

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Зубкин М.Л.<sup>1,2,3</sup>, Ким И.Г.<sup>1,2</sup>, Червинко В.И.<sup>1,2,3</sup>, Гудова Н.В.<sup>1</sup>, Солдатов Д.А.<sup>2</sup><https://elibrary.ru/bunynl>

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ-ПОЧКИ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ IgA НЕФРОПАТИИ (обзор литературы)

<sup>1</sup> ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», 125212, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Московский клинический научно-исследовательский центр больницы № 52, 123182, Москва, Россия;

<sup>3</sup> Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ в г. Москве, 107392, Москва, Россия

*IgA нефропатия (IgAN) — наиболее частый вариант первичных гломерулонефритов, диагностическим критерием которого является морфологическая верификация IgA в мезангии почечных клубочков. В соответствии с современными представлениями IgAN рассматривают как аутоиммунную патологию, ключевую роль в развитии которой играет гиперпродукция галактозодефицитного IgA1. Принимая во внимание, что приоритетными в выработке IgA1 в ответ на стимуляцию антигенами являются слизистые желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), важное значение в патогенезе IgAN приобретает состояние микробиоты слизистых, которая наряду с ее метаболитами, влияя на формирование иммунного ответа. Гиперактивность ЖКТ, и особенно кишечника, как свидетельствуют данные экспериментальных и клинических исследований, играет определяющую роль не только в развитии, но и прогрессировании IgAN. По данным полногеномного ассоциативного исследования у пациентов с IgAN была выявлена связь между генетической вероятностью развития IgAN и локальной микробиотой. В частности, при IgAN было отмечено возрастание числа Proteobacteria, которые вследствие избыточной продукции липополисахаридов способны подавлять экспрессию гена мРНК специфического молекулярного шаперона (Cosmc), необходимого для процесса гликозилирования IgA1. Кроме того, в геноме IgAN пациентов с были выделены локусы, ответственные за проницаемость кишечника и иммунный ответ слизистой оболочки, а также локусы, ассоциированные с риском развития воспалительных заболеваний кишечника. Последние, в свою очередь, при выявлении причинно-следственных связей с применением метода менделевской рандомизации повышали вероятность возникновения IgAN.*

*Определение относительной численности отдельных типов бактерий, а также уровня их метаболитов, которые могли бы стать неинвазивными биомаркерами активности IgAN, представляется актуальным направлением будущих исследований. В продолжении изучения нуждается и уточнение механизмов взаимодействия отдельных звеньев сложного этиопатогенеза IgAN, которое позволит разработать стратегически новые подходы к лечению.*

**Ключевые слова:** IgA нефропатия; галактозодефицитный IgA1; микробиота; обзор

**Для цитирования:** Зубкин М.Л., Ким И.Г., Червинко В.И., Гудова Н.В., Солдатов Д.А. Патогенетическая ось желудочно-кишечный тракт-почки в развитии и прогрессировании IgA нефропатии (обзор литературы). Эпидемиология и инфекционные болезни. 2025; 30; 4: 302-313

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-302-313>

EDN: BUNYNL

**Для корреспонденции:** Зубкин Михаил Леонидович, д.м.н., профессор, руководитель научного клинико-диагностического отдела МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, тел. +7(916)563-52-73, e-mail: m-zubkin@yandex.ru

**Финансирование.** Финансирование данной работы не проводилось

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.09.2025

Принята к печати 15.11.2025

Zubkin M.L.<sup>1,2,3</sup>, Kim I.G.<sup>1,2</sup>, Chervinko V.I.<sup>1,2,3</sup>, Gudova N.V.<sup>1</sup>, Soldatov D.A.<sup>2</sup>

## PATHOGENETIC AXIS GASTROINTESTINAL TRACT - KIDNEYS IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF IgA NEPHROPATHY (literature review)

<sup>1</sup> G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 125212, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Moscow Clinical Research Center, Hospital No. 52, 123182, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy, 107392 Moscow, Russia

*IgA nephropathy (IgAN) is the most common variant of primary glomerulonephritis, the diagnostic criterion of which is morphological verification of IgA in the mesangium of the renal glomeruli. In accordance with modern concepts, IgAN is considered an autoimmune pathology, the key role in the development of which is played by hyperproduction of galactose-deficient IgA1. Taking into account that the mucous membranes of the gastrointestinal tract (GIT) are the priority in the production of IgA1 in response to stimulation with antigens of various nature, the state of the microbiota of the mucous membranes, which, along with its metabolites, affects the formation of the immune response, is of great importance in the pathogenesis of IgAN. Hyperactivity of the gastrointestinal tract, and especially the intestines, as evidenced by experimental and clinical studies, plays a decisive role not only in the development, but also in the progression of IgAN. Analysis of the results of a genome-wide association study in patients with IgAN revealed a link between the genetic probability of developing IgAN and the local microbiota. In particular, with IgAN, an increase in the number of Proteobacteria was noted, which, due to excessive production of lipopolysaccharides, are able to suppress the expression of the mRNA gene of a specific molecular chaperone (Cosmc), necessary for the process of glycosylation of IgA1. In addition, in the genome of IgAN patients, loci responsible for intestinal permeability and the immune response of the mucosa, as well as loci associated with the risk of developing inflammatory bowel diseases, were identified. The latter, in turn, when identifying cause-and-effect relationships using the Mendelian randomization method, increased the likelihood of IgAN.*

*Determination of the relative abundance of individual bacterial types, as well as the level of their metabolites, which could become noninvasive biomarkers of IgAN activity, seems to be an important direction for future research. Further study is also needed to clarify the mechanisms of interaction between individual links in the complex etiopathogenesis of IgAH, which will allow the development of strategically new approaches to treatment.*

**Key words:** IgA nephropathy; galactose-deficient IgA1; microbiota; review

**For citation:** Zubkin M.L., Kim I.G., Chervinko V.I., Gudova N.V., Soldatov D.A. Pathogenetic axis gastrointestinal tract - kidneys in the development and progression of IgA nephropathy (literature review). *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 302-313 (in Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-302-313>

EDN: BUNYNL

**For correspondence:** Mikhail L. Zubkin, MD, Professor, Head of the Scientific Clinical and Diagnostic Department at the G.N. Gabrichiev Research Institute of Epidemiology and Microbiology, tel. +7(916)563-52-73, e-mail: m-zubkin@yandex.ru

**Information about authors:**

Zubkin M.L., <https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>;

Kim I.G., <https://orcid.org/0000-0001-5555-9993>;

Chervinko V.I., <https://orcid.org/0000-0003-1051-2897>;

Gudova N.V. <https://orcid.org/0000-0002-9579-1102>.

**Funding.** No funding support has been provided for this work.

**Conflict of interests.** The authors declare the absence of conflict of interests.

Received 12.09.2025

Accepted 15.11.2025

IgA нефропатия (IgAH) признается самым частым вариантом первичных гломерулонефритов, на долю которого приходится 20–60% от их общего числа [1,2]. Основным диагностическим критерием IgAH является морфологическая верификация IgA в мезангии почечных клубочков. Заболевание отличается разнообразием клинической симптоматики, которая может проявляться как в виде минимального мочевого синдрома с микрогематурией и/или протеинурией, так и в форме тяжелого нефритического либо нефротического синдромов с прогрессирующим течением. Как следствие, в течение двух-трех десятилетий болезни IgA нефропатия более, чем в 30 %–40 % случаев приводит к терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) с потребностью в заместительной почечной терапии [2–4]. Почти у трети больных это заболевание рецидивирует в почечном трансплантате [5, 6].

### **Структура и продукция IgA**

В организме человека продуцируется до 3 г IgA в сутки, что превышает суммарную выработку всех других видов иммуноглобулинов. Это обусловлено относительно коротким периодом его полужизни при необходимости поддержания постоянного уровня IgA в крови [7, 8]. Этот класс иммуноглобулинов синтезируется в виде мономеров (mIgA) и полимеров (pIgA), состоящих из двух мономеров IgA, которые соединяются J-цепью. Выделяют 2 подкласса иммуноглобулина A: IgA1 и IgA2, различающиеся отсутствием у IgA2 специальной вставки из 13 аминокислот в шарнирной зоне. Посредством этой вставки, насыщенной пролином, треонином и серином, к фрагменту IgA – N-ацетилгалактозамину в присутствии фермента гликопротеин-N-ацетилгалактозамин-1,3-бета-галактозилтрансфераза1 (C1GalT1) и специфического для него белка - шаперона Cosmc присоединяется галактоза (гликозилирование IgA1). К последней под действием сиалилтрансферазы прикрепляется сиаловая кислота, завершая процесс сиалирования [7,9]. Мономерный IgA вырабатывается, главным образом, клетками костного мозга, в то время как полимерный

IgA - плазматическими клетками эффекторных зон лимфоидной ткани слизистых оболочек (mucosa-associated lymphoid tissue – MALT), основными составляющими которой являются лимфоидная ткань миндалин носоглотки (nasal-associated lymphoid tissue – NALT) и кишечника (gut-associated lymphoid tissue – GALT). GALT включает пейеровы бляшки, мезентериальные лимфоузлы и изолированные лимфоидные фолликулы [8].

