмешательствами, которые явились неблагоприятными средовыми факторами для симбиотической микробиоты [21, 48]. Чтобы устранить это препятствие, в исследовании изучалась комбинация пробиотической и пребиотической терапии в течение 6 недель у пациентов с ХБП до диализа. Было показано снижение уровня п-крезилсульфата в сыворотке крови и изменение микробиома кишечника [15]. Уровень п-крезола и индоксилсульфата в сыворотке снижается при пероральном приеме п-инулина у пациентов, находящихся на гемодиализе [17, 59]. Устойчивый к амилазе кукурузный крахмал также может улучшать клиренс креатинина и уменьшить воспаление и почечный фиброз [61]. При лечении синбиотиками в течение 4 недель выявлено снижение общего количества п-крезола в плазме без улучшения желудочно-кишечных симптомов у 30 пациентов с III–IV стадиями ХБП [24, 33, 37]. Исследование SINERGY показало снижение уровня п-крезилсульфата в сыворотке крови, но не индоксилсульфата, а также благоприятное изменение микробиома стула у 37 пациентов с ХБП IV–V стадии [26]. Лечение в течение 2 недель комбинацией штаммов *Lactobacillus casei Shirota*, *Bifidobacterium breve* штамма *Yakult* и галактоолигосахаридов показало значительное снижение уровня п-крезола, улучшение качества стула у девяти пациентов, находящихся на гемодиализе [62]. Многоцентровое исследование с участием 42 пациентов, находящихся на гемодиализе, показало улучшение желудочно-кишечных симптомов и снижение С-реактивного белка через 2 месяца лечения [16, 21, 63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все больше данных свидетельствуют о двунаправленной связи между кишечным микробиомом и течением патологического процесса у пациентов с заболеваниями почек. Воспаление кишечника и разрушение эпителиального барьера ускоряют системную транслокацию уремических токсинов бактериального происхождения, включая индоксилсульфат, п-крезилсульфат и ТМАО, которые вызывают окислительный стресс, поражающий почки, сердечно-сосудистую и эндокринную системы. Изучение оси микробиота–кишечник–почки открыло новые терапевтические возможности для лечения болезней почек, предотвращения неблагоприятных исходов у пациентов с ХБП, а выбор

конкретных видов пробиотиков с хорошо известными метаболическими функциями может облегчить состояние пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничкова И.В., Архипов В.В., Бенаменьо Ж.П. и др. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: Сотис; 1997.
2. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О. и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Второе издание, переработанное и дополненное. М.; 2020.
3. Богданова Н.М., Пеньков Д.Г., Кравцова К.А., Волкова И.С. Состояние микроэкологии кишечника и активность местного иммунного ответа в возрастном аспекте. Детская медицина Северо-Запада. 2021; 9(3): 40–53.
4. Горлова Е.А. Микробиота кишечника и интеллект человека. Университетский терапевтический вестник. 2021; 3(2): 39–47.
5. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65(5): 116–25.
6. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. Микробиота и болезни человека. Вопросы диетологии. 2020; 10(4): 45–53.
7. Нестеренко З.В., Хавкин А.И., Новикова В.П., Листопадова А.П. Кишечная микробиота и болезни сердечно-сосудистой системы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 3(199): 125–33.
8. Новикова В.П., Богданова Н.М., Прокопьева Н.Э. и др. Анатомо-физиологические особенности, методы непосредственного обследования и диагностики органов мочеобразования и мочевыведения у детей. Семиотика и синдромы поражения мочевой системы. Учебно-методическое пособие для студентов 3 курса педиатрического факультета. Сер. Библиотека педиатрического университета. СПб.; 2022.
9. Новикова В.П., Яковенко А.Е., Воронцов П.В., Кликунова К.А., Платонова А.Г. Микробиота тонкой кишки у детей с расстройствами аутистического спектра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 2(198): 5–11.
10. Новикова В.П., Хавкин А.И., Горелов А.В., Полунина А.В. Ось «легкие–кишечник» и COVID-инфекция. Инфекционные болезни. 2021; 19(1): 91–6.
11. Шаповалова Н.С., Новикова В.П. Ось кишечник–мозг и ее роль в развитии функциональных гастроинтестинальных расстройств. Children's medicine of the North-West. 2021; 9(4): 33–51.
12. Al-Sadi R., Boivin M., Ma T. Mechanism of cytokine modulation of epithelial tight junction barrier. Front Biosci. 2009; 14: 2765–78. DOI: 10.2741/3413.
