

# Кишечная микробиота и ее метаболиты при IGA нефропатии

## Обзор литературы

**М.Л. Зубкин<sup>1,2,3</sup>, И.Г. Ким<sup>1,2</sup>, Н.В. Гудова<sup>2</sup>, В.И. Червинко<sup>1,2,3</sup>, Д.А. Солдатов<sup>1,2</sup>, Е.В. Крюков<sup>4</sup>, Н.Ф. Фролова<sup>1,5</sup>**

<sup>1</sup> *Московский клинический научно-исследовательский центр «Больница №52», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Российская Федерация*

<sup>2</sup> *ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Российская Федерация*

<sup>3</sup> *Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ в г. Москве, 107392, Москва, ул. Малая Черкизовская д. 7, Российская Федерация*

<sup>4</sup> *ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация*

<sup>5</sup> *ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, Российская Федерация*

**Для цитирования:** Зубкин М.Л., Ким И.Г., Гудова Н.В. и соавт. Кишечная микробиота и ее метаболиты при IGA нефропатии (Обзор литературы). *Нефрология и диализ.* 2026. 28(2):187-201. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-187-201

# Intestinal microbiota and its metabolites in IGA nephropathy

## A literature review

**M.L. Zubkin<sup>1,2,3</sup>, I.G. Kim<sup>1,2</sup>, N.V. Gudova<sup>2</sup>, V.I. Chervinko<sup>1,2,3</sup>, D.A. Soldatov<sup>1,2</sup>, E.V. Kryukov<sup>4</sup>, N.F. Frolova<sup>1,5</sup>**

<sup>1</sup> *Moscow Clinical Research Center «Hospital No. 52», 3/2, Pekhotnaya Street, Moscow, 123182, Russian Federation*

<sup>2</sup> *G.N. Gabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10, Admiral Makarov Str, Moscow, 125212, Russian Federation*

<sup>3</sup> *Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy, 7, Malaya Cherkizovskaya Str, Moscow, 107392, Russian Federation*

<sup>4</sup> *S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Ak. Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation*

<sup>5</sup> *Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russian Federation*

**For citation:** Zubkin M.L., Kim I.G., Gudova N.V. et al. Intestinal microbiota and its metabolites in IGA nephropathy (A literature review). *Nephrology and Dialysis.* 2026. 28(2):187-201. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-187-201

### Резюме

IgA нефропатия (IgАН) является наиболее распространенным вариантом первичных гломеруло-нефритов, который диагностируют на основании выявления доминантных депозитов иммуноглобулина А в мезангиальном матриксе почечных клубочков. Ключевую роль в патогенезе заболевания

*Адрес для переписки: Mikhail L. Zubkin*

*e-mail: m-zubkin@yandex.ru*

*Corresponding author: Зубкин Михаил Леонидович*

*e-mail: m-zubkin@yandex.ru*

*<https://orcid.org/0000>*

играет гиперпродукция галактозодефицитного IgA1, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Приобретая характер аутоантигена, aberrантный IgA1 стимулирует выработку аутоантител с формированием иммунных комплексов, которые в результате взаимодействия с мезангиальными клетками почечного клубочка вызывают каскад воспалительных и пролиферативных реакций с повреждением подоцитов и эпителия проксимальных канальцев. Состояние микробиоты ЖКТ и особенно кишечника, как основного источника синтеза IgA1, является важным фактором формирования иммунного ответа на антигенную стимуляцию разной природы. Гиперреактивность слизистых, согласно данным многочисленных исследований, играет определяющую роль не только в развитии, но и прогрессировании IgAN. Широкое внедрение технологий мета-геномного ДНК-секвенирования позволило выявить у пациентов с IgAN снижение микробного разнообразия кишечной флоры по сравнению со здоровой популяцией. Не менее важным результатом исследований явилось определение в геноме больных IgAN локусов, ассоциированных с нарушением проницаемости слизистой кишечника и риском развития его воспалительных заболеваний, которые, как выяснилось при анализе причинно-следственных связей, повышали вероятность возникновения IgAN. Кроме того, обнаружена связь между генетической предрасположенностью к IgAN, обусловленной, как полагают, мультилокусным взаимодействием аллелей риска, и состоянием микробиоты. В частности, при IgAN отмечено возрастание числа бактерий семейств *Sutterellaceae* и *Enterobacteriaceae*, способных в результате избыточной продукции липополисахаридов подавлять экспрессию гена мРНК специфического молекулярного шаперона (Cosmc) – важного компонента процесса гликозилирования IgA1. У пациентов с IgAN также выявлена прямая корреляция между количеством отдельных бактерий семейств *Actinobacteriaceae*, *Ruminococcaceae* и *Bacteroidaceae* и такими клинико-лабораторными показателями, как протеинурия, микрогематурия и скорость клубочковой фильтрации. В условиях дисбиоза кишечника наблюдается нарушение продукции бактериальных метаболитов, среди которых особое место занимают короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК). Благодаря своим физиологическим эффектам, КЖК способны регулировать проницаемость слизистой оболочки кишечника, модулировать интенсивность иммунного ответа и антиоксидантную активность, влияя таким образом на характер течения IgAN.

Анализ состояния микробиоценоза кишечника с количественной оценкой отдельных видов бактерий, а также уровня их метаболитов, представляется актуальным направлением дальнейших исследований, которые позволят разработать новые подходы к персонализированной терапии пациентов с IgAN.

**Ключевые слова:** *IgA нефропатия; галактозодефицитный IgA1; микробиота; короткоцепочечные жирные кислоты*

### Abstract

IgA nephropathy (IgAN) is the most common form of primary glomerulonephritis, diagnosed by the presence of dominant immunoglobulin A deposits in the mesangial matrix of the renal glomeruli. Overproduction of galactose-deficient IgA1, associated with lymphoid tissue of the intestinal mucosa, plays a central role in the disease pathogenesis. The state of the intestinal microbiota, as a major source of IgA1 production, is an important factor of shaping immune response diverse antigenic stimuli. Mucosal hyperreactivity, according to numerous studies, is crucial not only in the development but also in the progression of IgAN.

The widespread introduction of metagenomic DNA sequencing has demonstrated reduced microbial diversity of the intestinal flora in patients with IgAN compared with the healthy individuals. Another important finding is the identification of genomic loci associated with impaired permeability of the intestinal mucosa and the increased susceptibility to inflammatory diseases in IgAN patients. In addition, a relationship has been reported the genetic predisposition to IgAN, which is believed to involve multilocus interaction of risk alleles, and the composition of the microbiota.

In patients with IgAN, a direct correlation was observed between the abundance of specific bacterial families including *Actinobacteriaceae*, *Ruminococcaceae* and *Bacteroidaceae*, and clinical and laboratory parameters such as proteinuria, microhematuria and glomerular filtration rate. In intestinal dysbiosis, the production of key bacterial metabolites, particularly short-chain fatty acids (SCFA) are reduced. These metabolites regulate intestinal barrier permeability, immune response intensity, and antioxidant activity among other processes that may influence the course of the IgAN.

Comprehensive analysis of the intestinal microbiome, including quantitative assessment of specific bacterial species and their metabolites, represents a promising direction for further research and may facilitate the development personalized therapeutic strategies for patients with IgAN.

**Key words:** *IgA nephropathy; galactose-deficient IgA1; microbiota, short-chain fatty acids*

## Введение

Представления о патогенетических механизмах развития и прогрессирования IgA нефропатии (IgАН) до настоящего времени остаются предметом углубленного изучения. Известно, что триггером заболевания является избыточная продукция В-клетками лимфоидной ткани слизистых оболочек галактозодефицитного IgA1 (Gd-IgA1), приобретающего характер аутоантигена и стимулирующего выработку аутоантител классов IgA, IgG и, возможно, IgM [1-3]. Связывание иммунных комплексов (ИК), состоящих из aberrантного IgA1, специфических аутоантител и/или растворимого CD89 с IgA-рецепторами мезангиальных клеток (CD71) почечного клубочка вызывает каскад воспалительных и пролиферативных реакций с участием цитокинов и системы комплемента [4, 5]. Как уже замечено выше, основным местом продукции Gd-IgA1 является лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (mucosa-associated lymphoid tissue – MALT) [6]. Принимая во внимание, что в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) наибольший объем лимфоидной ткани представлен в дистальном отделе тонкого и проксимальном отделе толстого кишечника в виде пейеровых бляшек и изолированных лимфоидных фолликул (gut-associated lymphoid tissue – GALT), закономерно полагают, что кишечник является одним из главных секреторных источников IgA1[7].

