

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15>
УДК 616.61-036.12-06:616.63-008.6



Уремические токсины микробного происхождения: роль в патогенезе коморбидной патологии у пациентов с хронической болезнью почек

М.О. Пятченков*, А.А. Власов, Е.В. Щербаков, С.П. Саликова

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель публикации. Проанализировать значение уремиических токсинов микробного происхождения (УТМП) в патогенезе коморбидной патологии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП).

Основные положения. Повышенная экскреция продуктов азотистого обмена в кишечник при ХБП ассоциирована с уремиическим дисбиозом, изменениями метаболической активности микробиоты и синдромом повышенной эпителиальной проницаемости кишечника, которые во многом обуславливают накопление во внутренних средах организма УТМП: индоксил сульфата, р-крезил сульфата, триметиламин-N-оксида и др. Результаты исследований последних лет позволяют рассматривать эти соединения в качестве самостоятельного фактора риска неблагоприятных исходов у лиц с ХБП вследствие прогрессирования дисфункции почек до терминальной стадии, а также частых сердечно-сосудистых, неврологических, минерально-костных, алиментарных и других осложнений.

Выводы. УТМП являются одними из ключевых модуляторов перекрестной патогенетической взаимосвязи между кишечником и почками. Воздействие на кишечную микробиоту можно считать перспективной стратегией предупреждения осложнений, связанных с уремией.

Ключевые слова: уремиические токсины, микробиота, хроническая болезнь почек, коморбидная патология

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пятченков М.О., Власов А.А., Щербаков Е.В., Саликова С.П. Уремические токсины микробного происхождения: роль в патогенезе коморбидной патологии у пациентов с хронической болезнью почек. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15>

Microbial-Derived Uremic Toxins: Role in the Pathogenesis of Comorbidities in Patients with Chronic Kidney Disease

Mikhail O. Pyatchenkov*, Andrey A. Vlasov, Evgeniy V. Sherbakov, Svetlana P. Salikova

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to analyze the significance of microbial-derived uremic toxins (MDUT) in the pathogenesis of comorbidities in patients with chronic kidney disease (CKD).

Key findings. Increased excretion of nitrogen metabolism products into the intestines of patients with CKD is associated with uremic dysbiosis, changes in the metabolic activity of the gut microbiota and the leaky gut syndrome, which largely cause the accumulation of MDUT in the internal environment of the body: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate, trimethylamine-N-oxide, etc. The results of recent studies allow to consider these metabolites as an independent risk factor for adverse outcomes in people with CKD due to the progression of renal dysfunction to the terminal stage, as well as frequent cardiovascular, neurological, bone mineral, nutritional and other complications.

Conclusion. MDUT are one of the key modulators of the pathogenetic relationship between the gut and kidneys. Therapeutic manipulations with intestinal microbiota can be considered a promising strategy for preventing complications associated with uremia.

Keywords: uremic toxins, gut microbiota, chronic kidney disease, comorbidities

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Pyatchenkov M.O., Vlasov A.A., Sherbakov E.V., Salikova S.P. Microbial-Derived Uremic Toxins: Role in the Pathogenesis of Comorbidities in Patients with Chronic Kidney Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(7):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15>

Введение

По мере снижения скорости клубочковой фильтрации способность почек выводить продукты метаболизма постепенно снижается, что приводит к накоплению в организме различных соединений, называемых уремическими токсинами (УТ) [1]. В зависимости от места происхождения УТ классифицируются на эндогенные, экзогенные или микробные [2].

Метаболомные исследования позволили установить, что у больных с хронической болезнью почек (ХБП) значительная часть УТ вырабатывается именно при участии кишечной микробиоты [3, 4]. Среди всех идентифицированных к настоящему времени уремических токсинов микробного происхождения (УТМП) наиболее изученными являются индоксил сульфат (ИС), p-крезил сульфат (ПКС), триметиламин-N-оксид (ТМАО), индол-3-уксусная кислота (ИУК), p-крезил глюкуронид и фенилацетилглутамин [5]. Показано, что УТМП проявляют биологическую активность и, следовательно, могут оказывать патогенное воздействие на различные типы клеток. У лиц с ХБП уровни УТМП и их предшественников повышаются пропорционально снижению функции почек, а также тесно связаны с риском неблагоприятных исходов вследствие частых сердечно-сосудистых, неврологических, минерально-костных, алиментарных и других осложнений [1, 6]. Эти органоспецифические эффекты опосредованы различными молекулярными механизмами и сигнальными путями: рецептор арильных углеводов (AhR) / ядерный фактор-кВ (NF-кВ); протеинкиназы, активируемые митогенами (МАРК); коактиватор 1-альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PGC-1 α); гемооксигеназа-1 (НО-1); ядерный фактор эритроидного происхождения 2-го типа (Nrf2); связанный с Runt транскрипционный фактор 2 (RUNX2); костный морфогенетический белок 2 (BMP2); фактор транскрипции Sp7 (Osterix); сигнальный путь Notch; эффекторы аутофагии; микроРНК; активные формы кислорода [7].

В настоящем обзоре кратко представлены актуальные результаты клинических и экспериментальных исследований, демонстрирующие возможную патогенетическую роль УТМП в прогрессировании почечной недостаточности, а также развитии коморбидной патологии у больных ХБП.

Нарушение микробиоты при уремии

Учитывая ключевую роль почек в поддержании нормальных физиологических реакций организма, закономерно, что нарушение их функции неизбежно отражается на работе других органов и систем, включая кишечную микробиоту [8]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что у больных с различными нефропатиями кишечная микробиота претерпевает трансформацию из симбиотического состояния в дисбиотическое,

что сопровождается изменениями ее метаболической активности [9].