С учетом того, что площадь слизистой кишечника в организме человека достигает почти 300 м<sup>2</sup>, именно этот орган является приоритетным в выработке IgA1 в ответ на антигенную стимуляцию. Антигены разной природы проникают в подслизистый слой кишечника при помощи микроскладчатых клеток, локализующихся между энтероцитами, либо захватываются из просвета кишечника отростками макрофагов [10]. Далее антигены, презентруемые дендритными клетками, взаимодействуют с трансмембранными рецепторами I типа – toll-like receptors (TLRs), которые экспрессируются во всех типах иммунных клеток [11, 12]. После распознавания антигена эти рецепторы димеризуются и активируют белок-адаптер, передающий сигналы в клетку В-лимфоцита. Последние индуцируют факторы транскрипции, NF-κB и белок-активатор-1, которые запускают адаптивный иммунитет [13]. Активация В-лимфоцитов осуществляется как с участием Т-лимфоцитов, так и без них [14]. В первом случае Т-клетки хелперы индуцируют В-клетки в присутствии TGF-β и лиганда цитокина CD40 (CD40L). При втором варианте В-клетки стимулируются фактором активации В-лимфоцитов (BAFF), продуцируемым эпителиальными и дендритными клетками, лигандом, индуцирующим пролиферацию лимфоцитов (APRIL), а также цитокинами IL-6, IL-10, TGF-β [15-17]. Уже активированные В-лимфоциты по лимфатическим сосудам поступают в регионарные лимфоузлы, где дифференцируются в плазматические клетки, а затем кровотоком при участии хоуминг-рецепторов доставляются в секреторную (эффекторную) зону лимфоидной ткани

слизистых оболочек. Продуцируемый в этой зоне IgA в сопровождении полимерного рецептора (pIgR) транспортируется на апикальную поверхность эпителиальных клеток [18], где после протеолитического расщепления внеклеточного домена pIgR высвобождается в комплексе с IgA в виде секретирующего фрагмента, стабилизирующего иммуноглобулин в просвете кишечника [19]. Секретируемый IgA способен нейтрализовать антигены разной природы и выводить их из организма через кишечник либо через печень по системе воротной вены.

#### **Механизмы нарушения гликозилирования IgA1**

Полагают, что нарушение процесса гликозилирования IgA1 может быть вызвано дефектом фермента C1GalT1, обусловленным генетической предрасположенностью, либо повреждением специфического белка-шаперона Cosmc, ответственного за формирование нормальной структуры фермента [20, 21]. Такое повреждение бывает следствием снижения экспрессии матричной РНК этого белка под влиянием грамотрицательных бактерий кишечника [22]. Другим фактором, способным блокировать присоединение галактозы к N-ацетилгалактозамину в шарнирной области IgA1, считают активацию фермента альфа-2,6-сиалилтрансферазы, которая индуцирует конкурирующее замещение галактозы сиаловой кислотой (сиалирование по альтернативному пути) [23]. Избыточная циркуляция Gd-IgA1 в свободной форме или в виде ИК может быть результатом не только повышенной продукции слабо гликозилированного IgA1, но и замедленной его утилизации в печени из-за нарушения распознавания aberrантного иммуноглобулина специфическими рецепторами гепатоцитов [24, 25].

#### **Патогенез IgA-нефропатии**

В соответствии с современными представлениями IgA нефропатию рассматривают как аутоиммунную патологию, ключевую роль в развитии которой играет гиперпродукция Gd-IgA1. Патогенез заболевания до конца не изучен. В настоящее время наибольшее признание получила гипотеза «множественных ударов» [9, 16], согласно которой в ответ на стимуляцию различными антигенами происходит повреждение процесса гликозилирования IgA1 в его шарнирной области с избыточным образованием галактозо-дефицитного IgA1 (Gd-IgA1) – первый удар. Аномальный IgA1 в результате такой трансформации приобретает характер аутоантигена, который в свою очередь, вызывает выработку аутоантител IgA и IgG классов [26–28], формируя таким образом «второй удар». «Третьим ударом» является образование иммунных комплексов (ИК), включающих aberrантный IgA1, антигликановые аутоантитела и растворимые CD89, которые после взаимодействия с мезангиальным IgA-рецептором CD71 в почечных клубочках запускают иммунную воспалительную реакцию, составляющую «четвертый удар» [29]. Результатом активации мезангиоцитов является повышенная продукция IL-6, IL-8, IL-1b и TGF- $\beta$  с провоспалительным и профибротическим эффектом, которые, наряду с эндотелином-1, вызывают усиленную мезангиальную пролиферацию с разрастанием внеклеточного матрикса, повреждением подоцитов и эпителия проксимальных канальцев [30, 31]. В условиях стимуляции иммунной системы активизируется также

и система комплемента, которая может запускаться как по альтернативному, так и по лектиновому пути [32, 33]. Полагают, что в качестве активатора в обоих случаях выступает Gd-IgA1; непосредственно воздействуя на C3 компонент комплемента с последующим его расщеплением – при первом варианте либо путем контакта с лектином, связывающим манозу – при активации по лектиновому пути [34].

В последние годы в патогенезе IgАН все больше внимания отводится роли гиперреактивности слизистых организма, как основного индуктора секреции IgA1 [35, 36]. Так при IgАН по сравнению со здоровыми людьми выявляют более высокие уровни BAFF и APRIL в сыворотке крови [37], причем последний сопровождается повышением экспрессии рецепторов APRIL в В-лимфоцитах и положительно коррелирует с уровнем Gd-IgA1. Избыточную продукцию APRIL связывают и с более тяжелым клиническим течением заболевания (высокой протеинурией и сниженной СКФ) [38].

#### **Триггеры IgA нефропатии**

Важную роль в развитии IgАН отводят инфекционно-воспалительным заболеваниям, в частности острым и хроническим инфекциям верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, а также пищевым аллергенам и нарушениям состояния микрофлоры слизистых носоглотки и кишечника, вызванным разными причинами. [39, 40].

**Роль воспалительных заболеваний ротоглотки и кишечника** Связь IgA нефропатии с воспалительными заболеваниями слизистых оболочек подтверждается многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями [41, 42]. Особенно часто диагностируют патологию верхних дыхательных путей, которую у детей с IgАН выявляют более, чем в 79 % случаев [43]. Наиболее распространенным из этой группы заболеваний является хронический тонзиллит, нередко сопровождающийся в период обострений «синфарингитной гематурией» Природа этого явления до конца не известна; вместе с тем установлено, что стимуляция миндалин патогенными микроорганизмами во время рецидива болезни приводит к повышенной продукции IgA1 вследствие увеличения числа IgA-секретирующих плазматических клеток, которых при IgАН становится больше, чем у пациентов с хроническим тонзиллитом без поражения почек и в контрольной группе [44, 45]. Одним из подтверждений патогенетической роли небных миндалин в развитии IgАН, является структурное сходство pIgA, вырабатываемого тонзиллярными клетками, с IgA, откладывающимся в мезангии клубочков, а также способность антител, выделенных из тканей почек при IgАН, специфически связываться с клетками миндалин [46]. В другом эксперименте *in vivo* было показано, что у таких пациентов стимуляция тонзиллярных миндалин ультракороткими волнами приводила к нарастанию протеинурии и гематурии, которую наблюдали в 65 % случаев [47]. Еще одним аргументом в пользу обсуждаемых взаимосвязей являются результаты тонзиллэктомии, эффективность которой демонстрируют главным образом, в азиатской популяции: у 56 % пациентов с IgАН после такого вмешательства отмечали снижение частоты эпизодов макрогематурии при рецидивах респираторных инфекций. Кроме того, почти в трети случаев наблюдали уменьшение протеинурии, а



более, чем у половины пациентов — снижение степени выраженности микрогематурии [47]. В другом крупном исследовании из Китая сравнили последствия тонзиллэктомии у 226 пациентов с первичной IgAN и в группе контроля без удаления миндалин, сопоставимой по численности, возрасту, симптоматике и лечению [48]. В среднем через 46 мес после операции в анализируемой группе, также как и в предыдущем исследовании, было отмечено увеличение частоты ремиссии мочевого синдрома в сравнении с контрольной группой. Кроме того, у них достоверно выше оказалась вероятность 8-летней почечной выживаемости, которая составила 97 % против 79 % в группе сравнения. Эти данные подтверждаются результатами более продолжительного наблюдения, согласно которому выживаемость почек при IgAN через 20 лет после операции в сопоставимых группах пациентов с удалением миндалин (48 человек) и без тонзиллэктомии (70 человек) составила 89.6 % и 63.7 %, соответственно,  $p = 0.0329$  [49]. В многофакторной модели Сох резекция небных миндалин признана значимым фактором благоприятного исхода заболевания [50]. При этом замечено, что эффективность операции повышается в случаях ее сочетания с кортикостероидной терапией [51]. По данным Европейской рабочей группы VALIGA, в отличие от мнения исследователей из Азии, тонзиллэктомия у 62 из 114 пациентов с IgAN, несмотря на уменьшение уровня Gd-IgA1 в сыворотке крови, не влияла в течение 5 лет наблюдения на темпы снижения скорости клубочковой фильтрации и частоту развития терминальной почечной недостаточности [52]. Удаление миндалин при IgAN не отражалось и на активности врожденного иммунитета, которая оставалась повышенной: у пациентов с тонзиллэктомией по сравнению с контрольной группой и здоровыми людьми оказались более выраженными экспрессия mPINK toll-подобных рецепторов, фиксация переключения протеосом на иммунопротеосомы в мононуклеарных клетках, а также уровень продуктов перекисного окисления белков. Как полагают авторы, сохраняющаяся стимуляция иммунной системы в таких случаях, была обусловлена активацией других участков MALT.

В исследованиях последних лет убедительно продемонстрирована связь хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) с IgAN [53]. Согласно результатам полногеномного ассоциативного исследования (genome-wide association study - GWAS), в геноме 20 612 пациентов с IgAN были выявлены локусы, ассоциированные с риском развития ВЗК, а также связанные с генами, ответственными за проницаемость кишечника и иммунный ответ слизистой оболочки [54]. Кроме того, была обнаружена связь между генетической вероятностью развития IgAN и разнообразием местных патогенов, таких как вирусы, бактерии и простейшие. В более поздней публикации китайская группа авторов провела другой анализ данных GWAS, включавших 31 665 больных ВЗК и контрольную группу из 33 977 человек без ВЗК, а также 977 пациентов с IgAN и 4980 здоровых людей. Методом менделевской рандомизации, позволяющим выявлять причинно-следственные связи, было установлено, что у пациентов с ВЗК в целом, и отдельно у больных с язвенным колитом и болезнью Крона, повышается риск развития IgAN. При этом подобную обратную связь между IgAN и ВЗК вы-

явить не удалось [55]. В то же время Rehnberg J. и соавт. показали, что у больных с IgAN по сравнению с контрольной группой вероятность возникновения ВЗК была выше не только до развития почечной патологии (ОШ: 2,37; 95 % ДИ, 1,87–3,01), но и после того, как она была диагностирована (ОР: 3,29; 95 % ДИ, 2,73–3,96) [53]. Также было выявлено, что сопутствующие ВЗК у пациентов с IgAN повышали риск развития терминальной стадии почечной недостаточности (ОР 1,84; 95 % ДИ 1,33–2,55). Связь IgAN с повышенной проницаемостью кишечника была изучена в клиническом исследовании у детей с применением радиоактивного ( $^{51}\text{Cr}$ ) ЭДТА. Оказалось, что при IgAN через 24 часа после перорального приема препарата его уровень в моче был достоверно выше, чем у здоровых молодых людей и у детей контрольной группы с почечными заболеваниями другой этиологии. Причем величина этого показателя прямо коррелировала с уровнем сывороточного IgA-комплекса [56].