Целью настоящего обзора явилось уточнение механизмов взаимосвязи состояния кишечника и его микробной составляющей с развитием IgАН, а также роли метаболической активности кишечных бактерий и ее влияния на иммунный ответ и другие физиологические процессы, которые важны не только для более глубокого понимания патогенеза IgАН, но и для разработки новых терапевтических подходов к лечению этого заболевания.

## Триггеры и факторы риска IgАН

Общепризнанная связь IgАН с вирусными и бактериальными инфекциями слизистых оболочек дает основание рассматривать некоторые микроорганизмы в качестве доминирующего этиологического фактора [8, 9]. В этом аспекте выделяют три основных вектора исследований: изучение роли отдельных значимых патогенов; оценка состояния слизистых оболочек и вклад микробиоты ЖКТ в развитие и прогрессирование болезни.

При IgАН в почечной ткани обнаруживают присутствие цитомегаловируса, вируса простого герпеса, вируса Эпштейна-Барра, аденовирусов [10, 11] и ряда бактерий, таких как золотистый стафилококк, *Helicobacter pylori*, *Neisseria*, *Haemophilus parainfluenzae* и др. [12-15]. Установлена корреляция некоторых из них с повышенной продукцией и/или отложе-

нием Gd-IgA1 в клубочках [11-13, 15-16]. В то же время, непосредственная роль этих микроорганизмов в развитии IgA нефропатии остается недоказанной в связи с их обнаружением и при других гломерулярных заболеваниях, таких как мембранозная нефропатия, мембранопрлиферативный гломерулонефрит и волчаночный нефрит [10, 11, 16].

Связь IgАН с состоянием слизистых оболочек в значительной степени подтверждается выявлением у пациентов с нефропатией хронических инфекционно-воспалительных заболеваний носоглотки и кишечника [17, 18]. Среди них важное место занимает хронический тонзиллит с характерными рецидивами «синфарингитной гематурии» в период обострений заболевания. Структурное сходство секретируемого в небных миндалинах иммуноглобулина А с IgA, обнаруженным в почечном биоптате, а также способность антител, выделенных из почечной ткани, специфически связываться с тонзиллярными клетками, явилось убедительным подтверждением их роли в патогенезе IgАН [19]. В этом аспекте представляют интерес и результаты тонзиллэктомии, свидетельствующие о снижении уровня протеинурии и микрогематурии, а также частоты эпизодов макрогематурии, сопряженной с инфекциями верхних дыхательных путей [20, 21]. Вместе с тем, вопрос об эффективности этой операции до настоящего времени остается дискуссионным [22-25].

В последние годы в патогенезе IgАН, наряду с изучением влияния патологии слизистых верхних дыхательных путей, большое внимание уделяется роли воспалительных заболеваний кишечника, сопровождающихся повышением проницаемости кишечного барьера. По мере накопления сведений о связи IgАН с состоянием слизистых оболочек кишечника, сформировалось понятие «патогенетической оси кишечник – почки», ключевой составляющей которой является активация GALT [26]. Согласно данным ассоциативного полногеномного исследования (GWAS), у пациентов с IgАН идентифицированы локусы, сопряженные с вероятностью возникновения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), а также с нарушением проницаемости кишечного эпителиального барьера и реакций слизистой оболочки на патогенные микроорганизмы [27]. Генетическая предрасположенность к IgАН, как полагают авторы, формируется вследствие мультилокусного взаимодействия аллелей риска. Шведской группе авторов в результате 12,5-летнего наблюдения за больными IgАН удалось продемонстрировать увеличение риска развития ВЗК в анализируемой группе по сравнению с людьми без почечного заболевания (скорректированный ОР 3,29; 95% ДИ 2,73-3,96) [28]. Было отмечено, что у части пациентов патология кишечника предшествовала возникновению IgАН. Это согласуется с данными анализа причинно-следственных связей между этими заболеваниями, выполненного с помощью метода менделевской ран-

доминации [29]. Результаты исследования показали, что именно болезнь Крона и неспецифический язвенный колит повышают риск развития IgАН. У пациентов с ВЗК частота IgАН в структуре морфологически верифицированных болезней почек достигает 16-24% [30, 31]. Заболевания кишечника, как выяснилось, способствуют и ускоренному прогрессированию нефропатии до терминальной стадии [28].

Проницаемость слизистой оболочки кишечника у пациентов с IgАН оказалась повышенной по сравнению со здоровыми людьми и ассоциировалась с увеличением концентрации IgA и IgA-содержащих иммунных комплексов в сыворотке крови, так же как с выраженностью протеинурии и микрогематурии [32-33]. Причем при достижении клинической ремиссии заболевания у таких больных наблюдалось восстановление нормальной кишечной проницаемости и снижение уровня ИК.

Значимым фактором, влияющим на проницаемость слизистой оболочки кишечника, как установлено, является нарушение микробиоценоза с изменением функциональной активности бактерий [34, 35]. Как известно, формирование состава кишечной микробиоты человека начинается с рождения при передаче бактерий от матери плоду во время родов и продолжается на протяжении всей жизни [36]. Так, если в младенчестве при грудном вскармливании достаточно бактерий, участвующих в расщеплении простых сахаров в виде лактозы и галактозы, то в дальнейшем сообщество микроорганизмов неуклонно расширяется в связи с необходимостью переработки более сложных пищевых компонентов, таких как полисахариды, а также синтеза витаминов и гормонов [37]. По мере взросления меняется и соотношение доминирующих типов микроорганизмов от *Proteobacteria* и *Actinobacteria* к *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [38].

Состояние микробиоценоза кишечника зависит от многих обстоятельств, ведущими из которых считают генетические особенности индивидуума, предпочтения в диетическом рационе, а также воздействие различных внешних агентов, таких как пищевые антигены, патогены и антибактериальные препараты [39, 40]. В условиях симбиоза с иммунной системой хозяина, предотвращающего избыточную колонизацию отдельными, в том числе патогенными микробами, микробиота в норме поддерживает свое относительно устойчивое видовое многообразие, важнейшей составляющей которого являются комменсальные микроорганизмы.

### Изменение состояния кишечной микробиоты при IgАН

При оценке кишечного микробиоценоза с помощью технологий мета-геномного ДНК-секвенирования у пациентов с IgA нефропатией отмечают

более низкое по сравнению со здоровыми людьми микробное разнообразие, как  $\alpha$ - (у одного индивидуума), так и  $\beta$ -разнообразии (между индивидуумами) [41-43]. При этом, однако, в составе микробиоты при IgАН, также как у здоровых людей, преобладающими остаются бактерии типа *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*, на долю которых суммарно приходится более 98% [41, 42]. Таблица 1. Среди них наиболее распространенным является тип *Firmicutes*, определяемый почти с одинаковой частотой у пациентов с IgАН (47,5%-53,4%) и у лиц без патологии почек (50,7%-51,7%) [42, 44]. Значительно реже встречаются типы *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia*. Однако метаболически активных *Firmicutes* при IgАН оказалось больше, чем в группе сравнения, что было обусловлено ростом процентного числа бактерий семейств *Ruminococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Eubacteriaceae*, в то время как у здоровых преобладали представители таких семейств, как *Clostridiaceae*, *Enterococcaceae* и *Lactobacillaceae* [41, 43]. На уровне рода бактерий при IgАН было отмечено достоверное увеличение *Escherichia-Shigella* (тип *Proteobacteria*) и *Deffluvitaleaceae Incertae sedis* (с неопределенным таксономическим положением) и, напротив, снижение *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Clostridium Sensu stricto1* и *Blautia spp.* (тип *Firmicutes*), *Haemophilus* (тип *Proteobacteria*), и *Fusobacterium* (тип *Fusobacteria*) [41, 44-46].