Установлено, что при ХБП, по сравнению со здоровыми лицами, происходит увеличение на уровне типа количества протеобактерий при одновременном снижении актинобактерий и фирмикут. На уровне семейства наблюдается возрастание числа энтеро- и коринебактерий, на уровне рода — энтерококков и кластридий. По мере прогрессирования ХБП отмечается тенденция к усилению выявленных изменений микробиоты кишечника, а также их различий в зависимости от этиологической причины почечной недостаточности и варианта заместительной терапии функции почек (гемодиализ, перитонеальный диализ или трансплантация почки) [10].

Снижение экскреции продуктов азотистого обмена с мочой, главным среди которых является мочевины, приводит к повышению их поступления в желудочно-кишечный тракт, что вызывает адаптивную колонизацию бактериальных семейств, экспрессирующих уреазу, уриказу, триптофаназу и другие ферменты, образующие УТ [11]. Под влиянием микробной уреазы мочевины подвергается гидролизу с образованием большого количества гидроксида аммония, вследствие чего происходит увеличение рН внутрипросветного содержимого кишки, раздражение и локальная лейкоцитарная инфильтрация ее слизистой оболочки, а также гиперпродукция цитокинов с последующим нарушением структуры и целостности каркасных и трансмембранных белков плотных контактов между соседними энтероцитами кишечного эпителия [12]. Эффекты уремии усугубляются на фоне характерных для больных ХБП строгих диетических ограничений, медикаментозной полипрагмазии, малоподвижного образа жизни, ограничения потребления жидкости и расстройства моторики кишки.

Поступление в дистальные отделы не всосавшихся в тонком кишечнике ароматических аминокислот и пролиферация протеолитических видов бактерий способствуют усиленной генерации УТМП [13]. Установлено, что именно в результате бактериального катаболизма триптофана, фенилаланина, тирозина и четвертичных аминов (бетаин, L-карнитин и фосфатидилхолин) образуются предшественники ИС, ПКС и ТМАО [14]. Кроме того, у пациентов с ХБП отмечается снижение числа бактерий, синтезирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые обладают широким спектром иммунорегуляторных и метаболических функций [15].

Конечным результатом вышеперечисленных изменений является развитие синдрома повышенной эпителиальной проницаемости кишки с неконтролируемым транспортом в кровоток целого ряда иммуногенных веществ, генерируемых аберрантной микробиотой, а также активацией хронического системного воспаления и оксидативного стресса,

представляющих собой универсальные механизмы развития многих заболеваний [16, 17].

Системные эффекты уремических токсинов микробного происхождения

В настоящее время не вызывает сомнения, что нарушение кишечной микробиоты является важным звеном патогенеза распространенных социально значимых заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология и ХБП [5, 18–20]. В качестве одного из ключевых модуляторов связи дисбиотических нарушений с возникновением и прогрессированием этих заболеваний рассматриваются УТМП, восприимчивость различных тканей к которым определяется типом УТ, их концентрацией в интерстиции, перфузией в тканях и клеточной проницаемостью [21]. В отличие от бактерий и их эндотоксинов, индуцирующих воспаление и синтез активных форм кислорода, неблагоприятные эффекты УТМП обусловлены в том числе их прямым воздействием на клетки [5, 7]. Установлено, что некоторые УТ, в частности конечные продукты гликирования (AGEs), оказывают влияние на выживаемость, процессы миграции и дифференцировки эндотелиоцитов посредством взаимодействия со специфическими поверхностными рецепторами (RAGE) [5]. В работе Н. Watanabe et al. было показано, что поглощение эпителиальными клетками почечных канальцев ряда УТ (ИС и ПКС) может быть опосредовано транспортерами органических анионов (OAT1 и OAT3) [22]. Способность ИС воздействовать на широкий спектр мишеней в значительной степени зависит именно от возможности его транспортировки через плазматическую мембрану и цитоплазматических контактов с AhR [21]. Кроме того, у больных с терминальной почечной недостаточностью низкомолекулярная водорастворимая молекула ТМАО эффективно удаляется с помощью диализа в отличие от связанных с белками ИС и ПКС [23]. Таким образом, внутриклеточное накопление УТМП или изменения их токсикокинетики при ХБП могут быть ассоциированы с различной степенью негативных эффектов, описанных ниже.

Уремические токсины микробного происхождения и прогрессирование ХБП

Растущее число публикаций указывает на важную роль УТМП в прогрессировании почечной недостаточности. Установлено, что накопление ИС в клетках почечных канальцев нарушает их антиоксидантную систему, а также усиливает почечную экспрессию генов тканевого ингибитора металлопротеиназ, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF) и коллагена типа I альфа-1, участвующих в тубулоинтерстициальном фиброзе [8, 24]. В экспериментальной работе О. Ichii et al. при изучении токсического действия ИС на клеточные элементы почек были обнаружены выраженные

патологические изменения подоцитов, включающие сморщивание гломерулярной базальной мембраны, стирание их отростков и образование цитоплазматических вакуолей [25]. Доказано также значимое влияние на структурно-функциональное состояние почечной ткани и других УТМП. В ряде исследований указывается, что ПКС и ТМАО у экспериментальных животных с ХБП способствуют усилению тубулоинтерстициального фиброза и дисфункции почек [26, 27]. ИУК, синтезируемая кишечными бактериями из триптофана, оказывает схожие эффекты путем индукции провоспалительного фермента циклооксигеназы-2 и окислительного стресса [28]. Важным нефротоксичным механизмом УТМП, по-видимому, может служить эпигенетическая модификация ими некоторых специфических генов. Показано, что ИС и ПКС участвуют в ремоделировании почечной ткани, снижая экспрессию ренопротективного фактора *kltho* в почечных канальцах [29, 30]. Повышенные уровни УТМП позволяют прогнозировать у больных ХБП дальнейшее прогрессирование почечной недостаточности, сердечно-сосудистые события и смертность от всех причин [31–33].

Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания служат одной из ведущих причин повышенной смертности больных ХБП. Это объясняется высокой распространенностью как традиционных, так и атипичных факторов сердечно-сосудистого риска, среди которых нарушение кишечной микробиоты, УТМП и воспаление считаются наиболее значимыми [34]. Продукты аномального микробного метаболизма в высоких концентрациях оказывают прямое токсическое действие на кардиомиоциты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов, участвуя в ремоделировании сердца и сосудов, в патогенезе атеросклероза, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности. Данные, полученные в экспериментах *in vitro*, свидетельствуют, что ИС стимулирует синтез коллагена фибробластами сердца и гипертрофию кардиомиоцитов. Предполагают, что эти эффекты опосредуются активацией митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и NF- κ B сигнального пути [35]. Установлено, что существенные структурно-функциональные изменения в миокарде происходят и при воздействии ПКС. ПКС у крыс с экспериментальной ХБП приводил к увеличению коэффициента апоптоза кардиомиоцитов вследствие повышения активности каспазы-3, а также продукции активных форм кислорода и НАДФН-оксидазы [36].

Дисбиоз кишечной микробиоты способствует развитию одного из наиболее важных факторов риска ХБП — артериальной гипертензии. Н. Oshima et al. показали, что различные типы УТ, в том числе ИС, активируют пресимпатические нейроны в ростральном вентролатеральном веществе продолговатого мозга — ключевой области,

регулирующей артериальное давление [37]. В ряде работ продемонстрировано, что у больных ХБП высокий уровень ИС был связан с гипертрофией миокарда левого желудочка, удлинением интервала QT, повышенным риском возникновения сердечной недостаточности, а также служит сильным предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [38].

В настоящее время имеются веские доказательства роли УТМП в ускорении прогрессирования эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и сосудистой кальцификации как результата индукции системного воспаления и оксидативного стресса [39]. У пациентов с различными стадиями ХБП выявлена связь между содержанием некоторых УТМП (ИС, ПКС) и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, скоростью каротидно-бедренной пульсовой волны, степенью кальцификации аорты [40]. Установлено, что ИС может подавлять опосредованную эндотелиальными клетками-предшественниками неоваскуляризацию ишемизированных тканей, усиливать агрегацию тромбоцитов и образование тромбов [41]. Показано, что у больных ХБП более высокие уровни ПКС в сыворотке крови значимо коррелируют с тяжестью коронарного атеросклероза, наличием патологии периферических артерий и дисфункцией сосудистого доступа для гемодиализа [42, 43]. Наиболее убедительные в этом отношении данные в настоящее время получены для ТМАО, более высокая концентрация которого, согласно результатам систематического обзора, была связана с повышенным риском основных неблагоприятных кардиоваскулярных событий, а также общей и сердечно-сосудистой смертностью [33]. Таким образом, индивидуальные и комбинированные патофизиологические механизмы с участием УТМП могут лежать в основе развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у лиц с ХБП.

Нутритивный статус. Саркопения

Кишечная микробиота необходима для нормального метаболизма питательных веществ и поддержания энергетического баланса организма. Следовательно, дисбактериоз может вносить значительный вклад в развитие нутриционных нарушений у больных ХБП. Кишечная микрофлора влияет на состояние питания организма-хозяина через микробные метаболиты, системное воспаление, регуляцию аппетита, ацидоз и различные гормональные нарушения. В исследовании J. Nu et al. было определено, что у пациентов, находящихся на диализе, антропометрические показатели, включающие индекс массы тела, окружность плеча, окружность мышц плеча и силу захвата кисти, отрицательно коррелировали с уровнем условно патогенных бактерий (*Escherichia* spp.), участвующих в синтезе УТ [44]. L. Caldiroli et al. при обследовании пожилых больных с прогрессирующей ХБП выявили связь между содержанием ПКС и синдромом белково-энергетической недостаточности [45].

В настоящее время получены доказательства, что УТМП вовлечены в патогенез уремической саркопии. Результаты ряда экспериментальных работ свидетельствуют о влиянии УТМП на структурно-функциональное состояние скелетной мышечной ткани. E. Sato et al. при моделировании аденин-индуцированной ХБП обнаружили значимое повышение концентрации ИС и ПКС в скелетных мышцах мышей и установили линейную корреляцию между их уровнем и тяжестью мышечной атрофии [46]. Показано, что ИС может оказывать прямое токсическое воздействие на миоциты, снижая их жизнеспособность и увеличивая апоптоз клеток [47], а также нарушать мембранный потенциал митохондрий с развитием митохондриальной дисфункции вследствие ослабления экспрессии PGC-1 α и индуцирования аутофагии [48]. Кроме того, УТМП способны снижать функциональную активность миоцитов за счет преждевременного прекращения их дифференцировки и уменьшения образования миотрубочек или возникновения их структурных аномалий [49].

Результаты клинических исследований, посвященных этой теме, носят противоречивый характер и различаются в зависимости от типа изучаемого УТ [50, 51]. Нельзя не отметить, что для ИС и ПКС убедительных данных, свидетельствующих о наличии прямой тесной связи между их уровнем и тяжестью потери скелетной мускулатуры у пациентов с ХБП, выявлено не было [46, 52].