13. Borges N.A., Barros A.F., Nakao L.S. et al. Protein-bound uremic toxins from gut microbiota and inflammatory markers in chronic kidney disease. J Ren Nutr. 2016; 26: 396–400. DOI: 10.1053/j.jrn.2016.07.005.
14. Cario E., Gerken G., Podolsky D.K. Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function. Gastroenterology. 2007; 132: 1359–74. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.056.
15. Chaves L.D., McSkimming D.I., Bryniarski M.A. et al. Chronic kidney disease, uremic milieu, and its effects on gut bacterial microbiota dysbiosis. Am J Physiol Renal Physiol. 2018; 315: F487–F502. DOI: 10.1152/ajprenal.00092.2018.
16. Chen D.Q., Chen H., Chen L. et al. The link between phenotype and fatty acid metabolism in advanced chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2017; 32: 1154–66. DOI: 10.1093/ndt/gfw415.
17. Chen D.Q., Feng Y.L., Cao G., Zhao Y.Y. Natural products as a source for antifibrosis therapy. Trends Pharmacol Sci. 2018; 39: 937–52. DOI: 10.1016/j.tips.2018.09.002.
18. Chen H., Cao G., Chen D.Q. et al. Metabolomics insights into activated redox signaling and lipid metabolism dysfunction in chronic kidney disease progression. Redox Biol. 2016; 10: 168–78. DOI: 10.1016/j.redox.2016.09.014.
19. Chen H., Chen L., Liu D. et al. Combined clinical phenotype and lipidomic analysis reveals the impact of chronic kidney disease on lipid metabolism. J Proteome Res. 2017; 16: 1566–78. DOI: 10.1021/acs.jproteome.6b00956.
20. Crespo-Salgado J., Vehaskari V.M., Stewart T. et al. Intestinal microbiota in pediatric patients with end stage renal disease: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. Microbiome. 2016; 4: 50. DOI: 10.1186/s40168-016-0195-9.
21. De Sordi L., Khanna V., Debarbieux L. The gut microbiota facilitates drifts in the genetic diversity and infectivity of bacterial viruses. Cell Host Microbe. 2017; 22(801–808): e803.
22. Dou F., Miao H., Wang J.W. et al. An integrated lipidomics and phenotype study reveals protective effect and biochemical mechanism of traditionally used. Alisma orientale. Juzepzuk in chronic renal disease. Front Pharmacol. 2018; 9: 53. DOI: 10.3389/fphar.2018.00053.
23. Eghbalnia H.R., Romero P.R., Westler W.M. et al. Increasing rigor in NMR-based metabolomics through validated and open source tools. Curr Opin Biotechnol. 2017; 43: 56–61. DOI: 10.1016/j.copbio.2016.08.005.
24. Ehsan A., Lone A., Sabir O. et al. Refractory anaemia with hyperoxalurea. J Nephrol Adv. 2015; 1: 1–5. DOI: 10.14302/issn.2574-4488.jna-14-614.
25. El Bardai G., Dami F., Hanin H. et al. Bedside lung ultrasound in the assessment of volume status in chronic hemodialysis patients. J Nephrol Adv. 2015; 1: 48–57.
26. Hida M., Aiba Y., Sawamura S. et al. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of Lebenin, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. Nephron. 1996; 74: 349–55. DOI: 10.1159/000189334.

27. Himmelfarb J., Ikizler T.A. Hemodialysis. N Engl J Med. 2010; 363: 1833–45. DOI: 10.1056/NEJMra0902710.
28. Jiang S., Xie S., Lv D. et al. Alteration of the gut microbiota in Chinese population with chronic kidney disease. Sci Rep. 2017; 7: 2870. DOI: 10.1038/s41598-017-02989-2.
29. Lau W.L., Savoj J., Nakata M.B., Vaziri N.D. Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. Clin Sci. 2018; 132: 509–22. DOI: 10.1042/CS20171107.
30. Li D.Y., Tang WHW. Contributory role of gut microbiota and their metabolites toward cardiovascular complications in chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2018; 38: 193–205. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.01.008.
31. Maciel R.A., Rempel L.C., Bosquetti B. et al. p-cresol but not p-cresyl sulfate stimulate MCP-1 production via NF-kappaB p65 in human vascular smooth muscle cells. J Bras Nefrol. 2016; 38: 153–60. DOI: 10.5935/0101-2800.20160024.