**Значение микробиоты ЖКТ.** В течение последних десятилетий внимание исследователей фокусируется на изучении влияния микробной составляющей слизистых оболочек организма на развитие и прогрессирование IgA-нефропатии [3, 42, 57, 58]. Учитывая протяженность ЖКТ и его подверженность постоянному внешнему воздействию, в процессе эволюции сформировалось несколько систем защиты в виде образования слизистого слоя, поддержания низкого уровня pH, препятствующего размножению патогенных бактерий, и взаимодействия с иммунной системой хозяина, представленной неравномерно локализованными в ЖКТ участками лимфоидной ткани. К защитным факторам относят также деятельность комменсальных микроорганизмов, которые играют важную роль в формировании врожденного и приобретенного иммунитета, предотвращая колонизацию патогенной флорой и ее проникновение через эпителиальный барьер слизистых оболочек [59]. Участвуя в переработке неперевариваемых пищевых фрагментов, комменсальные бактерии продуцируют специфические метаболиты, оказывающие как местное (в т.ч. антимикробное), так и системное действие. Важной физиологической особенностью является их способность влиять на внутриклеточные сигнальные пути [60].

Применение современных технологий, включающих не только культивирование микроорганизмов, но и высокоинформативное секвенирование ДНК и РНК, позволяет максимально полно определить состав микробиоты слизистых, в том числе и некультивируемые бактерии. На сегодняшний день метод мета-геномного ДНК-секвенирования с идентификацией в исследуемых образцах уникального для всех организмов гена 16S рРНК со свойственными каждому виду специфическими зонами, признан «золотым стандартом» для определения видового разнообразия и численного соотношения микрофлоры. Ген малой субъединицы рРНК содержит до 1500 пар нуклеотидов, и до 9 видов переменных областей, достаточных для идентификации отдельных видов микроорганизмов. Филогенетический анализ основан на выделении нуклеиновых кислот с последующей полимеразной цепной реакцией (ПЦР) амплификации генов рРНК. До недавнего времени в базе данных ДНК было доступно более 400.000 по-

следовательностей в малой субъединице рРНК, число которых непрерывно увеличивается по мере выявления новых микроорганизмов, населяющих организм человека [61]. Для оценки микробного состава выделяют 2 вида разнообразия: альфа и бета. При альфа разнообразии исследуют вариации бактерий в пределах одной выборки (у одного индивидуума), при бета разнообразии - между выборками (между индивидуумами) [62]. При анализе разнообразия используют комбинированные подходы, включающие клонирование и секвенирование генов рРНК, а также специфические методы, позволяющие визуализировать отдельные микробы (денатурирующий градиентный гель-электрофорез - DGGE и флуоресцентная гибридизация in situ - FISH), которые, как правило, выделяют и дифференцируют бактерии в порядке возрастания родства, от типа к роду [60]. При этом следует понимать, что ни один из используемых методов исследования микробиоты не позволяет получить достоверно полную информацию о состоянии этой подвижной экосистемы, которая зависит от множества факторов, включая индивидуальные особенности ее формирования, возраста обследуемого, воздействия внешней среды, терапевтических вмешательств и др. Например, анализ с применением метода DGGE, показал, что в образцах фекалий обследованных пациентов доминирующее сообщество микроорганизмов почти в половине случаев не совпадало с образцами, полученными из других участков кишечника. Вместе с тем, в дистальных отделах пищеварительного тракта у конкретного индивидуума микробиота относительно стабильна и незначительно меняется от подвздошной до прямой кишки по составу преобладающих видов микробов [63].

Несмотря на существующие межиндивидуальные различия в составе микробиоты, доминирует гипотеза о наличии общих колоний бактерий, формирующих ядро микробиоты здоровой популяции [64]. Такой подход позволяет проводить анализ микробиоты слизистых в наиболее важных участках ЖКТ при различных патологических состояниях. В частности, в миндалинах пациентов с IgАН по сравнению со здоровыми людьми достоверно чаще выявляли бактерии рода *Rahnella*, *Ruminococcus* и *Clostridium* [65]. В другом исследовании при аналогичном сравнительном анализе в мазках из миндалин и ротовой полости при IgАН обнаруживалась более высокая колонизация бактерий рода *Neisseria* с соответствующим повышением уровня анти-*Neisseria*-специфичных антител в сыворотке [40]. В эксперименте после введения мышам с IgАН, вызванной сверхэкспрессией BAFF, гуманизированного трансгена CEACAM-1 (B × hC-Tg) для усиления восприимчивости к *Neisseria*, последняя также приводила к повышению уровня специфичного IgA. Кроме того, в почках этих мышей были идентифицированы клетки, секретирующие анти-*Neisseria*-IgA. На основании полученных данных авторы полагают, что отдельные комменсальные бактерии слизистых ротоглотки, такие как *Neisseria*, могут быть причиной aberrантных иммунологических реакций, обусловленных гиперпродукцией цитокинов, не исключая при этом возможности синтеза специфичных для *Neisseria* антител непосредственно в почке. В условиях персистирующего воспаления, в частности при хроническом пародонтите, у пациентов

с IgАН определяют повышение относительного количества бактерий типов *Proteobacteria* и *Actinobacteria*, и, наоборот, уменьшение численности таких микроорганизмов, как *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Spirochaetae*, *Synergistetes*, and *Saccharibacteria*, по сравнению с контрольной группой пациентов без поражения почек [66]. Влияние конкретных как вирусных, так и бактериальных возбудителей инфекции на развитие IgA нефропатии, несмотря на их частое обнаружение при этой патологии доказать не удалось, так как эти агенты идентифицируются и при других гломерулярных заболеваниях [67].

Принимая во внимание, что наиболее протяженным органом ЖКТ является кишечник, роль его микробиоты в патогенезе IgАН представляется наиболее значимой. Из 52, установленных к настоящему времени типов (отделов) бактерий в кишечнике здорового человека преобладают *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia* [68], из которых доминирующими являются облигатно-анаэробные *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. При этом наибольшей вариабельностью отличается тип *Firmicutes*, в котором наиболее распространенным признан род *Clostridium*. Другими представителями этого типа являются *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Staphylococcus* и др. Тип *Bacteroidetes* представлен, главным образом, родами *Bacteroides* и *Prevotella* [69]. Наряду с бактериями, но в значительно меньшем количестве, в кишечнике присутствуют вирусы, грибы и археи [70].

Данные современной литературы свидетельствуют о тесной взаимосвязи между кишечником и почками, которая нашла свое отражение в общепринятом в настоящее время термине «ось кишечник-почки». Генетические особенности хозяина и факторы внешнего воздействия, включающие пищевые и другие антигены, а также прием антибиотиков, оказывают непосредственное влияние на таксономический и функциональный состав кишечной микробиоты. С учетом ее сбалансированности и достаточно прочных симбиотических связей с иммунной системой хозяина, она способна подавлять неконтролируемую колонизацию как комменсальными, так и патогенными бактериями, которая наблюдается при патологических состояниях. У пациентов с почечными заболеваниями отмечают не только снижение разнообразия микрофлоры кишечника (как индивидуального, так и межвидового), но и уменьшение относительной численности комменсальных бактерий. Эта информация подтверждается результатами недавнего мета-анализа 25 публикаций, в котором был проведен сравнительный анализ микробиоты у 892 пациентов с поражением почек и 1400 здоровых людей [71]. Согласно полученным данным, у больных с ХБП изменения микробного состава происходят на уровне типов бактерий в виде уменьшения относительного числа *Firmicutes* и *Bacteroidetes* и увеличения *Proteobacteria*. В частности, снижается количество таких комменсальных бактерий, как *Roseburia*, *Fecalibacterium prausnitzii* (тип *Firmicutes*) и *Prevotella* (тип *Bacteroidetes*), с которыми связывают повышение скорости клубочковой фильтрации. Более распространенные при ХБП *Streptococcus*, *Klebsiella* и *Blautia* ассоциируют со снижением функции почек и с повышением уровня некоторых токсических метаболитов,

таких как окисленная форма триметиламин-N-оксида (ТМАО) и индоксилсульфат (IS) и п-крезилсульфат (pCS) [72]. С повышением сывороточных уровней уремических токсинов (IS и PCS), азота мочевины крови и креатинина коррелирует также относительный дефицит *Prevotella* и *Megamonas* (тип *Bacillota*) [73]. Stanford J. И соавт. подчеркивают, что пациенты с ХБП в сравнении с контрольной группой различаются не только соотношением составляющих микробиоту бактерий, но и их функциональным потенциалом. Последний в анализируемом исследовании предсказывался с помощью биоинформационной программы, которая показала, что при ХБП функциональные гены, отвечающие за метаболизм триметиламина с образованием ТМАО, были повышены, в то время как гены, регулирующие метаболизм холина, бетаина и L-карнитина - соединений, участвующих в важных биохимических и обменных процессах, были значительно снижены по сравнению с контролем. Последнее, по мнению авторов, могло приводить к избыточной продукции триметиламина [71].