Минерально-костные нарушения

Все больше данных указывают на то, что повышенные уровни УТМП могут играть немаловажную роль в патогенезе минерально-костных нарушений у больных ХБП, нарушая процессы остеобластогенеза и остеокластогенеза, ингибируя минерализацию кости, активность щелочной фосфатазы, транскрипцию коллагена I типа и экспрессию других генов, связанных с формированием кости [38, 53]. Известно, что уремическая среда ухудшает реакцию костей на действие паратиреоидного гормона (ПТГ), который можно рассматривать как «немикробный УТ» [54]. J. Hirata et al. установили, что у крыс после паратиреоидэктомии пищевые добавки с индолом повышают уровень ИС в крови и приводят к дальнейшему ремоделированию кости [55]. Кроме того, было доказано, что концентрация ИС у гемодиализных больных отрицательно коррелирует с маркерами костеобразования независимо от уровня интактного ПТГ [56]. Эти данные свидетельствуют о том, что УТМП могут усугублять низкий метаболизм костной ткани за счет ингибирования образования кости через механизмы, не связанные с резистентностью скелета к ПТГ. У лиц на додиализных стадиях ХБП обнаружена взаимосвязь между содержанием ИС, сывороточным фактором роста фибробластов-23 (FGF23) и объемом костного фиброза [57, 58]. Другое исследование показало, что у 154 пациентов со 2–5-й

стадиями ХБП уровень сывороточного склеростина (предиктор повышенного риска переломов) независимо коррелирует с концентрацией ИС, ПКС и $\beta 2$ микроглобулина [59].

Таким образом, при ХБП УТМП могут модифицировать минеральный метаболизм костей. Однако точные механизмы этого влияния остаются в значительной степени неизвестными и требуют дальнейшего изучения.

Анемия

Накопление УТМП в крови приводит к нарушению синтеза эритропоэтина (ЭПО) перитубулярными фибробластами почек вследствие подавления транскрипции гена ЭПО [60]. Кроме того, ИС ингибирует активацию фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), который служит ключевым регулятором гипоксической продукции ЭПО [61]. Другим возможным механизмом для объяснения индуцированной УТМП анемии, описанной в исследовании Y. Adelibieke et al., является подавление внутриклеточных путей активации рецепторов ЭПО, что может способствовать их резистентности к ЭПО [62]. Установлено, что *in vitro* ИС стимулирует эритроцитоз (запрограммированную гибель эритроцитов) [63], а также нарушает метаболизм железа, участвуя в регуляции синтеза гепсидина [64]. Между тем обсервационные исследования не показали какой-либо связи между уровнем УТМП и анемией у больных, получающих лечение диализом [65]. Последующие работы в данном направлении должны определить точную роль УТМП в развитии нефрогенной анемии.

Когнитивная дисфункция

Несмотря на буферную функцию гематоэнцефалического барьера, снижение поврежденными почками клиренса УТМП приводит к их постепенному накоплению в тканях головного мозга [46]. Там они оказывают прямое нейротоксическое действие с прогрессированием у больных ХБП когнитивных расстройств [7]. ИС также обнаруживается в спинномозговой жидкости [66]. Исследования *in vitro* показали, что как низкомолекулярные, так и связанные с белками УТ снижают жизнеспособность нейрональных клеток путем индукции воспаления, окислительного стресса и апоптоза [67, 68]. У мышей с экспериментально воспроизведенной ХБП повышение уровня ИС в стволе головного мозга ассоциировано с уменьшением содержания нейротрансмиттеров (норэпинефрин, серотонин и дофамин), что проявляется различными нейроповеденческими расстройствами, включающими апатичное поведение, повышенную чувствительность к стрессу, снижение двигательной и исследовательской активности, нарушение пространственной памяти и координации движений [69]. Помимо прямых нейротоксических эффектов, УТМП играют важную роль в патогенезе цереброваскулярных заболеваний вследствие влияния на тонус сосудов и уровень

артериального давления [34]. Кроме того, эндотелиальная дисфункция и нарушения системы гемостаза, индуцированные УТ, могут вызывать церебральную микрососудистую дисфункцию, являющуюся частой причиной значительной доли случаев деменции и инсульта [39]. В клинических исследованиях было доказано, что более высокие сывороточные уровни ИС и ИУК у лиц ХБП повышают риск различных когнитивных расстройств и деменции [7, 39, 70].

Другие органические поражения

В настоящее время обсуждается возможное участие УТМП в развитии различных метаболических нарушений, часто сопровождающих ХБП. L. Koppe et al. показали, что ПКС индуцировал резистентность к инсулину в культивируемых мышечных и жировых клетках. Внутривенные инъекции ПКС в течение 4 недель мышам с нормальной функцией почек аналогичным образом вызывали инсулинорезистентность с эктопическим перераспределением липидов в скелетных мышцах и печени [71]. У крыс с субтотальной нефрэктомией накопление в жировой ткани ИС сопровождается окислительным стрессом, повышением содержания продуктов перекисного окисления липидов и нарушением передачи сигналов инсулина [72]. Гепатотоксичное действие УТМП проявляется в их способности *in vitro* активировать апоптоз гепатоцитов [73]. Патогенные эффекты УТМП, вероятно, связаны с развитием уремического зуда у больных на конечных стадиях ХБП, поскольку увеличение дозы диализа, использование высокопоточных диализаторов и биосовместимых мембран часто приводит к улучшению симптомов [74]. По некоторым данным, ИС также может выступать в качестве медиатора, участвующего в повреждении легочной ткани при почечной недостаточности [75].

Результаты многочисленных работ свидетельствуют, что изменение диеты, прием препаратов, нормализующих кишечную микрофлору (пребиотики, пробиотики, синбиотики), а также сорбентов (препарат активированного угля АСТ-120) и некоторые другие терапевтические вмешательства могут существенно снизить уровень УТМП и активность хронического системного воспаления у больных ХБП [6, 8, 12, 17]. Хотя некоторые из этих подходов кажутся многообещающими и косвенно подтверждают патогенную роль УТМП, в настоящее время ни один из них не показал значимого влияния на сердечно-сосудистые исходы или смертность в рандомизированных контролируемых исследованиях и поэтому не может быть рекомендован для клинического применения.