Согласно недавним результатам исследований китайских авторов, при анализе видового состава микробиоты у больных IgАН преобладали такие бактерии, как *Flavonifractor plautii* и *Ruminococcus gnavus* (оба из типа *Firmicutes*) и *Bacteroides fragilis* (из типа *Bacteroidetes*) [47]. Причем уровни отдельных *Bacteroides* (*Bacteroides vulgatus* и *Bacteroides plebeius*) оказались достоверно выше, чем у здоровых людей. В то же время, количество других бактерий типа *Bacteroidetes*, а именно, *Prevotella copri* и *Alistipes putredinis* при IgАН, наоборот, было снижено по сравнению с контролем. С этими данными согласуются и результаты наблюдения Zhong Z и соавт. [45], которые также установили, что количество *Prevotella* отрицательно коррелировало с такими биомаркерами заболевания, как Gd-IgA1, липополисахарид-связывающий белок (LBP), ICAM-1 и TNF- $\alpha$ . С другой стороны, при IgАН на фоне роста *Flavonifractor plautii*, повышалась концентрация секретируемых этими бактериями  $\alpha$ -галактозидазы и  $\alpha$ -N-ацетилгалактозаминидазы – ферментов, участвующих в расщеплении полисахаридов, гликопротеинов и гликолипидов [47]. Кроме того, выяснилось, что *Eggerthella lenta* (тип *Actinobacteria*) и *Ruminococcus bromii* положительно коррелировали с соотношением белка к креатинину в моче, в то время как *Ruminococcus gnavus* – с выраженностью микрогематурии, а *Bacteroides vulgatus* и *Ruminococcus gnavus* – с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) [47].

Таблица 1 | Table 1

**Таксономическое распределение бактерий, играющих наиболее важную роль в патогенезе IgA нефропатии**  
 Taxonomic distribution of bacteria involved in the pathogenesis of IgA nephropathy

Тип (Phylum)	Семейство (Family)	Род (Genus)	Вид (Species)
Firmichutes	Lactobacillaceae*	Lactobacillus	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. salivarius</i>
	Enterococcaceae	Enterococcus**	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>
	Streptococcaceae**	Streptococcus**	<i>Str pyogenes</i> , <i>Str pneumoniae</i>
	Clostridiaceae*	Clostridium*	<i>C. perfringens</i> , <i>C. botulinum</i> , <i>C. tetani</i> , <i>C. difficile</i> , <i>C. sensu stricto</i> 1
		Faecalibacterium*	<i>F. prausnitzii</i> , <i>F. butyricigenerans</i> , <i>F. longum</i> , <i>F. hattorii</i> , <i>F. duncaniae</i> , <i>F. gallinarum</i>
		Intestinibacter**	
	Lachnospiraceae**	Roseburia*	<i>R. cecicola</i> , <i>R. hominis</i> , <i>R. faecis</i> , <i>R. intestinalis</i> , <i>R. inulinivorans</i>
		Blautia*	<i>Bl. coccooides</i>
		Lachnospira*	<i>L. multipara</i> , <i>NK4A136 зрпнна*</i> , <i>L. pectinoschiza</i>
		Butyrivibrio	<i>B. fibrisolvens</i>
		Coprococcus	<i>C. catus</i> , <i>C. comes</i> , <i>C. eutactus</i>
	Ruminococcaceae**	Ruminococcus**	<i>R. albus</i> , <i>R. bicirculans</i> , <i>R. bromii**</i> , <i>R. gnavus**</i>
		Ruminococcaceae UCG-002** и UCG-010* группы	
	Eubacteriaceae**	Flavonifractor	<i>Fl. plautii**</i>
		Gemmiger	<i>G. formicilis</i>
Eubacterium*		<i>E. budayi</i> , <i>E. coprostanoligenes</i> , <i>E. cellulosolvens</i>	
Selenomonadaceae	Megamonas**	<i>M. hypermegale</i>	
Bacteroidetes	Bacteroidaceae	Bacteroides**	<i>B. fragilis**</i> , <i>B. vulgatus**</i> , <i>B. plebeius**</i>
	Prevotellaceae	Prevotella *	<i>Pr. copri*</i>
	Rikenellaceae	Alistipes*	<i>A. putredinis*</i> , <i>A. finegoldii</i> , <i>A. onderdonkii</i> , <i>A. shahii</i>
Proteobacteria	Rhizobiaceae**	Rhizobium	<i>Rhizobium acidisoli</i> , <i>Rhizobium aethiopicum</i> , <i>Rhizobium aggregatum u дpызe</i>
	Sutterellaceae**	Bordetella	<i>B. avium</i> , <i>B. bronchialis</i> , <i>B. bronchiseptica</i>
		Sutterella	<i>S. wadsworthensis</i>
		Parasutterella	<i>P. excrementihominis</i>
	Enterobacteriaceae**	Enterobacter	<i>E. cloacae</i> , <i>E. aerogenes</i>
		Citrobacter	<i>C. amalonaticus</i> , <i>C. koseri</i> , <i>C. freundii</i>
		Escherichia**	<i>E. coli</i>
		Klebsiella**	<i>Kl. pneumoniae</i> <i>Kl. rhinoscleromatis</i>
		Salmonella	<i>S. enterica</i> ( <i>S. enteritidis</i> )
	Shigella**	<i>Sh. dysenteriae</i> <i>Sh. Flexneri</i> , <i>Sh. boydi</i> , <i>Sh. sonnei</i>	
Haemophilus*	<i>H. influenzae</i> , <i>H. aegyptius</i> , <i>H. ducrey</i>		
Actinobacteria	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium*	<i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. adolescentis</i> , <i>B. infantis</i>
	Eggerthellaceae**	Eggerthella**	<i>Eggerthella lenta**</i>
Fusobacteria	Fusobacteriaceae	Fusobacterium*	<i>F. necrophorum</i> , <i>F. nucleatum</i>
Verrucomicrobiota	Akkermansiaceae	Akkermansia	<i>A. muciniphila**</i>
Неопределенное таксономическое положение			<i>Defluvitaleaceae Incertae_sedis**</i>

\* Снижение численности микроорганизмов в сравнении со здоровой популяцией;

\*\*повышение численности микроорганизмов в сравнении со здоровой популяцией

\* A decrease in the number of microorganisms compared to a healthy population;

\*\* An increase in the number of microorganisms compared to a healthy population

При IgA нефропатии отмечено увеличение числа метаболически активных *Proteobacteria*, повышение уровня которых ассоциировано с воспалительными заболеваниями, в том числе ВЗК [48]. Рост *Proteobacteria* наблюдался преимущественно за счет семейств *Sutterellaceae* и *Enterobacteriaceae* [41], продуцирующих липополисахариды (ЛПС), которые, как известно, являются основным мембранным компонентом грамм-отрицательных бактерий и мощным бактериальным токсином [43-44]. В патогенезе IgАН избыточная продукция ЛПС имеет и другое немаловажное значение, т.к. они, подавляя экспрессию гена мРНК шаперона Cosmc, способствуют образованию aberrантного Gd-IgA1 [49]. Увеличение количества *Escherichia* и *Shigella* – представителей семейства *Enterobacteriaceae* при относительном снижении бактерий рода *Faecalibacterium* и *Roseburia* у больных IgАН подтвердили Dong R и соавт. [44]. На фоне повышения уровня *Proteobacteria* и метаболически активных Firmicutes число Actinobacteria при IgАН, согласно данным De Angelis M. и соавт., наоборот, уменьшалось [41]. В частности, было отмечено снижение количества одного из наиболее значимых представителей Actinobacteria – *Bifidobacterium*, которые путем синтеза жирных кислот обеспечивают защиту слизистой оболочки кишечника от проникновения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов; участвуют в пристеночном пищеварении и утилизации его продуктов, а также в синтезе белков и витаминов. При этом число *Bifidobacterium spp.* отрицательно коррелировало с LBP и Gd-IgA1 [45]. В отличие от данных предыдущей группы авторов, в исследовании Chai L. и соавт., доля бактерий типа *Actinobacteria* у пациентов с IgАН достоверно возрас- тала по сравнению со здоровым контролем (3.28% против 0.67%, соответственно,  $p=0.013$ ) [42]. Роль *Actinobacteria* в патогенезе IgАН подтверждена при изучении причинно-следственных связей между составом микробиоты и развитием заболевания [50]. Анализ, выполненный с помощью метода менделевской рандомизации с учетом корректирующей поправки Bonferoni, показал, что вероятность возникновения IgАН ассоциировалась лишь с бактериями класса *Actinobacteria*. Причем симптоматика заболевания зависела от увеличения их числа, которое прямо коррелировало со степенью протеинурии и неблагоприятным исходом заболевания [43, 47, 50]. В других наблюдениях высокий уровень протеинурии и гематурии был связан со снижением количества *Bifidobacterium* и, наоборот, с ростом *Escherichia* и *Shigella* [45, 51], а ухудшение функции почек ассоциировалось с увеличением количества бактерий родов *Streptococcus* и *Blautia* (тип *Firmicutas*), а также *Klebsiella* (тип *Proteobacteria*) и снижением относительного числа *Prevotella* и *Megamonas* (тип *Firmicutas*) [52, 53].