Анализ микробиоты кишечника у пациентов с IgA нефропатией показал, что из 8 выделенных типов бактерий более 98 % приходилось на *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [74]. При сопоставимом общем уровне *Firmicutes* число метаболически активных вариантов при IgAN было выше, чем у здоровых людей, главным образом, за счет увеличения числа бактерий семейств *Streptococcaceae*, *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Eubacteriaceae*. В то же время у здоровых лиц обнаруживалось более высокое содержание бактерий родов *Clostridium* (семейство *Clostridiaceae*), *Enterococcus* (семейство *Enterococcaceae*) и *Lactobacillus* (семейство *Lactobacillaceae*). При IgA-нефропатии, как и при ХБП в целом, возрастало число *Proteobacteria*, которые, как известно, активно продуцируют липополисахариды (ЛПС), являющиеся структурным компонентом мембран большинства грамотрицательных бактерий. В свою очередь обогащение *Proteobacteria* связывают с воспалительными заболеваниями, включая ВЗК [75]. В отличие от *Firmicutes* и *Proteobacteria* уровень *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, наоборот, снижался [74]. Так при IgAN уменьшалось число *Bifidobacterium* (тип *Actinobacteria*) при возрастании количества *Sutterellaceae* и *Enterobacteriaceae* (тип *Proteobacteria*), которые вследствие избыточной продукции ЛПС способны подавлять экспрессию гена мРНК специфического молекулярного шаперона (*Cosmc*), необходимого для процесса гликозилирования IgA1. В результате активации toll-подобного рецептора 4 и метилирования *Cosmc*, концентрация последнего снижается, что может стать причиной усиленного образования слабо гликозилированного IgA1 [22]. При оценке причинно - следственных связей между микробиотой и IgAN из 211 микроорганизмов и 12 метаболитов, включенных в анализ методом менделевской рандомизации (основанного на законе Менделя – независимого выбора генов), были выявлены 8 бактерий и 1 метаболит, ассоциированные с риском возникновения нефропатии [58]. После применения корректирующего теста Bonferroni (с поправкой на множественные сравнения) эта связь была подтверждена только для бактерий класса *Actinobacteria*. Последующий корреляционный анализ позволил установить прямую зависимость выраженности альбуми-

нурии от количества этих бактерий при IgAN, которую не удалось выявить при других гломерулярных заболеваниях. Более того, выяснилось, что у пациентов с протеинурией более 1г/сут, отличавшихся худшим прогнозом в отношении почечной функции, процентное содержание *Actinobacteria* было значимо выше, чем у больных с суточной потерей белка, не превышавшей 1г. На основании этих данных авторы полагают, что увеличение числа *Actinobacteria* может рассматриваться в качестве одного из прогностических факторов неблагоприятного исхода заболевания.

Другим проявлением взаимосвязи микробиоты кишечника с IgAN явились результаты экспериментального исследования с введением смеси антибактериальных препаратов, включавших ванкомицин, метронидазол, неомицин и ампициллин, трансгенным мышам. У 4- недельных мышей такая терапия приводила к значительному истощению фекальной микробиоты по сравнению с контрольной группой. А применение этих антибиотиков у 12-недельных трансгенных мышей с развившейся IgAN значительно снижало уровень циркулирующих комплексов IgA1-IgG, независимо от концентрации IgA1, и препятствовало их отложению в мезангии почечных клубочков [76]. Кроме того, уменьшалось число клубочков, инфильтрированных CD11b-позитивными клетками (рецепторами адгезии нейтрофилов), что свидетельствовало о подавлении воспалительной активности. Эти данные были подтверждены в исследовании Di Leo V. и соавт., в котором применение рифаксимины в мышинных моделях IgAN с гуманизированным геном *a1KICD89Tg* снижало уровни комплексов IgA1-CD89 и IgG-IgA1 в сыворотке крови, отложение IgA1 в клубочках и инфильтрацию CD11b+ клетками, а также уменьшало протеинурию, в сравнении с контрольной группой, не получавшей антибиотик [77]. Более того, на фоне терапии рифаксимином наблюдалось значительное подавление экспрессии мРНК BAFF, pIgR и TNF- $\alpha$ . В другом эксперименте введение условно-патогенного гриба *Aspergillus fumigatus* 6-недельным трансгенным мышам (BAFF-Tg) с исходно низким уровнем сывороточного IgA уже через 8 дней приводило к увеличению продукции IgA в лимфоидных тканях пейеровых бляшек и мезентериальных лимфоузлов, а через 2 недели – к значительному повышению уровня сывороточного IgA с последующим отложением его в почечных клубочках. При этом была отмечена способность IgA, выделенных из почек, связываться с *Aspergillus fumigatus* [37]. В клиническом исследовании у больных IgAN по сравнению с группой здоровых людей в сыворотке крови были выявлены более высокие уровни APRIL и BAFF, последний из которых коррелировал с показателем суточной протеинурии и с повышенным содержанием пяти фекальных метаболитов. Известно, что один из них - производный фенола (4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенола р-трет-бутилфенола), продуцируемый *Bacteroides*, токсичен даже в малых концентрациях и повышает проницаемость слизистой оболочки кишечника [78]. Подобным повреждающим действием обладают и некоторые другие метаболиты микрофлоры, такие как индоксилсульфат, п-крезилсульфат, индол-3-уксусная кислота, N-оксид триметиламина (ТМАО) и фенилацетилглутамин [79]. Таким образом избыточ-



ный синтез отдельных метаболитов в условиях развившегося дисбиоза способен повреждать барьерную функцию кишечника вследствие повышения проницаемости слизистой и вызывать активацию иммунной системы. Подтверждением гиперактивности слизистой оболочки кишечника при IgAN является и увеличение числа циркулирующих регуляторных В-клеток (сcr9 - интегрин b7), В-клеток памяти, продуцирующих IgA, а также числа общих и кишечных плазмобластов по сравнению с пациентами с другими вариантами гломерулонефрита и контрольной группой здоровых людей [80]. В свою очередь Zhong Z. и соавт. была установлена связь между выраженностью клинической симптоматики IgA нефропатии и дисбиозом кишечника: уровень гематурии и протеинурии прямо коррелировал с увеличением количества *Escherichia-Shigella* или со снижением числа *Bifidobacterium* [81]. Более тяжелое течение заболевания также наблюдали при повышении относительной численности *Akkermansia muciniphila*, которую ассоциировали с избыточным образованием галактозо-дефицитного IgA1. В эксперименте колонизация *Akkermansia muciniphila* у мышей приводила к развитию IgA нефропатии [82]. Возможность модуляции микробиоты влиять на течение заболевания продемонстрировали G.Lauriero и соавт, которые гуманизированным мышам с IgAN, получавшим антибиотики, трансплантировали фекальную микробиоту от здоровых людей, от больных IgAN без прогрессирующего течения и с прогрессированием болезни. Согласно результатам исследования, микробиота от здоровых людей непосредственно после введения вызывала снижение альбуминурии, сопровождавшееся повышением экспрессии CD89 на клеточной поверхности нейтрофилов CD11b+. В то же время микробиота от пациентов с прогрессирующим течением болезни индуцировала повышение уровней Gd-IgA1 и сывороточного BAFF, и, наоборот, снижение экспрессии CD89 на поверхности CD11b+ в результате отложения растворимых CD89 и IgA1 в мезангии почечных клубочков. Уровень BAFF был достоверно выше в случаях трансплантации микробиоты

от больных IgAN, независимо от степени прогрессирования заболевания, в сравнении с концентрацией BAFF у мышей, получавших микробиоту от здоровых людей. При этом величина BAFF обратно коррелировала с CD89 на поверхности клеток CD11b+ и позитивно – с экспрессией хемоакцептера нейтрофилов в почках [57].

В клинической практике трансплантацию фекальной микробиоты применяют при рецидивирующей кишечной инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, эффективность которой оказалась даже выше, чем при лечении ванкомицином [83,84]. В литературе описаны единичные случаи успешной трансплантации фекальной микробиоты при IgAN, первые из которых были выполнены в Китае у 2 пациентов с резистентной IgAN. Фекальную микробиоту в течение 6-7 месяцев вводили через эндоскопический транс-энтеральный зонд с последующим 6-месячным наблюдением. У обоих па-

Т а б л и ц а 1

Основные КЖК и их функции

Наименование	Число атомов углерода	Производные (соли и сложные эфиры)	Бактерии кишечника, продуцирующие КЖК	Основные функции
Уксусная кислота	C2	ацетаты	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridium difficile</i>	Энергетическое обеспечение тканей и органов. Липогенез. Активация местного иммунитета. Регуляция моторики кишечника
Пропионовая кислота	C3	пропионаты	<i>Veillonella</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Anaerovibrio</i>	Энергетическое обеспечение. Глюконеогенез. Липидный обмен. Подавление иммунных реакций. Антибактериальный эффект. Блокировка адгезии патогенов к эпителию. Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия. Регуляция моторики кишечника.
Масляная кислота	C4	бутираты	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Acidaminococcus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Butyrivibrio</i> (polar flagella), <i>Gemmiger</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Megasphaera</i>	Энергетическое обеспечение колоноцитов. Липогенез. Регуляция проницаемости кишечного барьера. Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия. Регуляция моторики кишечника
Изомасляная кислота *	iC4	изобутираты	<i>Clostridium difficile</i> , <i>Megasphaera</i>	Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия. Регуляция моторики кишечника
Валериановая кислота	C5	валераты	<i>Clostridium difficile</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Propionibacterium</i> .	Регуляция моторики среднего и дистального отделов толстой кишки.
Изовалериановая кислота *	iC5	изовалераты	<i>Clostridium difficile</i> , <i>Megasphaera</i>	Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия.
Капроновая кислота	C6	гексанаты	<i>Megasphaera</i>	Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия. Активация местного иммунитета.
Изокапроновая кислота*	iC6	изогексанаты	<i>Clostridium difficile</i> , <i>Megasphaera</i>	Самостоятельное действие не установлено**

\*Изомер соответствующей КЖК с разветвленной углеродной цепью;

\*\* Изокапроновая кислота – метаболит 20 alpha-hydroxycholesterol, являющегося промежуточным продуктом распада холестерина

циенток было отмечено почти 2-кратное снижение суточной протеинурии и повышение сывороточного альбумина при сохранной почечной функции. На фоне и после терапии в обоих случаях наблюдалось снижение бактерий типа *Proteobacteria* и увеличение числа рода *Prevotella*. Серьезных побочных эффектов не отмечалось [85]. В целом этот метод лечения считается безопасным, несмотря на сообщения о немногочисленных осложнениях, и продолжает изучаться и при других заболеваниях [86].