32. Mahmoodpoor F., Rahbar Saadat Y., Barzegari A. et al. The impact of gut microbiota on kidney function and pathogenesis. Biomed Pharmacother. 2017; 93: 412–9. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.06.066.
33. Nakabayashi I., Nakamura M., Kawakami K. et al. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26: 1094–8. DOI: 10.1093/ndt/gfq624.
34. Odenwald M.A., Turner J.R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? Nat Rev Gastroenterol. Hepatol. 2017; 14: 9–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.169.
35. Ramezani A., Raj D.S. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. J Am Soc Nephrol. 2014; 25: 657–70. DOI: 10.1681/ASN.2013080905.
36. Rooks M.G., Garrett W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. Nat Rev Immunol. 2016; 16: 341–52. DOI: 10.1038/nri.2016.42.
37. Rossi M., Campbell K.L., Johnson D.W. et al. Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3–4 chronic kidney disease. Arch Med Res. 2014; 45: 309–17. DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.04.002.
38. Sabatino A., Regolisti G., Brusasco I. et al. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2015; 30: 924–33. DOI: 10.1093/ndt/gfu287.
39. Sampaio-Maia B., Simoes-Silva L., Pestana M. et al. The role of the gut microbiome on chronic kidney disease. Adv Appl Microbiol. 2016; 96: 65–94. DOI: 10.1016/bs.aambs.2016.06.002.
40. Shen W-C., Liang C-J., Huang T-M. et al. Indoxyl sulfate enhances IL-1β-induced E-selectin expression in endothelial cells in acute kidney injury by the ROS/MAPKs/NFκB/AP-1 pathway. Arch Toxicol. 2016; 90: 2779–92. DOI: 10.1007/s00204-015-1652-0.
41. Szeto C.C., Chow V.C., Chow K.M. et al. Enterobacteriaceae peritonitis complicating peritoneal dialysis: a review of 210 consecutive cases. Kidney Int. 2006; 69: 1245–52. DOI: 10.1038/sj.ki.5000037.
42. Ulluwishewa D., Anderson R.C., McNabb W.C. et al. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. J Nutr. 2011; 141: 769–76. DOI: 10.3945/jn.110.135657.
43. Vaziri N.D. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012; 21: 587–92. DOI: 10.1097/MNH.0b013e328358c8d5.
44. Vaziri N.D., Goshtasbi N., Yuan J. et al. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. Am J Nephrol. 2012; 36: 438–43. DOI: 10.1159/000343886.
45. Vaziri N.D., Wong J., Pahl M. et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. Kidney Int. 2013; 83: 308–15. DOI: 10.1038/ki.2012.345.
46. Vaziri N.D., Yuan J., Nazertehrani S. et al. Chronic kidney disease causes disruption of gastric and small intestinal epithelial tight junction. Am J Nephrol. 2013; 38: 99–103. DOI: 10.1159/000353764.
47. Vaziri N.D., Yuan J., Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. Am J Nephrol. 2013; 37: 1–6. DOI: 10.1159/000345969.
48. Vaziri N.D., Yuan J., Rahimi A. et al. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27: 2686–93. DOI: 10.1093/ndt/gfr624
49. Wang I.K., Lai H.C., Yu C.J. et al. Real-time PCR analysis of the intestinal microbiotas in peritoneal dialysis patients. Appl Environ Microbiol. 2012; 78: 1107–12. DOI: 10.1128/AEM.05605-11.
50. Wang Z., Koonen D., Hofker M., Fu J.Y. Gut microbiome and lipid metabolism: from associations to mechanisms. Curr Opin Lipidol. 2016; 27: 216–24. DOI:10.1097/MOL.0000000000000308.
51. Wing M.R., Patel S.S., Ramezani A., Raj D.S. Gut microbiome in chronic kidney disease. Exp Physiol. 2016; 101: 471–7. DOI: 10.1113/EP085283.
52. Wong J., Piceno Y.M., DeSantis T.Z. et al. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. Am J Nephrol. 2014; 39: 230–7. DOI: 10.1159/000360010.
53. Xu K.Y., Xia G.H., Lu J.Q. et al. Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients. Sci Rep. 2017; 7: 1445. DOI: 10.1038/s41598-017-01387-y.