В литературе представлены отдельные данные о роли и других микроорганизмов в патогенезе IgАН.

В наблюдении Gleeson P. и соавт. было показано, что тяжесть течения IgАН зависела от увеличения числа расщепляющих муцин *Akkermansia muciniphila* (тип *Verrucomicrobiota*), количество которых коррелировало с гиперпродукцией Gd-IgA1 [54]. В эксперименте внутрикишечная колонизация мышей этими бактериями вызывала дегликозилирование IgA1, которое было подтверждено авторами и в исследовании *in vitro*. Более того, у грызунов, экспрессировавших человеческие IgA1 и Fc  $\alpha$ -рецептор I, инфицирование *Akkermansia muciniphila* приводило к развитию IgA нефропатии. Известно, что рост *Akkermansia muciniphila in vitro* подавляется человеческими  $\alpha$ -дефензинами – внутриклеточными катионными пептидами, которые синтезируются преимущественно в нейтрофилах и клетках Панета тонкой кишки и обладают антимикробным действием в отношении как комменсальной, так и патогенной флоры в зависимости от условий окружающей среды [55]. У здоровых людей между уровнем фекального  $\alpha$ -дефензина 6 и числом *Akkermansia muciniphila* выявлена обратная корреляция, в то время как у пациентов с IgАН подобная связь не установлена.

В другом экспериментальном исследовании инфицирование 6-недельных трансгенных мышей (BAFF-Tg) *Aspergillus fumigatus* также повышало продукцию IgA1 в лимфоидной ткани. Уже через две недели после колонизации кишечника грибами у мышей с исходно низким уровнем IgA1 в крови наблюдалось увеличение его концентрации в сыворотке и отложения в мезангии депозитов IgA1, специфичность которых подтверждалась взаимодействием с *Aspergillus fumigatus* [56].

В еще одном наблюдении введение смеси антибиотиков широкого спектра действия 12-недельным трансгенным мышам с IgАН вызывало не только истощение микробной флоры, но и снижение числа циркулирующих специфических ИК, а также их депозитов в мезангиальных клетках клубочков [57]. Эти данные были подтверждены Di Leo V. и соавт., которые показали, что применение рифаксимина у гуманизированных мышей с IgАН приводило к уменьшению уровня комплексов IgA1-sCD89 и IgG-IgA1 в сыворотке крови и отложения IgA1 в клубочках, а также к снижению соотношения белка к креатинину в моче [58]. Наблюдаемое при этом подавление экспрессии рецепторов адгезии нейтрофилов CD11b+, мРНК фактора активации В-лимфоцитов (BAFF), TNF- $\alpha$  и полимерного рецептора (pIgR) – внутриклеточного транспортера IgA в энтероцитах способствовало регрессу активности воспалительного процесса и выраженности протеинурии.

Расстройства микробиоценоза ЖКТ проявляются не только изменением состава и соотношения микроорганизмов, но и, как следствие, приводят к нарушению продукции их метаболитов. Так у пациентов с IgАН в отличие от здоровых людей отмечено из-

быточное содержание отдельных фекальных метаболитов, коррелирующих с повышенным уровнем сывороточного ВАФФ [59]. В частности, установлено, что синтезируемый *Bacteroides* 4-(1,1,3,3-тетраметил-бутил) фенол даже в небольших количествах оказывает токсическое действие на эпителиоциты, усиливая проницаемость слизистой оболочки кишечника. Известны повреждающие эффекты и других метаболитов кишечных бактерий [60]. Упомянутый выше рост бактерий родов *Streptococcus*, *Klebsiella* и *Blautia* ассоциируется с увеличением концентрации окисленной формы триметиламин-N-оксида (ТМАО), а также индоксилсульфата (IS) и п-крезилсульфата (pCS), относящихся к группе уремиических токсинов [52]. Нарастание уровней IS и PCS наблюдается и при дефиците бактерий рода *Prevotella* (тип *Bacteroidetes*) и *Megamonas* (тип *Firmicutes*) [61].

Для регуляции локальных и системных обменных процессов в организме человека наиболее значимыми из метаболитов являются короткоцепочечные жирные кислоты.

### Короткоцепочечные жирные кислоты, механизм действия и функции

КЖК представляют собой карбоновые кислоты, в составе которых содержится не более 6 атомов углерода. Они являются продуктом жизнедеятельности комменсальных бактерий кишечника и образуются в результате ферментации неперевариваемых углеводов [62-64]. Функции КЖК разнообразны и направлены, главным образом, на регуляцию энергетического обмена, кишечной проницаемости, иммунных и воспалительных реакций, системного артериального давления, а также продукцию необходимых для метаболизма ферментов и гормонов [65-67]. Основные механизмы действия КЖК связаны с активацией трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белком (GPR), и ингибированием фермента гистондеацетилазы (HDAC), который необходим для удаления ацетильных групп из остатков аминокислоты лизина в концевой части внутриядерных белков – гистонов [68, 69]. Деацетилирование последних служит механизмом регуляции клеточного цикла путем подавления транскрипционной активности [70, 71]. Среди GPR в аспекте изучаемой связи кишечник-почки наибольший интерес представляют GPR41 и GPR43 [72, 73], которые экспрессируются на эпителиоцитах желудочно-кишечного тракта, подоцитах, эпителии дистальных канальцев, а также на иммунокомпетентных клетках, адипоцитах, клетках поджелудочной железы и других органов [72, 74, 75], рисунок 1. Важную роль играет и GPR109, локализующийся на эпителиальных клетках кишечника, адипоцитах, макрофагах и дендритных клетках [34]. Не менее значимым для физиологических процессов является КЖК-активируемый обонятельный рецептор 78, который присутствует в гладкомышечных