#### **Короткоцепочечные жирные кислоты**

Как уже отмечалось выше, микробиота кишечника имеет важное значение для регуляции функции как самого органа, так и организма в целом. В этом аспекте особого внимания заслуживают исследования, направленные на изучение роли важных составляющих метаболома кишечника – короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), которые синтезируются комменсальными бактериями в результате ферментации неперевариваемых углеводов (клетчатка, резистентный крахмал и олигосахариды) [87, 88]. К КЖК относят карбоновые кислоты, содержащие не более 6 атомов углерода.

Физиологическое действие КЖК многообразно (табл. 1.) Оно связано с энергетическим обеспечением клеток разных органов, а также с защитой эпителия кишечника от повреждающего действия различных агентов, таких как патогенные микробы, активные формы кислорода, иммуномодулирующие простагландины [88, 89]. КЖК участвуют в обменных процессах [90] и в реакциях, связанных с ингибированием роста атипичных клеток при различных онкологических заболеваниях [91, 92]. В соответствии с их значимостью выделяют 3 основные группы КЖК: уксусная кислота (ацетат), пропионовая кислота (пропионат) и масляная кислота (бутират), на долю которых приходится 95% от всех КЖК [93]. Уксусная кислота вырабатывается широким спектром бактерий, основными из которых являются рода *Bifidobacterium* (тип *Actinobacteria*), *Bacteroides* (тип *Bacteroidetes*) и *Lactobacillus* (тип *Firmicutes*). Ацетат служит основным субстратом для образования липидов и энергетическим источником для клеток тканей и органов. Пропионовая кислота является продуктом метаболизма углеводов, в котором преимущественно участвуют бактерии рода *Bacteroides* и *Veillonella* (тип *Firmicutes*). Пропионат влияет на процессы глюконеогенеза, регуляцию липидного обмена и иммунные реакции, снижая продукцию провоспалительных цитокинов. Его дефицит может приводить к метаболическим нарушениям с повышением риска развития сахарного диабета, ожирения и ВЗК [94]. Масляная кислота образуется в результате ферментации растительных волокон бактериями типа *Firmicutes* (*Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia*) и др. (таблица 1.) Она служит основным энергетическим источником для клеток кишечника, а также регулирует проницаемость его барьерного слоя. В эксперименте на мышах, находящихся в состоянии энергетического дефицита со сниженной активностью ферментов, катализирующих ключевые этапы промежуточного метаболизма (в т.ч. цикл трикарбоновых кислот), и не восприимчивых к бактериальным агентам, вводили бутират. Добавление бутирата устраняло дефицит митохондриального дыхания в колоноцитах и препятствовало их аутофа-

гии [95]. Кроме того, было установлено, что масляная кислота, воздействуя на регуляцию клеточного цикла, предотвращает пролиферацию атипичных клеток и тем самым снижает вероятность возникновения онкологических заболеваний, в частности колоректального рака [91]. Наряду со снижением масляной кислоты при некоторых паранеопластических процессах наблюдаются также дефицит уксусной, пропионовой и изовалериановой кислот [92]. Уменьшение уровня бутирата, также как и пропионата, связывают и с развитием ВЗК, поскольку КЖК через регуляцию NO-синтазы влияют на продукцию оксида азота (NO) с его вазодилатирующим, противовоспалительным и антипролиферативными эффектами [96]. Наряду с воздействием на процессы глюконеогенеза, липидный обмен и иммунные реакции [89, 95], КЖК обладают антимикробной активностью широкого спектра действия, обусловленной их способностью препятствовать инвазии бактерий внутрь клеток кишечного эпителия, причем они относительно инертны к бактериям-хозяевам, но активны в отношении других микроорганизмов. Установлено, что бутират и пропионат уменьшали проникновение *S. aureus* в эпителиальные клетки молочной железы крупного рогатого скота и повышали экспрессию мРНК трахеального антимикробного пептида [97], а обработка бутиратом *in vitro* предохраняла клетки Caco-2, моделирующие кишечные эпителиоциты, от инвазии *Campylobacter jejuni* [98]. В эксперименте на цыплятах, инфицированных *Salmonella Enteritidis*, введение бутирата натрия достоверно снижало колонизацию бактерий и смягчало симптоматику заболевания, причем его эффективность оказалась сопоставимой с антибактериальным действием препарата из группы фторхинолонов – энрофлоксацина [99]. Снижая уровень pH внутрикишечной среды, КЖК способствует подавлению патогенных микроорганизмов и, наоборот, росту комменсальной флоры [100]. С другой стороны, снижение численности комменсальной флоры в условиях дисбиоза кишечника приводит к дефициту КЖК [3].

В исследовании Chai L и соавт. у пациентов с IgAN в сравнении с контрольной группой наблюдалось не только снижение разнообразия кишечной флоры, но и относительной численности бактерий, ответственных за синтез КЖК. Причем важнейшие из них, такие как *s.Clostridia*, *o.Clostridiales* и *g.Eubacterium coprostanoligenes* положительно коррелировали с уровнем уксусной кислоты; *g. Alistipes* - с уровнем масляной кислоты; а *g. Lachnospiraceae*, NK4A136 группа и *f. Ruminococcaceae* – с изобутировой кислотой [101]. Значимое снижение показателей КЖК у пациентов с IgAN наблюдали и другие авторы [102, 103].

Полагают, что КЖК являются медиаторами взаимодействия кишечной микробиоты и почек, которое осуществляется посредством связи этих метаболитов со специфическим рецептором мембранного белка G43 (GPR43) и ингибирования фермента гистондеацетилазы (HDAC) [104, 105]. GPR43 активируется, главным образом, уксусной и пропионовой кислотами и распознается энтероэндокринными L-клетками. В жировой ткани GPR43 участвует в регуляции липидного гомеостаза и выработки инсулина, а экспрессируясь в иммунных клетках, опосредует противовоспалительный эффект, увеличивая количество Treg-клеток и IL-10 [90, 106].



В эксперименте *in vitro* введение ацетата и бутирата, также как и агониста GPR43, подавляло пролиферацию мезангиальных клеток, индуцированных глюкозой и ЛПС. При этом наблюдалось снижение экспрессии молекул адгезии-1 (ICAM-1) и уровня одного из провоспалительных цитокинов - моноцитарного хемотаксического протеина (MCP-1). Кроме того, КЖК влияли на оксидативный стресс, препятствуя выработке активных форм кислорода и малонового диальдегида и повышая при этом уровень антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы [93, 107].

Влияние метаболитов как факторов риска развития IgАН было оценено в недавнем исследовании из Китая, о котором уже говорилось выше [58]. На основании анализа методом взвешивания обратной дисперсии (Inverse variance weighting – IVW) из 12 включенных в исследование метаболитов только  $\beta$ -гидроксимасляная кислота была связана со снижением риска развития IgАН, однако, после корректировки с использованием теста Bonferroni эти результаты не получили подтверждения. Вместе с тем, и в более ранних публикациях было замечено, что  $\beta$ -гидроксимасляная кислота при заболеваниях почек участвует в модуляции иммунитета путем снижения экспрессии каспазы-1 и провоспалительных цитокинов, а также выступает в качестве ингибитора окислительного стресса, подавляя воспалительные реакции и клеточный апоптоз [108]. Точно также в эксперименте введение  $\beta$ -гидроксимасляной кислоты мышам с ишемически-реперфузионным повреждением почек препятствовало апоптозу и улучшало состояние почек [109]. Помимо этого, было выявлено, что  $\beta$ -гидроксимасляная кислота путем активации рецептора мембранного белка G109A (GPR109A) апикальной поверхности эпителиоцитов, способна регулировать экспрессию белка плотного контакта клеток кишечного эпителия, снижая проницаемость слизистой [91]. В эксперименте стимуляция  $\beta$ -гидроксibuтиратом или бутиратом GPR109A существенно подавляла секрецию воспалительных цитокинов в периферических макрофагах путем ингибирования сигнальных путей NF- $\kappa$ B, индуцируемых липополисахаридами [110]. При сравнении состава кишечной флоры у мышей GPR109A– и GPR109A+ оказалось, что в фекалиях нокаутированных особей была выше доля Firmicutes, Proteobacteria, and Verrucomicrobi [111]. Принимая во внимание, что к Proteobacteria относятся кишечная палочка и сальмонелла, авторы полагают, что GPR109A ограничивает колонизацию патогенных бактерий и тем самым препятствуют развитию воспаления кишечника. Это предположение подтверждено и в другом исследовании на моделях мышей GPR109A– и GPR109A+, инфицированных энтеротоксигенной кишечной палочкой (ETEC). Оказалось, что мыши GPR109A– по сравнению с группой GPR109A+ были более подвержены инфекции ETEC, проявлявшейся активной воспалительной реакцией с повреждением слизистой кишечника. При этом уровни IgA у мышей GPR109A– существенно не изменились, в то время как в группе сравнения секреция IgA в кишечнике после заражения ETEC значительно повысилась. Добавление бутирата предотвращало развитие болезни у мышей GPR109A+ и еще больше повышало уровень sIgA. У нокаутированных мышей введение бутирата не влияло на течение инфекции и

количество секретируемого IgA [111].