Заключение

Достижения современной науки позволили установить, что УТМП являются одними из ключевых модуляторов перекрестной патогенетической взаимосвязи между кишечником и почками,

а попытка снизить их концентрацию представляется разумной стратегией для предупреждения осложнений, связанных с уреимией. В этом контексте воздействие на кишечную микробиоту может стать широкодоступным неинвазивным методом терапии с потенциальным охватом большого числа

пациентов. Тем не менее необходимы дальнейшие масштабные клинические исследования, чтобы подтвердить безопасность и эффективность этих подходов к улучшению исходов и выживаемости пациентов с ХБП.

Литература / References

1. Vanholder R., Fouque D., Glorieux G., Heine G.H., Kanbay M., Mallamaci F., et al. European Renal Association European Dialysis; Transplant Association (ERA-EDTA) European Renal; Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group. Clinical management of the uremic syndrome in chronic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(4):360–73. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00033-4
2. Koppe L., Fouque D., Soulage C.O. The role of gut microbiota and diet on uremic retention solutes production in the context of chronic kidney disease. *Toxins (Basel).* 2018;10(4):155. DOI: 10.3390/toxins10040155
3. Aronov P.A., Luo F.J., Plummer N.S., Quan Z., Holmes S., Hostetter T.H., et al. Colonic contribution to uremic solutes. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1769–76. DOI: 10.1681/ASN.2010121220
4. Mishima E., Fukuda S., Mukawa C., Yuri A., Kanemitsu Y., Matsumoto Y., et al. Evaluation of the impact of gut microbiota on uremic solute accumulation by a CE-TOFMS-based metabolomics approach. *Kidney Int.* 2017;92(3):634–45. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.011
5. Vanholder R., Pletinck A., Schepers E., Glorieux G. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: A comprehensive update. *Toxins (Basel).* 2018;10(1):33. DOI: 10.3390/toxins10010033
6. Kim S.M., Song I.H. The clinical impact of gut microbiota in chronic kidney disease. *Korean J Intern Med.* 2020;35(6):1305–16. DOI: 10.3904/kjim.2020.411
7. Chao C.T., Lin S.H. Uremic toxins and frailty in patients with chronic kidney disease: A molecular insight. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6270. DOI: 10.3390/ijms22126270
8. Rysz J., Franczyk B., Lawiński J., Olszewski R., Ciałkowska-Rysz A., Gluba-Brzózka A. The impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota. *Toxins (Basel).* 2021;13(4):252. DOI: 10.3390/toxins13040252
9. Лукичев Б.Г., Румянцев А.Ш., Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение первое. *Нефрология.* 2018;22(4):57–73. [Lukichev B.G., Rumyantsev A.S., Akimenko V. Colonic microbiota and chronic kidney disease. Message one. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2018;22(4):57–73 (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73
10. 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 (Lond).* 2018;132(5):509–22. DOI: 10.1042/CS20171107
11. Wong J., Piceno Y.M., DeSantis T.Z., Pahl M., Andersen G.L., Vaziri N.D. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol.* 2014;39(3):230–7. DOI: 10.1159/000360010
12. Vaziri N., Zhao Y., Pahl M. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: The nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(5):737–46. DOI: 10.1093/ndt/gfv095
13. Mafrá D., Borges N.A., Cardozo L.F.M.F., Anjos J.S., Black A.P., Moraes C., et al. Red meat intake in chronic kidney disease patients: Two sides of the coin. *Nutrition.* 2018;46:26–32. DOI: 10.1016/j.nut.2017.08.015
14. Joossens M., Faust K., Gryp T., Nguyen A.T.L., Wang J., Eloit S., et al. Gut microbiota dynamics and uremic toxins: One size does not fit all. *Gut.* 2019;68(12):2257–60. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317561
15. Пятченко М.О., Марков А.Г., Румянцев А.Ш. Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек. Обзор литературы. Часть I. *Нефрология.* 2022;26(1):10–26. [Pyatchenkov M.O., Markov A.G., Rumyantsev A.S. Structural and functional intestinal barrier abnormalities and chronic kidney disease. Literature review. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2022;26(1):10–26 (In Russ.)]. DOI: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-10-26
16. Glorieux G., Gryp T., Perna A. Gut-derived metabolites and their role in immune dysfunction in chronic kidney disease. *Toxins (Basel).* 2020;12(4):245. DOI: 10.3390/toxins12040245
17. Пятченко М.О., Румянцев А.Ш., Щербаков Е.В., Марков А.Г. Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек. Обзор литературы. Часть II. *Нефрология.* 2022;26(2):46–64. [Pyatchenkov M.O., Rumyantsev A.S., Sherbakov E.V., Markov A.G. Structural and functional intestinal barrier abnormalities and chronic kidney disease. Literature review. Part II. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2022;26(2):46–64 (In Russ.)]. DOI: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-46-64
18. Yang G., Wei J., Liu P., Zhang Q., Tian Y., Hou G., et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism.* 2021;117:154712. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154712
19. Chakaroun R.M., Massier L., Kovacs P. Gut microbiome, intestinal permeability, and tissue bacteria in metabolic disease: Perpetrators or bystanders? *Nutrients.* 2020;12(4):1082. DOI: 10.3390/nu12041082
20. Novakovic M., Rout A., Kingsley T., Kirchoff R., Singh A., Verma V., et al. Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World J Cardiol.* 2020;12(4):110–22. DOI: 10.4330/wjcv12.i4.110
21. Graboski A.L., Redinbo M.R. Gut-derived protein-bound uremic toxins. *Toxins (Basel).* 2020;12(9):590. DOI: 10.3390/toxins12090590
22. Watanabe H., Miyamoto Y., Otagiri M., Maruyama T. Update on the pharmacokinetics and redox properties of protein-bound uremic toxins. *J Pharm Sci.* 2011;100(9):3682–95. DOI: 10.1002/jps.22592
23. Bain M.A., Faull R., Fornasini G., Milne R.W., Evans A.M. Accumulation of trimethylamine and trimethylamine-N-oxide in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(5):1300–4. DOI: 10.1093/ndt/gfk056
24. Miyazaki T., Ise M., Seo H., Niwa T. Indoxyl sulfate increases the gene expressions of TGF-beta 1, TIMP-1 and pro-alpha 1(I) collagen in uremic rat kidneys. *Kidney Int Suppl.* 1997;62:S15–22.
25. Ichii O., Otsuka-Kanazawa S., Nakamura T., Ueno M., Kon Y., Chen W., et al. Podocyte injury caused by indoxyl sulfate, a uremic toxin and aryl-hydrocarbon receptor ligand. *PLoS One.* 2014;9(9):e108448. DOI: 10.1371/journal.pone.0108448
26. Tang W.H., Wang Z., Kennedy D.J., Wu Y., Buffa J.A., Agatista-Boyle B., et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2015;116(3):448–55. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360
27. Watanabe H., Miyamoto Y., Honda D., Tanaka H., Wu Q., Endo M., et al. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress by activation of NADPH oxidase. *Kidney Int.* 2013;83(4):582–92. DOI: 10.1038/ki.2012.448