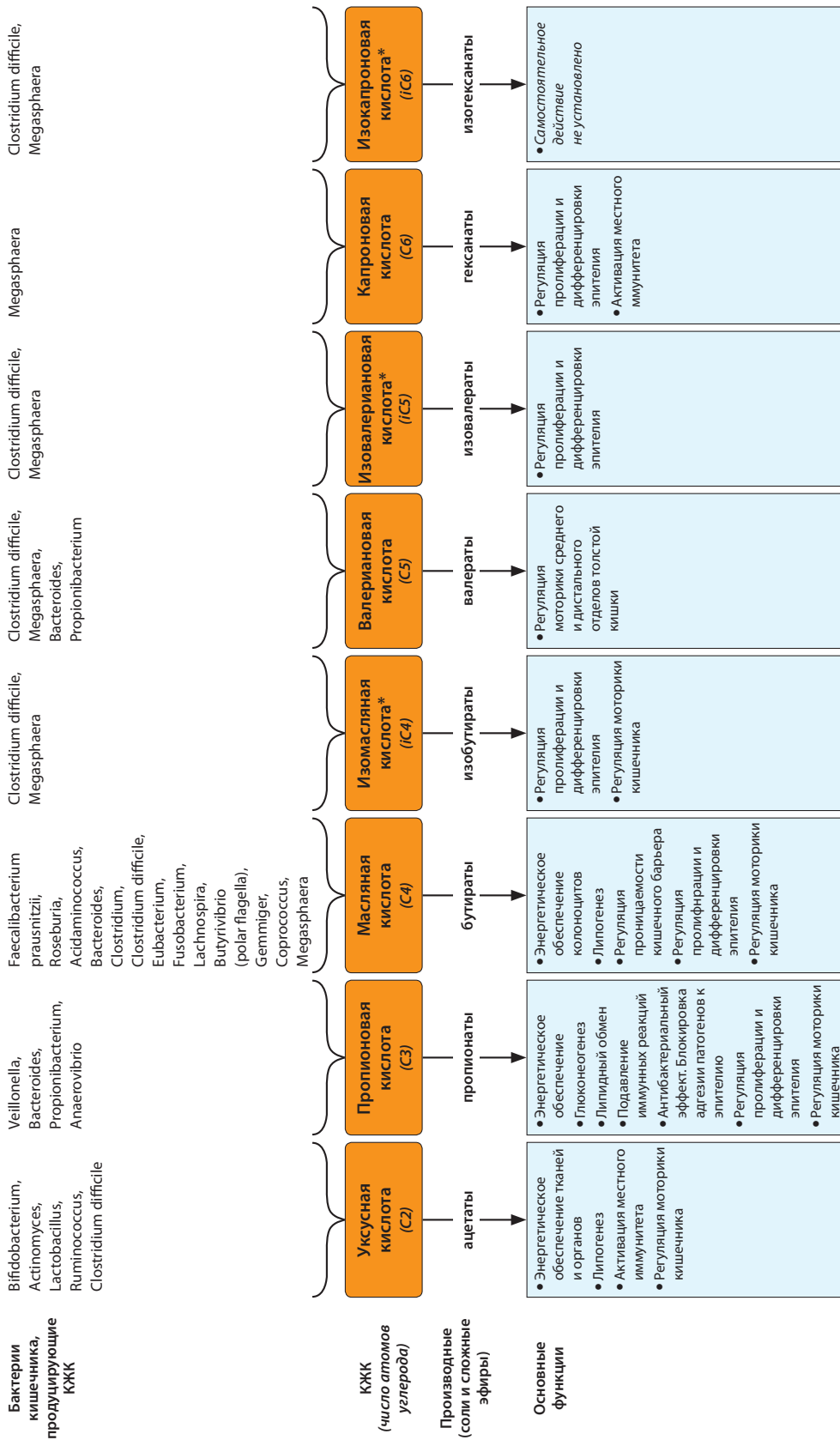
клетках сосудов, включая почечные, а также в клетках юкстагломерулярного аппарата [76]. Выделяют 5 основных КЖК (уксусная, пропионовая, масляная, валериановая и капроновая), 3 из которых имеют изомеры с разветвленной углеродной цепью – изомасляная, изовалериановая и изокапроновая кислоты, рисунок 1.

К наиболее значимым из них относят уксусную (ацетат), пропионовую (пропионат) и масляную (бутират) кислоты, которые находятся в соотношении 3:1:1 и составляют в сумме более 95% от всех синтезируемых КЖК [77]. Основной физиологической мишенью уксусной и пропионовой кислот является мембранный рецептор GPR43, сигнальная функция которого реализуется в соответствии с его локализацией. Так, например, стимуляция GPR43 адипоцитов и клеток печени регулирует метаболизм липидов, нарушение которого при дефиците КЖК приводит к повышению уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов [42], рисунок 2. Способствуя трансформации Т-клеток в регуляторные или эффекторные в зависимости от условий среды, КЖК формируют иммунный ответ. При этом их действие может быть разнонаправленным. С одной стороны, ингибирование HDACs в Т-клетках через регуляцию пролиферативного сигнала mTOR увеличивает количество Th17 (Т-хелперов типа 17) и Th1, отличающихся высоким провоспалительным потенциалом. С другой стороны, это может стимулировать пролиферацию регуляторных Т-клеток, продуцирующих противовоспалительный IL-10 [65, 78, 79].

Активация GPR43 в иммунных клетках также опосредует противовоспалительный эффект, подавляя секрецию IL6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и оксида азота [42].

Пропионат посредством стимуляции GPR энтероэндокринных L-клеток влияет на регуляцию продукции гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1), пептид YY (PYY) и лептин [80-82]. В частности, стимуляция GPR41 L-клеток кишечника вызывает каскад реакций, запускающих синтез гормона PYY, который повышает усвояемость глюкозы за счет подавления продукции инсулина и чувствительности к нему [83, 84], в то время как активация GPR43 энтероэндокринных клеток инициирует продукцию GLP-1, обладающего противоположным эффектом, связанным с повышением синтеза инсулина и толерантности к глюкозе [80]. Также этот гормон ассоциируют со снижением проницаемости эпителиоцитов кишечника. Как следствие, недостаток пропионата увеличивает вероятность развития сахарного диабета и ожирения, а также ВЗК [85].

Масляная кислота, являющаяся главным источником энергии для жизнедеятельности энтероцитов, также, как и пропионат, участвует в регуляции проницаемости слизистой оболочки кишечника. В подтверждение к сказанному введение масляной кислоты



\* Изомер соответствующей КЖК с разветвлённой углеродной цепью

Рис. 1. Короткоцепочечные жирные кислоты и их функции

Fig. 1. Short-chain fatty acids and their functions



Рис. 2. Точки приложения и биологические эффекты основных КЖК

GPR – трансмембранный рецептор, сопряженный с белком G; OR 78 – обонятельный рецептор 78; C (2, 3 или 4) – обозначение числа атомов углерода в КЖК; Treg – регуляторные Т-лимфоциты; Th – хелперные Т-лимфоциты; NF-κB – транскрипционный фактор; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды

Fig. 2. Application sites and biological effects of major short-chain fatty acids

GPR – transmembrane receptor coupled to protein G; OR 78 – olfactory receptor 78; C (2, 3 or 4) – the number of carbon atoms in short-chain fatty acids; Treg – regulatory T-lymphocytes; Th – helper T-lymphocytes; NF-κB – transcription factor; LDL – low-density lipoproteins; TG – triglycerides

экспериментальным моделям мышей, пребывавшим в состоянии энергетического дефицита, устраняло недостаток митохондриального дыхания в клетках кишечника, предотвращая их гибель [86]. С другой стороны, установлено, что β-гидроксимасляная кислота, отличающаяся от масляной кислоты наличием гидроксильной группы, активируя GPR109A эпителиоцитов, повышает экспрессию белков плотных контактов (клаудинов, окклюдина и др.) и, таким образом, ограничивает проницаемость слизистой оболочки [34]. Бутират и пропионат играют важную роль в регуляции миграции нейтрофилов в слизистую оболочку кишечника. Как свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, КЖК, продуцируемые анаэробными бактериями, повышают направленную миграцию нейтрофилов за счет высвобождения хемотаксического цитокина CINC-2αβ и увеличения экспрессии молекул адгезии, таких как L-селектин [87]. Стимулируя GPR43 нейтрофилов, они обеспечивают своевременную локальную защиту от агрессивных агентов и благоприятное разрешение воспалительных реакций. При дефиците GPR43 в моделях колита, артрита и бронхиальной астмы у грызунов наблюдался более выраженный, иногда необратимый, воспалительный процесс, который, как полагают, обусловлен избыточной выработкой медиаторов воспаления воз-

растающим числом иммунокомпетентных клеток. Схожую картину наблюдали и у Germ-free мышей, выращенных в стерильных условиях и практически не синтезирующих КЖК [66]. Эти данные позволили рассматривать GPR43 в качестве хемотаксического рецептора нейтрофилов.