Как свидетельствуют данные литературы, дефицит КЖК при IgАН ассоциируют с более тяжелым течением заболевания. Например, снижение уровня масляной кислоты отрицательно коррелировало с азотом мочевины и мочевиной, а уменьшение капроновой кислоты - с показателем суточной протеинурии [101]. В недавних исследованиях другой группы авторов была установлена обратная связь между уровнем бутирата и функцией почек ( $P < 0,05$ ) [112]. В эксперименте у крыс с повреждением функции почек, которым была пересажена фекальная микробиота от пациентов с хронической болезнью почек, наблюдалось ускоренное прогрессирование заболевания за счет повышенной продукции токсичного N-оксида триметиламина, которая устранялась введением бутирата. Снижение концентраций ацетата, бутирата и пропионовой кислоты в сыворотке крови коррелировало с прогрессированием почечной патологии и в других наблюдениях [58].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интенсивные исследования двух последних десятилетий все более подтверждают гипотезу о существовании патогенетической оси между ЖКТ и почками, определяющей развитие и характер течения IgАН. Риск возникновения заболевания повышен у лиц с генетической предрасположенностью, у которых под действием антигенов разной природы продуцируется IgA1 с дефицитом галактозы. Установлена важная роль микробиоты и ее метаболитов в формировании иммунного ответа. Также показано, что дисбиоз ЖКТ может оказаться триггером развития и прогрессирования IgАН. Актуальным направлением исследований представляется определение состава микробиоты, относительной численности отдельных типов бактерий, а также уровня КЖК, которые могли бы стать неинвазивными биомаркерами активности заболевания. Для более полного понимания механизмов взаимодействия отдельных звеньев сложного этиопатогенеза IgАН требуются дальнейшие крупномасштабные исследования, которые позволят разработать стратегически новые подходы к лечению.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lai K.N., Tang S.C.W., Schena F.P., Novak J., Tomino Y., Fogo A.B., Glasscock R.J.. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 11(2): 16001. doi: 10.1038/nrdp.2016.1. DOI: 10.1038/nrdp.2016.1.
2. Woo K. T., Glasscock R. J. and Lai K.N. IgA Nephropathy: Discovery of a Distinct Glomerular Disorder. "RECENT ADVANCES IN IGA NEPHROPATHY" ed by Kar Neng Lai. Published by World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. 2009; Chapter 1, 1-7.
3. Han L., Fang X., He Y., Ruan X.Z. IgA Nephropathy, the Gut Microbiota, and Gut–Kidney Crosstalk. *Kidney International Reports*. 2016;189–196. DOI: 10.1016/j.ekir.2016.08.002.
4. Berthoux F.C., Mohey H., Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy. *Semin Nephrol*. 2008; 28: 4–9. DOI:10.1016/j.seminephrol.2007.10.001.
5. Uffing A., Perez-Saez M.J., Jouve T., Bugnazet M., Malvezzi P., Muhsin S.A., et al. Recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation in adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16(8): 1247–55. DOI: 10.2215/CJN.00910121.
6. Ponticelli C., Glasscock R.J. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(12): 2363–72. DOI: 10.2215/CJN.06720810

7. Novak J., Julian B.A., Tomana M., Mestecky J. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the of IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008; 28: 78-87. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2007.10.009.
8. Monteiro R.C., Van De Winkel J.G. IgA Fc receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 2003;21: 177-204. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141011.
9. Suzuki H., Kiryluk K., Novak J., Moldoveanu Z., Herr A.B., Renfrow M.B., et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(10): 1795-1803. DOI:10.1681/ASN.2011050464.
10. Gesualdo L., Di Leo V., Coppo R. The mucosal immune system and IgA nephropathy. *Semin Immunopathol.* 2021;43(5):657-668. DOI: 10.1007/s00281-021-00871-y.
11. Rollino C., Vischini G., Coppo R. IgA nephropathy and infections. *J Nephrol.* 2016; 29(4): 463-468. DOI: 10.1007/s40620-016-0265-x 128.
12. Zhu Y., He H., Sun W., Wu J., Xiao Y., Peng Y., et al. IgA nephropathy: gut microbiome regulates the production of hypoglycosylated IgA1 via the TLR4 signaling pathway. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2024; 39(10): 1624-1641. DOI:10.1093/ndt/gfae052.
13. Fitzgerald K.A., Kagan J.C. Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell.* 2020; 180: 1044-66. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.041.
14. Cerutti A. The regulation of IgA class switching. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(6):421-434. DOI: 10.1038/nri2322.
15. Chen K., Magri G., Grasset E.K., Cerutti A. Rethinking mucosal antibody responses: IgM, IgG and IgD join IgA. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(7): 427-441. DOI: 10.1038/s41577-019-0261-1.
16. Du Y., Cheng T., Liu C., Zhu T., Guo C., Li S. et al. IgA Nephropathy: Current Understanding and Perspectives on Pathogenesis and Targeted Treatment. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13(2): 303. DOI: 10.3390/diagnostics13020303.
17. Kiryluk K., Novak J. The genetics and immunobiology of IgA nephropathy. *J Clin Invest.* 2014; 124(6): 2325-2332. DOI: 10.1172/JCI74475.
18. Kaetzel C.S., Mestecky J., Johansen F.E. Two Cells, One Antibody: The Discovery of the Cellular Origins and Transport of Secretory IgA. *J. Immunol.* 2017; 198: 1765-1767. DOI: 10.4049/jimmunol.1700025.
19. Tuma P., Hubbard A.L. Transcytosis: crossing cellular barriers. *Physiol Rev.* 2003; 83: 871-932. DOI: 10.1152/physrev.00001.2003.
20. Gharavi A.G., Moldoveanu Z., Wyatt R.J., Barker C.V., Woodford S.Y., Lifton R.P., et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(5): 1008-14. DOI: 10.1681/ASN.2007091052.
21. Wang Y.N., Zhou X.J., Chen P., Yu G.Z., Zhang X., Hou P., et al. Interaction between GALNT12 and C1GALT1 Associates with Galactose-Deficient IgA1 and IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2021. 32(3): 545- 552. DOI:10.1681/ASN.2020060823.
22. Qin W., Zhong X., Fan J.M., Zhang Y. J., Liu X.R., Ma X.Y. External suppression causes the low expression of the Cosmc gene in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(5): 1608-1614. DOI:10.1093/ndt/gfm781.
23. Suzuki H., Moldoveanu Z., Hall S., Brown R., Vu H.L., Novak L., et al. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *J Clin Invest.* 2008; 118(2): 629-639. doi: 10.1172/JCI31893.
24. Novak J., Vu H.L., Novak L., Julian B.A., Mestecky J., Tomana M. Interactions of human mesangial cells with IgA and IgA-containing immune complexes. *Kidney Int.* 2002; 62(2):465-475. DOI: 10.1046/j.1523- 1755.2002.00477.x.
25. Phillips J.O., Komiyama K., Epps J.M., Russell M.W., Mestecky J. Role of hepatocytes in the uptake of IgA and IgA-containing immune complexes in mice. *Mol Immunol.* 1988. 25(9): 873-879. DOI: 10.1016/0161-5890(88)90124-1.
26. Tomana M., Novak J., Julian B.A., Matousovic K., Konecny K., Mestecky J. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest.* 1999; 104(1): 73-81. DOI: 10.1172/JCI5535.
27. Novak J., Tomana M., Matousovic K., Brown R., Hall S., Novak L., et al. IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. *Kidney Int.* 2005; 67, 504-513. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.67107.x.
28. Suzuki H., Fan R., Zhang Z., Brown R., Hall S., Julian B.A., et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 1668-1677. DOI: 10.1172/JCI38468.
29. Rizk D.V., Saha M.K., Hall S., Novak L., Brown R., Huanget Z.-Q., et al. Glomerular Immunodeposits of Patients with IgA Nephropathy Are Enriched for IgG Autoantibodies Specific for Galactose-Deficient IgA1. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30(10): 2017-2026. DOI: 10.1681/ASN.2018111156.
30. Moura I.C., Arcos-Fajardo M., Gdoura A., Leroy V., Sadaka C., Mahlaoui N., et al. Engagement of transferrin receptor by polymeric IgA1: evidence for a positive feedback loop involving increased receptor expression and mesangial cell proliferation in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(9):2667-2676. DOI:10.1681/ASN.2004111006.
31. Boyd J.K., Cheung C.K., Molyneux K., Feehally J., Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2012; 81(9): 833-843. DOI: 10.1038/ki.2011.501.
32. Bene M.C., Faure G.C. Composition of mesangial deposits in IgA nephropathy: complement factors. *Nephron.* 1987; 46(2): 219. DOI: 10.1159/000184350
33. Wyatt R.J., Kanayama Y., Julian B.A., Negoro N., Sugimoto S., Hudson E.C. et al. Complement activation in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1987; 31(4): 1019-1023. DOI:10.1038/ki.1987.10187.
34. Luvizotto M.J., Menezes-Silva L., Woronik V., Monteiro R.C., Câmara N.O.S. Gut-kidney axis in IgA nephropathy: Role on mesangial cell metabolism and inflammation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 2022;10:993716. DOI: 10.3389/fcell.2022.993716.
35. Goto T., Bandoh N., Yoshizaki T., Nozawa H., Takahara M., Ueda S., et al. Increase in B-cell activation factor (BAFF) and IFN-gamma productions by tonsillar mononuclear cells stimulated with deoxycytidyl-deoxyguanosine oligodeoxynucleotides (CpG-ODN) in patients with IgA nephropathy. *Clin Immunol.* 2008. 126(3): 260-269. DOI: 10.1016/j.clim.2007.11.003.
36. Takahara M., Kumai T., Komabayashi Y., Kumai T., Katada A., Hayashi T. et al. Aberrant expression of APRIL (a proliferation-inducing ligand) in tonsils from IgA nephropathy patients. *J Immunol Allergy Otolaryngol.* 2013. 31(2): 57-58, Toll-like receptor 9 affects severity of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(12): 2384-2395. DOI: 10.1681/ASN.2007121311.
37. McCarthy D.D., Kujawa J., Wilson C., Papandile A., Poreci U., Porfilio E.A. et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest.* 2011;121(10):3991-4002. DOI: 10.1172/JCI45563
38. Zhai Y.L., Zhu L., Shi S.F., Liu L.J., Lv J.C., Zhang H.. Increased APRIL Expression Induces IgA1 Aberrant Glycosylation in IgA Nephropathy. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(11):e3099. DOI: 10.1097/MD.0000000000003099.
39. He J.W., Zhou X.J., Hou P., Wang Y.N., Gan T., Li Y., et al. Potential Roles of Oral Microbiota in the Pathogenesis of Immunoglobulin A Nephropathy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:652837. DOI: 10.3389/fcimb.2021.652837.
40. Currie E.G., Coburn B., Porfilio E.A., Lam P., Rojas O.L., Novak J., et al. Immunoglobulin A nephropathy is characterized by anticomensal humoral immune responses. *JCI Insight.* 2022; 7(5): e141289. DOI: 10.1172/jci.insight.141289.
41. Nyangale E.P., Mottram D.S., Gibson G.R. Gut microbial activity, implications for health and disease: the potential role of metabolite analysis. *J Proteome Res.* 2012; 11: 5573. DOI: 10.1021/pr300637d.
42. Monteiro R.C., Rafeh D. and Gleeson P.J. Is There a Role for Gut Microbiome Dysbiosis in IgA Nephropathy? *Microorganisms.* 2022; Mar 22; 10(4): 683. DOI: 10.3390/microorganisms10040683
43. Linné T., Berg U., Bohman S.O., Sigström L. Course and long-term outcome of idiopathic IgA nephropathy in children. *Pediatric Nephrology;* 1991; 5: 383-386. doi.org/10.1007/BF01453658
44. Bene M.C., de Ligny B.H., Kessler M., Foliguet B., Faure G.C. Tonsils in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol.* 1993; 104: 153-61. doi: 10.1159/000422408].
45. Meng H., Ohtake H., Ishida A., Ohta N., Kakehata S., Yamakawa M. IgA Production and Tonsillar Focal Infection in IgA Nephropathy. *J Clin Exp Hematop.* 2012; 52(3): 161-70. DOI: 10.3960/jslr.52.161.
46. Tokuda, M. Shimizu, J. Sugiyama, N. Direct evidence of the production of IgA by tonsillar lymphocytes and the binding of IgA to the glomerular mesangium of IgA nephropathy patients. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1996; 523: 182-184.
47. Yamabe H., Sugawara T., Nakamura M., Shimada M. Involvement of tonsils in IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004; 555: 54-57. DOI: 10.1080/03655230410003404.
48. Li Y., Wan Q., Lan Z., Xia M., Liu H., Chen G., et al. Efficacy and