54. Xu X., Su J., Diao Z., Wei W. Reduction in estimated glomerular filtration gate in patients with elevated blood urea nitrogen but normal for any other markers of kidney damage. J Nephrol Adv. 2015; 1: 58–61.
55. Zeisel S.H., Warrier M. Trimethylamine N-oxide, the microbiome, and heart and kidney disease. Annu Rev Nutr. 2017; 37: 157–81. DOI:10.1146/annurev-nutr-071816-064732.q.

56. Zhang Z.H., Chen H., Vaziri N.D. et al. Metabolomic signatures of chronic kidney disease of diverse etiologies in the rats and humans. J Proteome Res. 2016; 15: 3802–12. DOI: 10.1021/acs.jproteome.6b00583.
57. Zhao Y.Y., Cheng X.L., Wei F. et al. Serum metabonomics study of adenine-induced chronic renal failure in rats by ultra performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry. Biomarkers. 2012; 17: 48–55. DOI: 10.3109/1354750X.2011.637180.
58. Zhao Y.Y., Feng Y.L., Bai X. et al. Ultra performance liquid chromatography-based metabonomic study of therapeutic effect of the surface layer of Poria cocos on adenine-induced chronic kidney disease provides new insight into anti-fibrosis mechanism. PLoS ONE. 2013; 8: e59617. DOI: 10.1371/journal.pone.0059617.
59. Zhao Y.Y., Feng Y.L., Du X. et al. Diuretic activity of the ethanol and aqueous extracts of the surface layer of Poria cocos in rat. J Ethnopharmacol. 2012; 144: 775–8. DOI: 10.1016/j.jep.2012.09.033.
60. Zhang Z.H., Mao J.R., Chen H. et al. Removal of uremic retention products by hemodialysis is coupled with indiscriminate loss of vital metabolites. Clin Biochem. 2017; 50: 1078–86. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.09.012.
61. Zhang Z.H., Vaziri N.D., Wei F. et al. An integrated lipidomics and metabolomics reveal nephroprotective effect and biochemical mechanism of Rheum officinale in chronic renal failure. Sci Rep. 2016; 6: 22151. DOI: 10.1038/srep22151.
62. Zhao Y.Y., Wang H.L., Cheng X.L. et al. Metabolomics analysis reveals the association between lipid abnormalities and oxidative stress, inflammation, fibrosis, and Nrf2 dysfunction in aristolochic acid-induced nephropathy. Sci Rep. 2015; 5: 12936. DOI: 10.1038/srep12936.
63. Zhao Y.Y., Zhang L., Long F.Y. et al. UPLC-Q-TOF/HSMS/MSE-based metabonomics for adenine-induced changes in metabolic profiles of rat faeces and intervention effects of ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one. Chem Biol Interact. 2013; 201: 31–8. DOI: 10.1016/j.cbi.2012.12.002.

REFERENCES

1. Anichkova I.V., Arhipov V.V., Benamen'o Zh.P. i dr. Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta [Clinical nephrology of childhood]. Sankt-Peterburg: Sotis Publ.; 1997. (in Russian).
2. Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina E.O. i dr. Kishechnaya mikrobiota u detei: norma, narusheniya, korrektsiya [Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction]. Vtoroe izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe. Moskva; 2020. (in Russian).
3. Bogdanova N.M., Pen'kov D.G., Kravcova K.A., Volkova I.S. Sostoyanie mikroekologii kishechnika i aktivnost' mestnogo immunnogo otveta v vozrastnom aspekte [The state of intestinal microecology and the activity of the local immune response in the age aspect]. Detskaya medicina Severo-Zapada. 2021; 9(3): 40–53. (in Russian).
4. Gorlova E.A. Mikrobiota kishechnika i intellekt cheloveka [Gut microbiota and human intelligence]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2021; 3(2): 39–47. (in Russian).
5. Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I. i dr. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti dieticheskoi korrektsii [Microbiota and human diseases: possibilities of dietary correction]. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2020; 65(5): 116–25. (in Russian).
6. Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I. Mikrobiota i bolezni cheloveka [Microbiota and human diseases]. Voprosy dietologii. 2020; 10(4): 45–53. (in Russian).
7. Nesterenko Z.V., Khavkin A.I., Novikova V.P., Listopadova A.P. Kishechnaya mikrobiota i bolezni serdechno-sosudistoi sistemy [Gut microbiota and diseases of the cardiovascular system]. Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya. 2022; 3(199): 125–33. (in Russian).