Установлено, что КЖК обладают антибактериальной активностью широкого спектра действия. В эксперименте in vitro применение масляной кислоты препятствовало инфицированию клеток, моделирующих кишечный эпителий, *Campylobacter jejuni* [88]. В другом наблюдении введение бутирата при заражении *Salmonella enteritidis* значительно уменьшало колонизацию патогенной флорой, причем его эффективность была сопоставима с действием антибактериального препарата энрофлоксацина [89]. Согласно данным, полученным на моделях мышей, инфицированных энтеротоксигенной кишечной палочкой, в предотвращении колонизации кишечника патогенными микробами важную роль играет и мембранный рецептор 109A. Мыши GPR109A (+), в отличие от нокаутированных моделей GPR109A (-), усиленно продуцировали IgA и были менее подвержены возникновению воспалительного процесса. Введение им масляной кислоты еще больше повышало уровень секретируемого IgA и предотвращало развитие инфекции, в то время как

у мышей GPR109A (-) насыщение бутиратом не влияло на продукцию IgA и течение болезни [90]. В другом исследовании было показано, что стимуляция GPR109A масляной либо  $\beta$ -гидроксимасляной кислотой вызывает подавление сигнальных путей транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, индуцированных липополисахаридами [91]. Этот эффект сопровождался уменьшением секреции провоспалительных цитокинов в периферических макрофагах.

В условиях снижения уровня pH кишечника, поддерживаемого КЖК, подавляется рост патогенной флоры и обеспечивается относительная таксономическая стабильность комменсальных бактерий [92]. Нарушение состава этих микроорганизмов, возникающее при дисбиозе кишечника, приводит к изменению продукции КЖК. Подтверждением сказанному явилось исследование Chai et al., в котором был проведен сравнительный анализ состояния микробиоты и уровня КЖК у 29 больных IgAN и 29 здоровых людей [42]. Сравнимые группы в целом статистически значимо различались по 179 таксономическим единицам, из которых в группе больных IgAN преобладали 88 таксонов бактерий, в то время как остальные бактериальные таксоны чаще выявлялись у здоровых людей. В частности, при IgAN в отличие от контрольной группы, повышалась относительная численность класса *Alphaproteobacteria* за счет бактерий семейства *Rhizobiaceae*, а также микроорганизмов родов *Enterococcus* (из семейства *Enterococcaceae*), *Intestinibacter* (из семейства *Clostridiaceae*), *Megamonas* (из семейства *Selenomonadaceae*), *Ruminococcaceae* UCG-002 (из семейства *Ruminococcaceae*), таблица 1. При этом снижалось общее количество бактерий класса *Clostridia*, главным образом, вследствие уменьшения численности родов *Lachnospira* NK4A136 групп; *Ruminococcaceae* UCG 010, *Eubacterium*, также как и бактерий рода *Alistipes* из класса *Bacteroidia*, что согласуется с результатами других исследований [44-45]. Анализ содержания КЖК в кале, количественное определение которых проводилось с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии, показал, что при IgAN уровни уксусной, пропионовой, масляной, изомасляной и капроновой кислот были значимо ниже, чем у здоровых людей [42]. При этом выяснилось, что концентрация уксусной кислоты прямо коррелировала с числом бактерий *Eubacterium coprostanoligenes*; масляной кислоты – с бактериями рода *Alistipes*; а изомасляной кислотой – с бактериями семейств *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*. Недостаток КЖК ассоциировался с выраженностью клинико-лабораторных изменений при IgAN: пропионовая, масляная и изомасляная кислоты обратно коррелировали с уровнем общего холестерина; изомасляная и валериановая кислоты – с триглицеридами; изомасляная – с липопротеинами низкой плотности; масляная и изомасляная кислоты – с концентрацией мочевой кислоты. Напротив, показатель сывороточного альбумина был напрямую связан

с уровнем уксусной, изомасляной и капроновой кислот. Также установлено, что дефицит капроновой кислоты коррелировал с нарастанием суточной протеинурии, а масляной кислоты – с повышением концентрации азота мочевины [42]. Связь уровня бутирата с другими маркерами почечной дисфункции, такими как, сывороточный креатинин и рСКФ, подтвердили Wang S. и соавт. [93]. Концентрация бутирата в фекалиях пациентов с прогрессирующей ХБП была почти в 2 раза ниже, чем в здоровой популяции ( $1,48 \pm 0,60 \mu\text{mol/l}$  против  $3,44 \pm 2,12 \mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,001$ ). Этими же авторами было показано, что трансплантация фекальной микробиоты, полученной от больных ХБП, моделям крыс с поражением почек, вызвала ускоренное прогрессирование болезни. Последнее сопровождалось гиперпродукцией N-оксида триметиламина, которая подавлялась при введении масляной кислоты.

В исследовании Wang F. и соавт. установлено, что из 12 кишечных метаболитов, включенных в анализ, только  $\beta$ -гидроксимасляная кислота ассоциировалась со снижением риска развития IgAN [50]. Несмотря на то, что эти данные не получили подтверждения при корректировке на множественные сравнения тестом Bonferroni, роль  $\beta$ -гидроксимасляной кислоты в иммунных и окислительных процессах продолжает углубленно изучаться. В частности, в эксперименте на поврежденных эндотелиоцитах почечных клубочков применение бутирата предотвращало пироптоз (некротическую гибель) гломерулярных клеток, что сопровождалось снижением уровня протеолитического фермента каспазы 1 и маркера пироптоза белка газдермина D, а также подавлением активации сигнального пути NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B- $\alpha$  [94]. В другом исследовании стимуляция бутиратом и ацетатом GPR43 мезангиальных клеток приводила к уменьшению их пролиферации, которая была индуцирована ЛПС и высококонцентрированной глюкозой [95]. При этом эффект КЖК оказался сопоставимым с действием агониста GPR43, на фоне которых наблюдалось подавление экспрессии молекул адгезии-1 (ICAM-1), уровня моноцитарного хемотаксического протеина (MCP-1) и IL-1 $\beta$ . В экспериментальном исследовании Luo S. и соавт. выяснилось также, что  $\beta$ -гидроксимасляная кислота путем снижения продукции IL-1 $\beta$ , IL-18 и каспазы-3, предотвращает апоптоз предварительно поврежденных эпителиальных клеток почечных канальцев, опосредованный инфламмасомой NLRP3 цитоплазмы и сигнальными путями cGAS-STING [96].

Таким образом, КЖК являются важными трансмиттерами между кишечной микробиотой и другими органами, в том числе, почками, которые регулируют иммунные, противовоспалительные и антифибротические эффекты путем активации рецепторов, сопряженных с G-белком, и ингибированием фермента гистондеацетилазы.

## Заключение

Важная роль микробиоценоза ЖКТ в развитии и прогрессировании IgAN убедительно подтверждена результатами многочисленных экспериментальных и клинических исследований. Как установлено, нарушение продукции бактериальных метаболитов в условиях дисбиоза кишечника является фактором риска избыточного образования aberrантного IgA1 – триггера каскада иммунологических реакций, лежащих в основе патогенеза IgAN. Особое место в этом аспекте отводится КЖК, которые, благодаря своим физиологическим эффектам, регулируют проницаемость слизистой оболочки кишечника, подавляют избыточную интенсивность иммунного ответа и увеличивают антиоксидантную активность,

что позволяет предполагать их влияние на характер течения и прогрессирования IgAN.

Таким образом, модуляция кишечного микробиома является перспективным направлением исследований для разработки оптимальной стратегии лечения IgAN. В связи с этим представляется целесообразным изучение эффективности таких подходов, как модификация пищевого рациона, применение пре- и пробиотиков, а также трансплантация фекальной микробиоты от здоровых доноров. Уточнение места вышеуказанных методов, наряду с применением нефропротективных препаратов, глюкокортикостероидов системного и таргетного действия, позволит использовать их для персонализированной комплексной терапии IgAN.

### Источник финансирования:

Работа выполнена при поддержке гранта АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» на реализацию научно-практического проекта в сфере медицины: «Изучение предикторов неблагоприятного исхода и разработка инновационных подходов к персонализированной терапии иммуноглобулин А (IgA) нефропатии» (номер 0209-1/25).

### Funding source:

The work was supported by a grant from the Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare for the implementation of a scientific and practical project in the field of medicine: "Study of predictors of adverse outcome and development of innovative approaches to personalized therapy of immunoglobulin A (IgA) nephropathy" (number 0209-1/25).

### Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

### Вклад авторов:

ЗМЛ – общая концепция и руководство, редактирование текста рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи. КИГ – сбор данных, написание и редактирование текста рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи. ГНВ – сбор данных. ЧВИ – сбор данных, оформление иллюстративного материала. СДА – сбор данных. КЕВ – общая концепция и редактирование текста рукописи. ФНФ – редактирование текста рукописи.