- indications of tonsillectomy in patients with IgA nephropathy: a retrospective study. *Taylor & Francis PeerJ Life and Environment*. 2022;10(1):e14481. DOI:10.7717/peerj.14481.
49. Maeda I., Hayashi T., Sato K.K., Shibata M.O., Hamada M., Kishida M., et al. Tonsillectomy has beneficial effects on remission and progression of IgA nephropathy independent of steroid therapy. 2012 Jul;27(7):2806-13. DOI:10.1093/ndt/gfs053.
50. Xie Y., Nishi S., Ueno M., Imai N., Sakatsume M., Narita I., et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2003; 63(5):1861–1867 DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00935.x.
51. Komatsu H., Fujimoto S., Hara S., Sato Y., Yamada K., Kitamura K.. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1301–1307. DOI:10.2215/CJN.00310108.
52. Vergano L., Loiacono E., Albera R., Coppo R., Camilla R., Peruzzi L. et al. Can tonsillectomy modify the innate and adaptive immunity pathways involved in IgA nephropathy? *J Nephrol*. 2015;28(1):51–58]. DOI:10.1007/s40620-014-0086-8.
53. Rehnberg J., Symreng A., Ludvigsson J. F., Emilsson L. Inflammatory Bowel Disease Is More Common in Patients with IgA Nephropathy and Predicts Progression of ESKD: A Swedish Population-Based Cohort Study. *JASN*. 2021; 32(2): 411-423. DOI: 10.1681/ASN.2020060848.
54. Kiryluk K., Li Y., Scolari F., Sanna-Cherchi S., Choi M., Verbitsky M. et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat. Genet*. 2014; 46: 1187–1196. DOI:10.1038/ng.3118.
55. Xiao M., Ran Y., Shao J., Lei Z., Chen Y. and Li Y. Causal association between inflammatory bowel disease and IgA nephropathy: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Front. Genet*. 2022; 13: 1002928. DOI: 10.3389/fgene.2022.1002928..
56. Davin J.C., Forget P., Mahieu P.R. Increased intestinal permeability to (51 Cr) EDTA is correlated with IgA immune complex plasma levels in children with IgA-associated nephropathies. *Acta Paediatr. Scand*. 1988; 77: 118–124. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1988.tb10609.x
57. Lauriero G., Abbad L., Vacca M., Celano G., Chemouny J.M., Calasso M., et al. Fecal Microbiota Transplantation Modulates Renal Phenotype in the Humanized Mouse Model of IgA Nephropathy. *Front Immunol*. 2021; 12: 694787. DOI: 10.3389/fimmu.2021.694787.
58. Wang F., Li N., Ni S., Min Y., Wei K., Sun H., et al. The Effects of Specific Gut Microbiota and Metabolites on IgA Nephropathy–Based on Mendelian Randomization and Clinical Validation. *Nutrients*. 2023;15(10):2407. DOI: 10.3390/nu15102407.
59. Brestoff J.R., Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol*. 2013; 14(7): 676-84. DOI: 10.1038/ni.2640.
60. Khosravi A., Mazmanian S.K. Disruption of the gut microbiome as a risk factor for microbial infections. *Curr. Opin. Microbiol*. 2013; 16: 221–227. DOI: 10.1016/j.mib.2013.03.009
61. Zoetendal E.G., Rajilic-Stojanovic M. and de Vos W. M. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*. 2008; 57: 1605-1615, doi:10.1136/gut.2007.133603.
62. Kuczynski J., Stombaugh J., Walters W.A., González A., Caporaso J.G.; Knight R. Using QIIME to analyze 16S rRNA gene sequences from microbial communities. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2011; Chapter 10:10.7.1-10.7.20. DOI: 10.1002/0471250953.bi1007s36.
63. Lepage P., Seksik Ph., Sutren M., de la Cochetière M-F, Jian R., Marteau Ph., Doré J. Biodiversity of the mucosa associated microbiota is stable along the distal digestive tract in healthy individuals and patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11: 473–80. DOI: 10.1097/01.mib.0000159662.62651.06.
64. Doré J., Corthier G. Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2010; 34 (4), Supplement 1:7-16. DOI: 10.1016/S0399-8320(10)70002-6.
65. Park J.I., Kim T.Y., Oh B., Cho H. Comparative analysis of the tonsillar microbiota in IgA nephropathy and other glomerular diseases. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 16206. DOI: 10.1038/s41598-020-73035-x.
66. Cao Y., Qiao M., Tian Z., Yu Y., Xu B., Lao W., et al. Comparative Analyses of Subgingival Microbiome in Chronic Periodontitis Patients with and Without IgA Nephropathy by High Throughput 16S rRNA Sequencing. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 47(2): 774-783. DOI: 10.1159/000490029.
67. He J.W., Zhou X.J., Lv J.C., Zhang H. Perspectives on how mucosal immune responses, infections and gut microbiome shape IgA nephropathy and future therapies. *Theranostics*. 2020;10(25):11462–11478. DOI: 10.7150/thno.49778.
68. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R., et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473: 174–180. DOI: 10.1038/nature09944.
69. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M. Franceschi F., Miggiano G.A. D., Gasbarrini A., et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019; 7:14. DOI:10.3390/microorganisms7010014.
70. Auchtung T., Fofanova Y., Stewart J., Nash A.K., Wong M.C., Gesell J.R. et al. Investigating colonization of the healthy adult gastrointestinal tract by fungi. *mSphere*. 2018; 3(2): e00092-18. DOI: 10.1128/mSphere.00092-18.
71. Stanford J., Charlton K., Stefoska-Needham A., Ibrahim R., Lambert K. The gut microbiota profile of adults with kidney disease and kidney stones: a systematic review of the literature. *BMC Nephrol*. 2020; 21: 215. DOI:10.1186/s12882-020-01805-w.
72. Jiang S., Xie S., Lv D., Zhang Y., Deng J., Zeng L., et al. A reduction in the butyrate producing species *Roseburia* spp. and *Faecalibacterium prausnitzii* is associated with chronic kidney disease progression. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2016; 109:1389–96. DOI: 10.1007/s10482-016-0737-y.
73. Li Y., Su X., Zhang L., Liu Y., Shi M., Lv C., et al. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with CKD5 and correlated with clinical indices of the disease: a case-controlled study. *J Transl Med*. 2019; 17: 228. DOI:10.1186/s12967-019-1969-1.
74. De Angelis M., Montemurno E., Piccolo M. et al. Microbiota and metabolome associated with immunoglobulin A nephropathy (IgAN). *PLoS One*. 2014. 9(6): e99006. DOI: 10.1371/journal.pone.0099006.
75. Shin N.R., Whon T.W., Bae J.W. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol*. 2015; 33: 496–503. DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011.
76. Chemouny J.M., Gleeson P.J., Abbad L., Lauriero G., Boedec E., Le Roux K. et al. Modulation of the microbiota by oral antibiotics treats immunoglobulin A nephropathy in humanized mice. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34(7): 1135-1144. DOI: 10.1093/ndt/gfy323.
77. Di Leo V., Gleeson P.J., Sallustio F., Bounaix C., Da Silva J., Loreto G., et al. Rifaximin as a Potential Treatment for IgA Nephropathy in a Humanized Mice Model. *J. Pers. Med*. 2021; 11: 309. https://doi.org/10.3390/jpm11040309.
78. Pedersen G., Brynskov J., Saermark T. Phenol toxicity and conjugation in human colonic epithelial cells. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37: 74–79. DOI: 10.1080/003655202753387392.
79. Chen Y.-Y., Chen D.-Q., Chen L., Liu J.-R., Vaziri N.D., Guo Y., et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. *J. Transl. Med*. 2019; 17:5. https://doi.org/10.1186/s12967-018-1756-4. DOI: 10.1159/000187211.
80. Sallustio F., Curci C., Chaoul N., Fonto G., Lauriero G., Picerno A., et al. High levels of gut-homing immunoglobulin A+ B lymphocytes support the pathogenic role of intestinal mucosal hyperresponsiveness in immunoglobulin A nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2021; 36(3): 452-464. DOI: 10.1093/ndt/gfaa264.
81. Zhong Z., Tan J., Tan L., Tang Y., Qiu Z.C., Pei G.Q., et al. Modifications of gut microbiota are associated with the severity of IgA nephropathy in the Chinese population. *Int Immunopharmacol*. 2020; 89: 107085. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107085.
82. Gleeson P., Benech N., Chemouny J., Metallinou E., Berthelot L., da Silva J., et al. The gut microbiota posttranslationally modifies IgA1 in autoimmune glomerulonephritis. *Sci. Transl. Med. American Association for the Advancement of Science*. 2024; 16(740): eadl6149. DOI: 10.1126/scitranslmed.adl6149.
83. Van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M., Fuentes S., Zoetendal E.G., de Vos W. M., et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent clostridium difficile. *N Engl J Med*. 2013. 368(407): 415. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037
84. Gulati A., Nicholson M., Khoruts A., Lehtola L., Nurmi H., Ristikankare M. et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2012; 142(3):490-6. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.037.
85. Zhao J., Bai M., Yang X., Wang Y., Li R. and Sun S. Alleviation of refractory IgA nephropathy by intensive fecal microbiota transplantation: the first case reports. *RENAL FAILURE*. 2021; 43 (1): 928–933.