8. Novikova V.P., Bogdanova N.M., Prokop'eva N.E. i dr. Anatomo-fiziologicheskie osobennosti, metody neposredstvennogo obsledovaniya i diagnostiki organov mocheobrazovaniya i mochevyvedeniya u detei [Anatomical and physiological features, methods of direct examination and diagnosis of the organs of uropoiesis and urination in children]. Semiotika i sindromy porazheniya mochevoi sistemy.Uchebno-metodicheskoe posobie dlya studentov 3 kursa pediatricheskogo fakul'teta. Ser. Biblioteka pediatricheskogo universiteta. Sagkt-Peterburg; 2022. (in Russian).
9. Novikova V.P., Yakovenko A.E., Vorontsov P.V. i dr. Mikrobiota tonkoi kishki u detei s rasstroistvami autisticheskogo spectra [Microbiota of the small intestine in children with autism spectrum disorders]. Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya. 2022; 2(198): 5–11. (in Russian).
10. Novikova V.P., Khavkin A.I., Gorelov A.V., Polunina A.V. Os' "legkie-kishechnik" i COVID-infektsiya [The lung-gut axis and COVID infection]. Infektsionnye bolezni. 2021; 19(1): 91–6. (in Russian).
11. Shapovalova N.S., Novikova V.P Os' kishechnik–mozg i ee rol' v razvitii funktsional'nykh gastrointestinal'nykh rasstroistv [The gut-brain axis and its role in the development of functional gastrointestinal disorders]. Children's medicine of the North-West. 2021; 9(4): 33–51. (in Russian).
12. Al-Sadi R., Boivin M., Ma T. Mechanism of cytokine modulation of epithelial tight junction barrier. Front Biosci. 2009; 14: 2765–78. DOI: 10.2741/3413.
13. Borges N.A., Barros A.F., Nakao L.S. et al. Protein-bound uremic toxins from gut microbiota and inflammatory markers in chronic kidney disease. J Ren Nutr. 2016; 26: 396–400. DOI: 10.1053/j.jrn.2016.07.005.
14. Cario E., Gerken G., Podolsky D.K. Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial

barrier function. Gastroenterology. 2007; 132: 1359–74. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.056.
15. Chaves L.D., McSkimming D.I., Bryniarski M.A. et al. Chronic kidney disease, uremic milieu, and its effects on gut bacterial microbiota dysbiosis .Am J Physiol Renal Physiol. 2018; 315: F487–F502. DOI: 10.1152/ajprenal.00092.2018.
16. Chen D.Q., Chen H., Chen L. et al. The link between phenotype and fatty acid metabolism in advanced chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2017; 32: 1154–66. DOI: 10.1093/ndt/gfw415.
17. Chen D.Q., Feng Y.L., Cao G., Zhao Y.Y. Natural products as a source for antifibrosis therapy. Trends Pharmacol Sci. 2018; 39: 937–52. DOI: 10.1016/j.tips.2018.09.002.
18. Chen H., Cao G., Chen D.Q. et al. Metabolomics insights into activated redox signaling and lipid metabolism dysfunction in chronic kidney disease progression. Redox Biol. 2016; 10: 168–78. DOI: 10.1016/j.redox.2016.09.014.
19. Chen H., Chen L., Liu D. et al. Combined clinical phenotype and lipidomic analysis reveals the impact of chronic kidney disease on lipid metabolism. J Proteome Res. 2017; 16: 1566–78. DOI: 10.1021/acs.jproteome.6b00956.
20. Crespo-Salgado J., Vehaskari V.M., Stewart T. et al. Intestinal microbiota in pediatric patients with end stage renal disease: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. Microbiome. 2016; 4: 50. DOI: 10.1186/s40168-016-0195-9.
21. De Sordi L., Khanna V., Debarbieux L. The gut microbiota facilitates drifts in the genetic diversity and infectivity of bacterial viruses. Cell Host Microbe. 2017; 22(801–808): e803.
22. Dou F., Miao H., Wang J.W. et al. An integrated lipidomics and phenotype study reveals protective effect and biochemical mechanism of traditionally used. Alisma orientale. Juzepzuk in chronic renal disease. Front Pharmacol. 2018; 9: 53. DOI: 10.3389/fphar.2018.00053.