### Author's contribution:

ZML – concept and supervision, manuscript editing, responsibility for the integrity of all parts of the article. KIG – data collection, manuscript writing and editing, responsibility for the integrity of all parts of the article. CVI – data collection, design of illustrations. GNV – data collection. SDA – data collection. KEV – concept and manuscript editing. FNF – manuscript editing.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.

### Информация об авторах:

**Зубкин Михаил Леонидович** – д-р мед. наук, профессор, г.н.с., руководитель клинко-диагностического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, врач-нефролог ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>, e-mail: m-zubkin@yandex.ru

**Ким Ирина Гиховна** – канд. мед. наук, в.н.с. клинко-диагностического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, врач-нефролог ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-5555-9993>, e-mail: kig21@rambler.ru

**Гудова Наталия Владимировна** – канд. биологических наук, в.н.с., руководитель центра мультиомиксных исследований микробиома человека ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, <https://orcid.org/0000-0002-9579-1102>, e-mail: natalie83@mail.ru

**Червинко Валерий Иванович** – канд. мед. наук, доцент, в.н.с. клинко-диагностического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, преподаватель кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, врач-нефролог ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0003-1051-2897>, e-mail: dok534@yandex.ru

**Солдатов Данил Аскерович** – м.н.с. клинко-диагностического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, врач-нефролог ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-4754-2555>, e-mail: danil.soldatov.1996@mail.ru

**Крюков Евгений Владимирович** – академик РАН, д-р мед. наук, начальник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>, e-mail: [evgeniy.md@mail.ru](mailto:evgeniy.md@mail.ru)

**Фролова Надия Фятовна** – д-р мед. наук, заместитель главного врача по нефрологической помощи ГБУЗ МКНИЦ «больница №52» ДЗМ, доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, <http://orcid.org/0000-0002-6086-5220>, e-mail: [nadiya.frolova@yandex.ru](mailto:nadiya.frolova@yandex.ru)

#### Author's information:

**Zubkin Mikhail Leonidovich**, <https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>, [m-zubkin@yandex.ru](mailto:m-zubkin@yandex.ru)

**Kim Irina Gikhovna**, <https://orcid.org/0000-0001-5555-9993>, e-mail: [kig21@rambler.ru](mailto:kig21@rambler.ru)

**Gudova Nataliya Vladimirovna**, <https://orcid.org/0000-0002-9579-1102>, e-mail: [natalie83@mail.ru](mailto:natalie83@mail.ru)

**Chervinko Valeriy Ivanovich**, <https://orcid.org/0000-0003-1051-2897>, e-mail: [dok534@yandex.ru](mailto:dok534@yandex.ru)

**Soldatov Danil Askerovich**, <https://orcid.org/0000-0002-4754-2555>, e-mail: [danil.soldatov.1996@mail.ru](mailto:danil.soldatov.1996@mail.ru)

**Kryukov Evgeniy Vladimirovich**, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>, e-mail: [evgeniy.md@mail.ru](mailto:evgeniy.md@mail.ru)

**Frolova Nadiya Fyatrovna**, <http://orcid.org/0000-0002-6086-5220>, e-mail: [nadiya.frolova@yandex.ru](mailto:nadiya.frolova@yandex.ru)

### Список литературы

1. Tomana M, Novak J, Julian BA et al. 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
2. Novak J, Tomana M, Matousovic K 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
3. Suzuki H, Fan R, Zhang Z 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
4. Moura IC, Arcos-Fajardo M, Gdoura A 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
5. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K et al. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2012; 81(9):833-843. DOI: 10.1038/ki.2011.501
6. Randall TD, Mebius RE The development and function of mucosal lymphoid tissues: a balancing act with micro-organisms. *Mucosal Immunol*. 2014; 7(3):455-466. DOI: 10.1038/mi.2014.11
7. 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
8. Rollino C, Vischini G, Coppo R. IgA nephropathy and infections. *J Nephrol*. 2016; 29: 463-468. DOI:10.7150/thno.49778
9. Jia-Wei He, Xu-Jie Zhou, Ji-Cheng Lu, Hong Zhang. 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
10. Park JS, Song JH, Yang WS, et al. Cytomegalovirus is not specifically associated with immunoglobulin A nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 4: 1623-6.
11. Tomino Y, Yagame M, Omata F, et al. A case of IgA nephropathy associated with adeno- and herpes simplex viruses. *Nephron*. 1987; 47: 258-61. DOI: 10.1159/000184520
12. Liu XZ, Zhang YM, Jia NY, Zhang H. Helicobacter pylori infection is associated with elevated galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy. *Ren Fail*. 2020; 42: 539-546. DOI: 10.1080/0886022X.2020.1772295
13. Satoh-Takayama N, Kato T, Motomura Y, et al. Bacteria-Induced Group 2 Innate Lymphoid Cells in the Stomach Provide Immune Protection through Induction of IgA. *Immunity*. 2020; 52: 635-649e4. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.03.002
14. Sharmin S, Shimizu Y, Hagiwara M, et al. Staphylococcus aureus antigens induce IgA-type glomerulonephritis in Balb/c mice. *J Nephrol*. 2004; 17: 504-11. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90875-3
15. Koyama A, Sharmin S, Sakurai H, et al. Staphylococcus aureus cell envelope antigen is a new candidate for the induction of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2004 Jul;66(1):121-132. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00714.x
16. Suzuki S, Nakatomi Y, Sato H, et al. Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. *Lancet*. 1994; 343: 12-16. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90875-3
17. Nyangale EP, Mottram DS, Gibson GR. Gut microbial activity, implications for health and disease: the potential role of metabolite analysis. *J Proteome Res* 2012; 11: 5573. DOI: 10.1021/pr300637d
18. Monteiro RC, Rafieh D and Gleeson PJ. Is There a Role for Gut Microbiome Dysbiosis in IgA Nephropathy? *Microorganisms*. 2022; Mar 22;10(4):683. DOI: 10.3390/microorganisms10040683
19. 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
20. 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.
21. Li Y, Wan Q, Lan Z 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
22. Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, et al. 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