DOI: 10.1080/0886022X.2021.1936038.

86. Gulati A.S., Nicholson M. R., Khoruts A., Kahn S.A. Fecal microbiota transplantation across the lifespan balancing efficacy safety and innovation official journal of the American College of gastroenterology ACG. *Am J Gastroenterol.* 2023; 118(3):435-439. DOI:10.14309/ajg.0000000000002167].
87. Fusco W., Lorenzo M.B., Cintoni M., Porcari S., Rinninella E., Kaitas F., et al. Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients.* 2023; 15(9): 2211. DOI:10.3390/nu15092211.
88. Shin Y., Han S., Kwon J., Ju S., Choi T.G., Kang, I., et al. Roles of Short-Chain Fatty Acids in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* 2023;15: 4466. DOI:10.3390/nu15204466.
89. Corrêa-Oliveira R., Fachi J.L., Vieira A., Sato F.T., Vinolo M.A. Regulation of immune cell function by Short-Chain Fatty Acids. *Clinical & Translational Immunology.* 2016; 5(4): e73. DOI:10.1038/cti.2016.17.
90. Kasubuchi M., Hasegawa S., Hiramatsu T., Ichimura A., Kimura I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients.* 2015; 7: 2839–2849. DOI:10.3390/nu7042839.
91. Thangaraju M., Cresci G.A., Liu K., Ananth S., Gnanaprakasam J.P., Browning D.D., Mellinger J.D.; et al. GPR109A Is a G-protein-Coupled Receptor for the Bacterial Fermentation Product Butyrate and Functions as a Tumor Suppressor in Colon. *Cancer Res.* 2009; 69 (7): 2826–2832. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-4466.
92. Zhu Q., Zai H., Zhang K., Zhang X., Luo N., Li X., et al. L-norvaline affects the proliferation of breast cancer cells based on the microbiome and metabolome analysis. *J Appl Microbiol.* 2022; 133(2):1014–26. DOI: 10.1111/jam.15620.
93. Huang W., Guo H.L., Deng X., Zhu T.T., Xiong J.F., Xu Y.H., et al. Short-Chain Fatty Acids Inhibit Oxidative Stress and Inflammation in Mesangial Cells Induced by High Glucose and Lipopolysaccharide. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017; 125(2): 98–105. DOI: 10.1055/s-0042-121493.
94. Musso G., Gambino R., Cassader M. Gut Microbiota as a Regulator

of Energy Homeostasis and Ectopic Fat Deposition: Mechanisms and Implications for Metabolic Disorders. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010; 21: 76–83. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283347ebb.

95. Donohoe D.R., Garge N., Zhang X., Sun W., O'Connell T.M., Bunger M.K., et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab.* 2011; 13: 517–526. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.02.018.
96. Schlatterer K., Peschel A., Kretschmer D.. Short-Chain Fatty Acid and FFAR2 Activation - A New Option for Treating Infections? *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 2: 11: 785833. DOI:10.3389/fcimb.2021.785833.
97. Alva-Murillo N., Ochoa-Zarzosa A., López-Meza J.E. Short chain fatty acids (propionic and hexanoic) decrease *Staphylococcus aureus* internalization into bovine mammary epithelial cells and modulate antimicrobial peptide expression. *Vet Microbiol.* 2012; 155(2–4): 324–31. DOI: 10.1016/j.vetmic.2011.08.025.
98. Van Deun K., Pasmans F., Ducatelle R., Flahou B., Vissenberg K., Martel A., et al. Colonization strategy of *Campylobacter jejuni* results in persistent infection of the chicken gut. *Vet. Microbiol.* 2008; 130: 285–297. DOI: 10.1016/j.vetmic.2007.11.027.
99. Fernández-Rubio C., Ordóñez C., Abad-González J., García-Gallego A., Honrubia M.P., Mallo J.J., et al. Butyric acid-based feed additives help protect broiler chickens from *Salmonella* Enteritidis infection. *Poult Sci.* 2009; 88(5): 943-8, DOI:10.3382/ps.2008-00484.
100. Roy C.C., Kien C L., Bouthillier L., Levy E. Short-chain fatty acids: ready for prime time? *Nutr Clin Pract.* 2006; 21(4): 351-66. DOI:10.1177/0115426506021004351.
101. Chai L., Luo Q., Cai K., Wang K. and Xu B. Reduced fecal short-chain fatty acids levels and the relationship with gut microbiota in IgA nephropathy. *BMC Nephrology.* 2021; 22:209. DOI:10.1186/s12882-021-02414-x.
102. Hu X., Du J., Xie Y, Huang Q, Xiao Y, Chen J, et al. Fecal microbiota characteristics of Chinese patients with primary IgA nephropathy: a crosssectional study. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):97. DOI:10.1186/s12882-020-01741-9.
103. Guilin Z., Pengyu Z., Wei L., Fengqi H., Chen F., Yu Y., et al. Reduction of gut microbial diversity and short chain fatty acids in BALB/c mice exposure to microcystin-LR. *Ecotoxicology.* 2020; 29(9): 1347–1357. DOI:10.1007/s10646-020-02254-9.
104. Huang W., Zhou L., Guo H., Xu Y. The role of short-chain fatty acids in kidney injury induced by gut-derived inflammatory response. *Metabolism.* 2017; 68:20–30. DOI:10.1016/j.metabol.2016.11.006.
105. Lin M.Y., de Zoete M.R., van Putten J.P., Strijbis K. Redirection of epithelial immune responses by short-chain fatty acids through inhibition of histone deacetylases. *Front Immunol.* 2015;6:554, DOI:10.3389/fimmu.2015.00554.
106. Chambers E.S.; Morrison D.J.; Frost G. Control of appetite and energy intake by SCFA: What are the potential underlying mechanisms? *Proc. Nutr. Soc.* 2015; 74: 328–336. DOI:10.1017/S0029665114001657.
107. Gu J., Huang W., Zhang W., Zhao T., Gao C., Gan W., et al. Sodium butyrate alleviates high-glucose-induced renal glomerular endothelial cells damage via inhibiting pyroptosis. *Int Immunopharmacol.* 2019; 75: 105832. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105832.
108. Luo S., Yang M., Han Y., Zhao H., Jiang, N., Li, L., et al.  $\beta$ -Hydroxybutyrate against Cisplatin-Induced acute kidney injury via inhibiting NLRP3 inflammasome and oxidative stress. *Int. Immunopharmacol.* 2022; 111: 109101. DOI:10.1016/j.intimp.2022.109101.
109. Tajima T., Yoshifuji A., Matsui A.; Itoh T., Uchiyama K., Kanda, T., et al.  $\beta$ -hydroxybutyrate attenuates renal ischemia-reperfusion injury through its anti-pyroptotic effects. *Kidney Int.* 2019; 95: 1120–1137. DOI:10.1016/j.kint.2018.11.034.
110. Chen G., Ran X., Li B., Li Y., He D., Huang B., et al. Sodium Butyrate Inhibits Inflammation and Maintains Epithelium Barrier Integrity in a TNBS-induced Inflammatory Bowel Disease Mice Model. *Ebio Medicine.* 2018; 30: 317–25. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.03.030.
111. Gong Y., Jin X., Yuan B., Lv Y., Yan G., Liu M., et al. G Protein-Coupled Receptor 109A Maintains the Intestinal Integrity and Protects Against ETEC Mucosal Infection by Promoting IgA Secretion. *Front. Immunol.* 2021; 11:583652. DOI: 10.3389/fimmu.2020.583652.
112. Wang S., Lv D., Jiang S., Jiang J., Liang M., Hou F., et al. Quantitative reduction in short-chain fatty acids, especially butyrate, contributes to the progression of chronic kidney disease. *Clin Sci(Lond).* 2019; 133: 1857–1870. 20. DOI:10.1042/CS20190171.

# ОКТЕНИДИН ЭКОЛАБ

**Антисептик широкого спектра действия**

- Безопасен для детей и взрослых
- Не содержит спирта
- Способствует заживлению ран

Обработка кожи, поверхностей, инструментов и других предметов

ПОКУПАЙТЕ НА МАРКЕТПЛЕЙСАХ

150 мл

АО "ЭКОЛАБ"  
 142530, Московская обл., г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1  
 ИНН 5035025076 ОГРН 1035007106958