28. Satoh M., Hayashi H., Watanabe M., Ueda K., Yamamoto H., Yoshioka T., et al. Uremic toxins overload accelerates renal damage in a rat model of chronic renal failure. *Nephron Exp Nephrol.* 2003;95(3):e111–8. DOI: 10.1159/000074327
29. Sun C.Y., Chang S.C., Wu M.S. Suppression of Klotho expression by protein-bound uremic toxins is associated with increased DNA methyltransferase expression and DNA hypermethylation. *Kidney Int.* 2012;81(7):640–50. DOI: 10.1038/ki.2011.445
30. Shimizu H., Bolati D., Adijiang A., Adelibieke Y., Mutelefu G., Enomoto A., et al. Indoxyl sulfate downregulates renal expression of Klotho through production of ROS and activation of nuclear factor- κ B. *Am J Nephrol.* 2011;33(4):319–24. DOI: 10.1159/000324885
31. Dou L., Sallée M., Cerini C., Poitevin S., Gondouin B., Jourde-Chiche N., et al. The cardiovascular effect of the uremic solute indole-3 acetic acid. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(4):876–87. DOI: 10.1681/ASN.2013121283
32. Wu I.W., Hsu K.H., Lee C.C., Sun C.Y., Hsu H.J., Tsai C.J., et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(3):938–47. DOI: 10.1093/ndt/gfq580
33. Sanchez-Gimenez R., Ahmed-Khodja W., Molina Y., Peiró O.M., Bonet G., Carrasquer A., et al. Gut microbiota-derived metabolites and cardiovascular disease risk: A systematic review of prospective cohort studies. *Nutrients.* 2022;14(13):2654. DOI: 10.3390/nu14132654
34. Huang Y., Xin W., Xiong J., Yao M., Zhang B., Zhao J. The intestinal microbiota and metabolites in the gut-kidney-heart axis of chronic kidney disease. *Front Pharmacol.* 2022;13:837500. DOI: 10.3389/fphar.2022.837500
35. Lekawanvijit S., Adrahtas A., Kelly D.J., Kompa A.R., Wang B.H., Krum H. Does indoxyl sulfate, a uraemic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? *Eur Heart J.* 2010;31(14):1771–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp574
36. Han H., Zhu J., Zhu Z., Ni J., Du R., Dai Y., et al. p-Cresyl sulfate aggravates cardiac dysfunction associated with chronic kidney disease by enhancing apoptosis of cardiomyocytes. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6):e001852. DOI: 10.1161/JAHA.115.001852
37. Oshima N., Onimaru H., Matsubara H., Uchida T., Watanabe A., Takechi H., et al. Uric acid, indoxyl sulfate, and methylguanidine activate bulbospinal neurons in the RVLM via their specific transporters and by producing oxidative stress. *Neuroscience.* 2015;304:133–45. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.055
38. Fujii H., Goto S., Fukagawa M. Role of uremic toxins for kidney, cardiovascular, and bone dysfunction. *Toxins (Basel).* 2018;10(5):202. DOI: 10.3390/toxins10050202
39. Assem M., Lando M., Grissi M., Kamel S., Massy Z.A., Chillon J.M., et al. The impact of uremic toxins on cerebrovascular and cognitive disorders. *Toxins (Basel).* 2018;10(7):303. DOI: 10.3390/toxins10070303
40. Rodrigues F.G., Ormanji M.S., Heilberg I.P., Baker S.J.L., de Borst M.H. Interplay between gut microbiota, bone health and vascular calcification in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(9):e13588. DOI: 10.1111/eci.13588
41. Obokata M., Kurosawa K., Ishida H., Ito K., Ogawa T., Ando Y., et al. Echocardiography-based pressure-volume loop assessment in the evaluation for the effects of indoxyl sulfate on cardiovascular function. *J Echocardiogr.* 2019;17(1):35–43. DOI: 10.1007/s12574-018-0385-5
42. Wang C.P., Lu L.F., Yu T.H., Hung W.C., Chiu C.A., Chung F.M., et al. Serum levels of total p-cresylsulphate are associated with angiographic coronary atherosclerosis severity in stable angina patients with early stage of renal failure. *Atherosclerosis.* 2010;211(2):579–83. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.036
43. Lin C.J., Pan C.F., Liu H.L., Chuang C.K., Jayakumar T., Wang T.J., et al. The role of protein-bound uremic toxins on peripheral artery disease and vascular access failure in patients on hemodialysis. *Atherosclerosis.* 2012;225(1):173–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.012
44. Hu J., Zhong X., Liu Y., Yan J., Zhou D., Qin D., et al. Correlation between intestinal flora disruption and protein-energy wasting in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):130. DOI: 10.1186/s12882-022-02762-2
45. Caldiroli L., Armelloni S., Eskander A., Messa P., Rizzo V., Margiotta E., et al. Association between the uremic toxins indoxyl-sulfate and p-cresyl-sulfate with sarcopenia and malnutrition in elderly patients with advanced chronic kidney disease. *Exp Gerontol.* 2021;147:111266. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111266
46. Sato E., Saigusa D., Mishima E., Uchida T., Miura D., Morikawa-Ichinose T., et al. Impact of the oral adsorbent AST-120 on organ-specific accumulation of uremic toxins: LC-MS/MS and MS imaging techniques. *Toxins (Basel).* 2017;10(1):19. DOI: 10.3390/toxins10010019
47. Rodrigues G.G.C., Dellè H., Brito R.B.O., Cardoso V.O., Fernandes K.P.S., Mesquita-Ferrari R.A., et al. Indoxyl sulfate contributes to uremic sarcopenia by inducing apoptosis in myoblasts. *Arch Med Res.* 2020;51(1):21–9. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.12.020
48. Enoki Y., Watanabe H., Arake R., Fujimura R., Ishiodori K., Imafuku T., et al. Potential therapeutic interventions for chronic kidney disease-associated sarcopenia via indoxyl sulfate-induced mitochondrial dysfunction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(5):735–47. DOI: 10.1002/jcsm.12202
49. Changchien C.Y., Lin Y.H., Cheng Y.C., Chang H.H., Peng Y.S., Chen Y. Indoxyl sulfate induces myotube atrophy by ROS-ERK and JNK-MAFbx cascades. *Chem Biol Interact.* 2019;304:43–51. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.02.023
50. Yabuuchi J., Ueda S., Yamagishi S.I., Nohara N., Nagasawa H., Wakabayashi K., et al. Association of advanced glycation end products with sarcopenia and frailty in chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):17647. DOI: 10.1038/s41598-020-74673-x
51. Saoi M., Li A., McGlory C., Stokes T., von Allmen M.T., Phillips S.M., et al. Metabolic perturbations from step reduction in older persons at risk for sarcopenia: Plasma biomarkers of abrupt changes in physical activity. *Metabolites.* 2019;9(7):134. DOI: 10.3390/metabo9070134
52. Margiotta E., Caldiroli L., Callegari M.L., Miragoli F., Zanon F., Armelloni S., et al. Association of sarcopenia and gut microbiota composition in older patients with advanced chronic kidney disease, investigation of the interactions with uremic toxins, inflammation and oxidative stress. *Toxins (Basel).* 2021;13(7):472. DOI: 10.3390/toxins13070472
53. Shyu J.F., Liu W.C., Zheng C.M., Fang T.C., Hou Y.C., Chang C.T., et al. Toxic effects of indoxyl sulfate on osteoclastogenesis and osteoblastogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11265. DOI: 10.3390/ijms222011265
54. Nii-Kono T., Iwasaki Y., Uchida M., Fujieda A., Hosokawa A., Motojima M., et al. Indoxyl sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cells. *Kidney Int.* 2007;71(8):738–43. DOI: 10.1038/sj.ki.5002097
55. Hirata J., Hirai K., Asai H., Matsumoto C., Inada M., Miyaura C., et al. Indoxyl sulfate exacerbates low bone turnover induced by parathyroidectomy in young adult rats. *Bone.* 2015;79:252–8. DOI: 10.1016/j.bone.2015.06.010
56. Goto S., Fujii H., Hamada Y., Yoshiya K., Fukagawa M. Association between indoxyl sulfate and skeletal resistance in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2010;14(4):417–23. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2010.00813.x
57. Barreto F.C., Barreto D.V., Canziani M.E., Tomiyama C., Higa A., Mozar A., et al. Association between indoxyl sulfate and bone histomorphometry in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *J Bras Nefrol.* 2014;36(3):289–96. DOI: 10.5935/0101-2800.20140042
58. Lin C.J., Pan C.F., Chuang C.K., Liu H.L., Sun F.J., Wang T.J., et al. Association of indoxyl sulfate with fi-