23. Eghbalnia H.R., Romero P.R., Westler W.M. et al. Increasing rigor in NMR-based metabolomics through validated and open source tools. Curr Opin Biotechnol. 2017; 43: 56–61. DOI: 10.1016/j.copbio.2016.08.005.
24. Ehsan A., Lone A., Sabir O. et al. Refractory anaemia with hyperoxalurea. J Nephrol Adv. 2015; 1: 1–5. DOI: 10.14302/issn.2574-4488.jna-14-614.
25. El Bardai G., Dami F., Hanin H. et al. Bedside lung ultrasound in the assessment of volume status in chronic hemodialysis patients. J Nephrol Adv. 2015; 1: 48–57.
26. Hida M., Aiba Y., Sawamura S. et al. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of Lebenin, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. Nephron. 1996; 74: 349–55. DOI: 10.1159/000189334.
27. Himmelfarb J., Ikizler T.A. Hemodialysis. N Engl J Med. 2010; 363: 1833–45. DOI: 10.1056/NEJMra0902710.
28. Jiang S., Xie S., Lv D. et al. Alteration of the gut microbiota in Chinese population with chronic kidney disease. Sci Rep. 2017; 7: 2870. DOI:10.1038/s41598-017-02989-2.
29. Lau W.L., Savoj J., Nakata M.B., Vaziri N.D. Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. Clin Sci. 2018; 132: 509–22. DOI: 10.1042/CS20171107.
30. Li D.Y., Tang WHW. Contributory role of gut microbiota and their metabolites toward cardiovascular complications in chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2018; 38: 193–205. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.01.008.
31. Maciel R.A., Rempel L.C., Bosquetti B. et al. p-cresol but not p-cresyl sulfate stimulate MCP-1 production via NF-kappaB p65 in human vascular smooth muscle cells. J Bras Nefrol. 2016; 38: 153–60. DOI: 10.5935/0101-2800.20160024.
32. Mahmoodpoor F., Rahbar Saadat Y., Barzegari A. et al. The impact of gut microbiota on kidney function and pathogenesis. Biomed Pharmacother. 2017; 93: 412–9. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.06.066.
33. Nakabayashi I., Nakamura M., Kawakami K. et al. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26: 1094–8. DOI: 10.1093/ndt/gfq624.
34. Odenwald M.A., Turner J.R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? Nat Rev Gastroenterol. Hepatol. 2017; 14: 9–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.169.
35. Ramezani A., Raj D.S. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. J Am Soc Nephrol. 2014; 25: 657–70. DOI: 10.1681/ASN.2013080905.
36. Rooks M.G., Garrett W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. Nat Rev Immunol. 2016; 16: 341–52. DOI: 10.1038/nri.2016.42.
37. Rossi M., Campbell K.L., Johnson D.W. et al. Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3–4 chronic kidney disease. Arch Med Res. 2014; 45: 309–17. DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.04.002.
38. Sabatino A., Regolisti G., Brusasco I. et al. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2015; 30: 924–33. DOI: 10.1093/ndt/gfu287.
39. Sampaio-Maia B., Simoes-Silva L., Pestana M. et al. The role of the gut microbiome on chronic kidney disease. Adv Appl Microbiol. 2016; 96: 65–94. DOI: 10.1016/bs.aambs.2016.06.002.
40. Shen W-C., Liang C-J., Huang T-M. et al. Indoxyl sulfate enhances IL-1β-induced E-selectin expression in endothelial cells in acute kidney injury by the ROS/MAPKs/NFκB/AP-1 pathway. Arch Toxicol. 2016; 90: 2779–92. DOI: 10.1007/s00204-015-1652-0.
41. Szeto C.C., Chow V.C., Chow K.M. et al. Enterobacteriaceae peritonitis complicating peritoneal dialysis: a review of 210 consecutive cases. Kidney Int. 2006; 69: 1245–52. DOI: 10.1038/sj.ki.5000037.
42. Ulluwishewa D., Anderson R.C., McNabb W.C. et al. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. J Nutr. 2011; 141: 769–76. DOI: 10.3945/jn.110.135657.

43. Vaziri N.D. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012; 21: 587–92. DOI: 10.1097/MNH.0b013e328358c8d5.
44. Vaziri N.D., Goshtasbi N., Yuan J. et al. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. Am J Nephrol. 2012; 36: 438–43. DOI: 10.1159/000343886.
45. Vaziri N.D., Wong J., Pahl M. et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. Kidney Int. 2013; 83: 308–15. DOI: 10.1038/ki.2012.345.