23. *Maeda I, Hayashi T, Sato KK, et al.* Tonsillectomy has beneficial effects on remission and progression of IgA nephropathy independent of steroid therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jul;27(7):2806-13. DOI:10.1093/ndt/gfs053
24. *Xie Y, Nishi S, Ueno M, 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
25. *Vergano L, Loiacono E, Albera R, 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
26. *Coppo R.* The Gut-Renal Connection in IgA Nephropathy. *Semin Nephrol.* 2018 Sep;38(5):504-512. DOI:10.1016/j.semnephrol.2018.05.020
27. *Kirylyuk K, Li Y, Scolari F 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
28. *Rehnberg J, Symreng A, Ludvigsson JF, 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
29. *Xiao M, Ran Y, Shao J, et al.* 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
30. *Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP.* The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(2):265-70. DOI:10.2215/CJN.04660513
31. *Pohjonen J, Nurmi R, Metso M et al.* Inflammatory bowel disease in patients undergoing renal biopsies. *Clin Kidney J.* 2019;12(5):645-51. DOI:10.1093/ckj/sfz004
32. *Davin JC, Forget P, Mahieu PR.* 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(1):118-24. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1988.tb10609.x
33. *Papista C, Berthelot L, Monteiro RC.* Dysfunctions of the Iga system: a common link between intestinal and renal diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011;8: 126-34]. DOI: 10.1038/cmi.2010.69
34. *Thangaraju M, Cresci GA, Liu K 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
35. *Fan Y, Wang Y, Xiao H, Sun H.* Advancements in understanding the role of intestinal dysbacteriosis mediated mucosal immunity in IgA nephropathy *BMC Nephrology.* 2024; 25:203. DOI:10.1186/s12882-024-03646-3
36. *Hyman RW, Fukushima M, Diamond L, et al.* Microbes on the human vaginal epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2005;102(22):7952-7957.
37. *Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al.* Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2011;108(supplement 1):4578-4585. DOI: 10.1073/pnas.1000081107
38. *Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Ley RE, Knight R.* Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1713-1719
39. *Yatsuneneko T, Rey FE, Manary MJ et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222-227. DOI: 10.1038/nature11053
40. *Penders J, Thijs C, Vink C et al.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 2006;118(2):511-521. DOI: 10.1542/peds.2005-2824
41. *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
42. *Chai L, Luo Q, Cai K, et al.* 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
43. *Hu X, Du J, Xie Y, et al.* Fecal microbiota characteristics of Chinese patients with primary IgA nephropathy: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):97. DOI: 10.1186/s12882-020-01741-9
44. *Dong R, Bai M, Zhao J, et al.* A Comparative Study of the Gut Microbiota Associated With Immunoglobulin A Nephropathy and Membranous Nephropathy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:557368. DOI:10.3389/fcimb.2020.557368
45. *Zhong ZX, Tan JX, Tan L, et al.* Modifications of gut microbiota are associated with the severity of IgA nephropathy in the Chinese populations. *Int Immunopharmacol.* 2020;89:107085. DOI:10.1016/j.intimp.2020.107085
46. *Hu X, Fan R, Song W, et al.* Landscape of intestinal microbiota in patients with IgA nephropathy, IgA vasculitis and Kawasaki disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:1061629. DOI:10.3389/fcimb.2022.1061629
47. *Liang X, Zhang S, Zhang D et al.* Metagenomics-based systematic analysis reveals that gut microbiota Gd-IgA1-associated enzymes may play a key role in IgA nephropathy. *Front. Mol. Biosci.* 2022; Volume 9. | DOI:10.3389/fmolb.2022.970723
48. *Shin NR, Whon TW, Bae JW.* Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol.* 2015;33:496-503. DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011
49. *Qin W, Zhong X, Fan JM et al.* 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.
50. *Wang F, Li N, Ni S, 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
51. *Stanford J, Charlton K, Stefoska-Needham A, et al.* The gut microbiota profile of adults with kidney disease and kidney stones: a systematic review of the literature. *BMC Nephrol.* 2020; 21:215. DOI:10.1186/s12882-020-01805-w
52. *Jiang S, Xie S, Lv D, et al.* A reduction in the butyrate producing species *Roseburia* spp. and *Faecalibacterium*

- prausnitzii is associated with chronic kidney disease progression. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2016;109:1389-96. DOI: 10.1007/s10482-016-0737-y
53. *Li Y, Su X, Zhang L, 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
54. *Gleeson P, Benech N, Chemouny 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
55. *Schroeder BO, Ehmann D, Precht JC et al*. Paneth cell  $\alpha$ -defensin 6 (HD-6) is an antimicrobial peptide. *Mucosal Immunol*. 2015 May;8(3):661-71. doi: 10.1038/mi.2014.100
56. *McCarthy DD, Kujawa J, Wilson C 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
57. *Chemouny JM, Gleeson PJ, Abbad L, 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
58. *Di Leo V, Gleeson PJ, Sallustio F et al*. Rifaximin as a Potential Treatment for IgA Nephropathy in a Humanized Mice Model. *J. Pers. Med*. 2021; 11: 309. DOI: 10.3390/jpm11040309
59. *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.
60. *Chen Y-Y, Chen D-Q, Chen L, 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
61. *Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, et al*. Gut microbiota-dependent trime-thylamine 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
62. *Brestoff JR, 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
63. *Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, et al*. Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients*. 2023; 15(9):2211. DOI:10.3390/nu15092211.
64. *Shin Y, Han S, Kwon J, et al*. Roles of Short-Chain Fatty Acids in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* 2023;15: 4466. DOI:10.3390/nu15204466
65. *Kim CH, Park J, Kim M*. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation. *Immune Netw*. 2014;14(6):277-288. DOI: 10.4110/in.2014.14.6.277
66. *Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al*. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*. 2009;461(7268):1282-1286. DOI: 10.1038/nature085306
67. *Khosravi A, Mazmanian SK*. 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
68. *Li L, Ma L, Fu P*. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and kidney diseases. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:3531-3542. DOI:10.2147/DDDT.S150825
69. *Liu X-f, Shao J-b, Liao Y-T et al*. Regulation of short-chain fatty acids in the immune system. *Front. Immunol*. 2023;14:1186892. DOI:10.3389/fimmu.2023.1186892
70. *Ni YF, Wang J, Yan XL et al*. Histone deacetylase inhibitor, butyrate, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Respir Res* (2010) 11(1):33. DOI: 10.1186/1465-9921-11-33
71. *Lin MY, de Zoete MR, van Putten JP, 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
72. *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
73. *Karaki S, Tazoe H, Hayashi H et al*. Expression of the short-chain fatty acid receptor, GPR43, in the human colon. 2008;39:135-142. DOI:10.1007/s10735-007-9145-y
74. *Tazoe H, Otomo Y, Karaki S et al*. Expression of short-chain fatty acid receptor GPR41 in the human colon. *Biomed Res*. 2009;30:149-156. DOI:10.2220/biomedres.30.149
75. *Lu J, Chen PP, Zhang JX et al*. GPR43 deficiency protects against podocyte insulin resistance in diabetic nephropathy through the restoration of AMPK $\alpha$  activity. *Theranostics* 2021; 11(10): 4728-4742. DOI:10.7150/thno.56598
76. *Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, et al*. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(11):4410-4415. DOI:10.1073/pnas.1215927110
77. *Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ et al*. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 1987;28: 1221-1227. DOI: 10.1136/gut.28.10.1221
78. *Park J, Kim M, Kang S G et al*. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway. *Mucosal Immunol*. 2015 Jan;8(1):80-93. DOI:10.1038/mi.2014.44
79. *Delgoffe GM, Kole TP, Zheng Y, et al*. The mTOR kinase differentially regulates effector and regulatory T cell lineage commitment. *Immunity*. 2009;30(6):832-844. DOI:10.1016/j.immuni.2009.04.014
80. *Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al*. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012;61(2):364-371. DOI: 10.2337/db11-1019
81. *Rozengurt N, Wu SV, Chen MC, et al*. Colocalization of the alpha-subunit of gustducin with PYY and GLP-1 in L cells of human colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006; 291(5):G792-G802. DOI: 10.1152/ajpgi.00074.2006
82. *Zaibi MS, Stocker CJ, O'Dowd J, et al*. Roles of GPR41 and GPR43 in leptin secretory responses of murine adipocytes to short chain fatty acids. *FEBS Lett*. 2010;584(11):2381-2386. DOI: 10.1016/j.febslet.2010.04.027
83. *Freeland KR, Wolever TM*. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha. *Br J Nutr*.

2010;103(3):460-466. DOI:10.1017/S0007114509991863

84. *Gerard C and Vidal H.* Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:29. DOI: 10.3389/fendo.2019.00029

85. *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

86. *Donohoe DR, Garge N, Zhang X, 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

87. *Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, et al.* Short-chain fatty acids stimulate the migration of neutrophils to inflammatory sites. *Clin Sci (Lond)* (2009) 117(9):331-8. DOI: 10.1042/CS20080642

88. *Van Deun K, Pasmans F, Ducatelle R, 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

89. *Fernández-Rubio C, Ordóñez C, Abad-González 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.

90. *Gong Y, Jin X, Yuan B 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

91. *Chen G, Ran X, Li 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

92. *Roy CC, Kien CL, Bouthillier L, Levy E.* Short-chain fatty acids: ready for prime time? *Nutr Clin Pract.* 2006;21(4):351-66. DOI:10.1177/0115426506021004351

93. *Wang S, Lv D, Jiang S 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. DOI:10.1042/CS20190171

94. *Gu J, Huang W, Zhang W et al.* Sodium butyrate alleviates high-glucose-induced renal glomerular endothelial cells damage via inhibiting pyroptosis. *Immunopharmacol.* 2019 Oct;75:105832. DOI:10.1016/j.intimp.2019.105832

95. *Huang W, Guo HL, Deng X 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

96. *Luo S, Yang M, Han Y 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

Дата получения статьи: 29.01.2026

Дата принятия к печати: 30.04.2026

Submitted: 29.01.2026

Accepted: 30.04.2026