- broblast growth factor 23 in patients with advanced chronic kidney disease. *Am J Med Sci.* 2014;347(5):370–6. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3182989f26
59. Desjardins L., Liabeuf S., Oliveira R.B., Louvet L., Kamel S., Lemke H.D., et al.; European Uremic Toxin (EUTox) Work Group. Uremic toxicity and sclerostin in chronic kidney disease patients. *Nephrol Ther.* 2014;10(6):463–70. DOI: 10.1016/j.nephro.2014.04.002
 60. Chiang C.K., Tanaka T., Inagi R., Fujita T., Nangaku M. Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. *Lab Invest.* 2011;91(11):1564–71. DOI: 10.1038/labinvest.2011.114
 61. Hamza E., Metzinger L., Metzinger-Le Meuth V. Uremic toxins affect erythropoiesis during the course of chronic kidney disease: A review. *Cells.* 2020;9(9):2039. DOI: 10.3390/cells9092039
 62. Adelibieke Y., Shimizu H., Saito S., Mironova R., Niwa T. Indoxyl sulfate counteracts endothelial effects of erythropoietin through suppression of Akt phosphorylation. *Circ J.* 2013;77(5):1326–36. DOI: 10.1253/circj.cj-12-0884
 63. Ahmed M.S., Abed M., Voelkl J., Lang F. Triggering of suicidal erythrocyte death by uremic toxin indoxyl sulfate. *BMC Nephrol.* 2013;14:244. DOI: 10.1186/1471-2369-14-244
 64. Hamano H., Ikeda Y., Watanabe H., Horinouchi Y., Izawa-Ishizawa Y., Imanishi M., et al. The uremic toxin indoxyl sulfate interferes with iron metabolism by regulating hepcidin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(4):586–97. DOI: 10.1093/ndt/gfx252
 65. Bataille S., Pelletier M., Sallée M., Berland Y., McKay N., Duval A., et al. Indole 3-acetic acid, indoxyl sulfate and paracresyl-sulfate do not influence anemia parameters in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):251. DOI: 10.1186/s12882-017-0668-5
 66. Sun C.Y., Li J.R., Wang Y.Y., Lin S.Y., Ou Y.C., Lin C.J., et al. Indoxyl sulfate caused behavioral abnormality and neurodegeneration in mice with unilateral nephrectomy. *Aging (Albany NY).* 2021;13(5):6681–701. DOI: 10.18632/aging.202523
 67. Watanabe K., Sato E., Mishima E., Watanabe M., Abe T., Takahashi N., et al. Effect of uremic toxins on hippocampal cell damage: Analysis *in vitro* and in rat model of chronic kidney disease. *Heliyon.* 2021;7(2):e06221. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06221
 68. Lin Y.T., Wu P.H., Tsai Y.C., Hsu Y.L., Wang H.Y., Kuo M.C., et al. Indoxyl sulfate induces apoptosis through oxidative stress and mitogen-activated protein kinase signaling pathway inhibition in human astrocytes. *J Clin Med.* 2019;8(2):191. DOI: 10.3390/jcm8020191
 69. Karbowska M., Hermanowicz J.M., Tankiewicz-Kwedlo A., Kalaska B., Kaminski T.W., Nosek K., et al. Neurobehavioral effects of uremic toxin-indoxyl sulfate in the rat model. *Sci Rep.* 2020;10(1):9483. DOI: 10.1038/s41598-020-66421-y
 70. Liabeuf S., Pepin M., Franssen C.F.M., Viggiano D., Carriazo S., Gansevoort R.T., et al.; CONNECT Action (Cognitive Decline in Nephro-Neurology European Cooperative Target). Chronic kidney disease and neurological disorders: Are uraemic toxins the missing piece of the puzzle? *Nephrol Dial Transplant.* 2021;37(Suppl 2):ii33–44. DOI: 10.1093/ndt/gfab223
 71. Koppe L., Pillon N.J., Vella R.E., Croze M.L., Pelletier C.C., Chambert S., et al. p-Cresyl sulfate promotes insulin resistance associated with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(1):88–99. DOI: 10.1681/ASN.2012050503
 72. Minakuchi H., Wakino S., Hosoya K., Sueyasu K., Hasegawa K., Shinozuka K., et al. The role of adipose tissue asymmetric dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway in adipose tissue phenotype and metabolic abnormalities in subtotaly nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(3):413–23. DOI: 10.1093/ndt/gfv367
 73. Deng M., Li X., Li W., Gong J., Zhang X., Ge S., et al. Short-chain fatty acids alleviate hepatocyte apoptosis induced by gut-derived protein-bound uremic toxins. *Front Nutr.* 2021;8:756730. DOI: 10.3389/fnut.2021.756730
 74. Martin C.E., Clotet-Freixas S., Farragher J.F., Hundemer G.L. Have we just scratched the surface? A narrative review of uremic pruritus in 2020. *Can J Kidney Health Dis.* 2020;7:2054358120954024. DOI: 10.1177/2054358120954024
 75. Yabuuchi N., Sagata M., Saigo C., Yoneda G., Yamamoto Y., Nomura Y., et al. Indoxyl sulfate as a mediator involved in dysregulation of pulmonary aquaporin-5 in acute lung injury caused by acute kidney injury. *Int J Mol Sci.* 2016;18(1):11. DOI: 10.3390/ijms18010011