46. Vaziri N.D., Yuan J., Nazertehrani S. et al. Chronic kidney disease causes disruption of gastric and small intestinal epithelial tight junction. Am J Nephrol. 2013; 38: 99–103. DOI: 10.1159/000353764.
47. Vaziri N.D., Yuan J., Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. Am J Nephrol. 2013; 37: 1–6. DOI: 10.1159/000345969.
48. Vaziri N.D., Yuan J., Rahimi A. et al. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27: 2686–93. DOI: 10.1093/ndt/gfr624
49. Wang I.K., Lai H.C., Yu C.J. et al. Real-time PCR analysis of the intestinal microbiotas in peritoneal dialysis patients. Appl Environ Microbiol. 2012; 78: 1107–12. DOI: 10.1128/AEM.05605-11.
50. Wang Z., Koonen D., Hofker M., Fu J.Y. Gut microbiome and lipid metabolism: from associations to mechanisms. Curr Opin Lipidol. 2016; 27: 216–24. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000308.
51. Wing M.R., Patel S.S., Ramezani A., Raj D.S. Gut microbiome in chronic kidney disease. Exp Physiol. 2016; 101: 471–7. DOI: 10.1113/EP085283.
52. Wong J., Piceno Y.M., DeSantis T.Z. et al. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. Am J Nephrol. 2014; 39: 230–7. DOI: 10.1159/000360010.
53. Xu K.Y., Xia G.H., Lu J.Q. et al. Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients. Sci Rep. 2017; 7: 1445. DOI: 10.1038/s41598-017-01387-y.
54. Xu X., Su J., Diao Z., Wei W. Reduction in estimated glomerular filtration gate in patients with elevated blood urea nitrogen but normal for any other markers of kidney damage. J Nephrol Adv. 2015; 1: 58–61.
55. Zeisel S.H., Warrier M. Trimethylamine N-oxide, the microbiome, and heart and kidney disease. Annu Rev Nutr. 2017; 37: 157–81. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071816-064732.q.
56. Zhang Z.H., Chen H., Vaziri N.D. et al. Metabolomic signatures of chronic kidney disease of diverse etiologies in the rats and humans. J Proteome Res. 2016; 15: 3802–12. DOI: 10.1021/acs.jproteome.6b00583.
57. Zhao Y.Y., Cheng X.L., Wei F. et al. Serum metabonomics study of adenine-induced chronic renal failure in rats by ultra performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry. Biomarkers. 2012; 17: 48–55. DOI: 10.3109/1354750X.2011.637180.
58. Zhao Y.Y., Feng Y.L., Bai X. et al. Ultra performance liquid chromatography-based metabonomic study of therapeutic effect of the surface layer of Poria cocos on adenine-induced chronic kidney disease provides new insight into anti-fibrosis mechanism. PLoS ONE. 2013; 8: e59617. DOI: 10.1371/journal.pone.0059617.
59. Zhao Y.Y., Feng Y.L., Du X. et al. Diuretic activity of the ethanol and aqueous extracts of the surface layer of Poria cocos in rat. J Ethnopharmacol. 2012; 144: 775–8. DOI: 10.1016/j.jep.2012.09.033.
60. Zhang Z.H., Mao J.R., Chen H. et al. Removal of uremic retention products by hemodialysis is coupled with indiscriminate loss of vital metabolites. Clin Biochem. 2017; 50: 1078–86. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.09.012.
61. Zhang Z.H., Vaziri N.D., Wei F. et al. An integrated lipidomics and metabolomics reveal nephroprotective effect and biochemical mechanism of Rheum officinale in chronic renal failure. Sci Rep. 2016; 6: 22151. DOI: 10.1038/srep22151.
62. Zhao Y.Y., Wang H.L., Cheng X.L. et al. Metabolomics analysis reveals the association between lipid abnormalities and oxidative stress, inflammation, fibrosis, and Nrf2 dysfunction in aristolochic acid-induced nephropathy. Sci Rep. 2015; 5: 12936. DOI: 10.1038/srep12936.
63. Zhao Y.Y., Zhang L., Long F.Y. et al. UPLC-Q-TOF/HSMS/MSE-based metabonomics for adenine-induced changes in metabolic profiles of rat faeces and intervention effects of ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one. Chem Biol Interact. 2013; 201: 31–8. DOI: 10.1016/j.cbi.2012.12.002.