Сведения об авторах

Пятченков Михаил Олегович* — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нефрологии и эффективной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: pyatchenkovMD@yandex.ru; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5893-3191>

Власов Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, соискатель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: vlasovandrej@mail.ru; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7915-3792>

Information about the authors

Mikhail O. Pyatchenkov* — Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department of Nephrology and Blood Purification, Kirov Military Medical Academy.

Contact information: pyatchenkovMD@yandex.ru; 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5893-3191>

Andrey A. Vlasov — Cand. Sci. (Med.), Resident of 2nd Therapy Department of Postgraduate Education, Kirov Military Medical Academy.

Contact information: vlasovandrej@mail.ru; 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7915-3792>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Щербаков Евгений Вячеславович — врач-нефролог клиники нефрологии и эфферентной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: evgenvmeda@mail.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3045-1721>

Саликова Светлана Петровна — доктор медицинских наук, доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: salikova.1966@bk.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4839-9578>

Evgeniy V. Sherbakov — Nephrologist of the Department of Nephrology and Blood Purification, Kirov Military Medical Academy.

Contact information: evgenvmeda@mail.ru;
194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3045-1721>

Svetlana P. Salikova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Therapy Department of Postgraduate Education, Kirov Military Medical Academy.

Contact information: salikova.1966@bk.ru;
194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4839-9578>

Поступила: 10.01.2023 Принята: 01.03.2023 Опубликовано: 30.06.2023
Submitted: 10.01.2023 Accepted: 01.03.2023 Published: 30.06.2023