

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-237-246

Микробиом кишечника у больных, получающих гемодиализ, и влияние синбиотика на его профиль

Е.В. Шутов^{1,2}, С.А. Большаков¹, Д.А. Теплюк^{1,3}, Ч.С. Павлов^{1,3}, С.М. Сороколетов¹

¹ ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ,

125284, г. Москва, проезд 2-й Боткинский, д. 5, к. 22, Российская Федерация

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1, Российская Федерация

³ ФGAOУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,

119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Шутов Е.В., Большаков С.А., Теплюк Д.А. и соавт. Микробиом кишечника у больных, получающих гемодиализ, и влияние синбиотика на его профиль. *Нефрология и диализ.* 2026. 28(2):237-246. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-237-246

Gut microbiota in patients undergoing hemodialysis and the effect of synbiotic therapy on its composition

E.V. Shutov^{1,2}, S.A. Bolshakov¹, D.A. Teplyuk^{1,3}, Ch.S. Pavlov^{1,3}, S.M. Sorokoletov¹

¹ Botkin Hospital, 5, 2nd Botkinsky Drive, Building 22, Moscow, 125284, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,

2/1 Barrikadnaya Street, Building 1, Moscow, 125993, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

8, Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, 119048, Russian Federation

For citation: Shutov E.V., Bolshakov S.A., Teplyuk D.A. et al. Gut microbiota in patients undergoing hemodialysis and the effect of synbiotic therapy on its composition. *Nephrology and Dialysis.* 2026. 28(2):237-246. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-237-246

Резюме

Введение. Динамично развивающийся ландшафт научных открытий демонстрирует влияние микробиоты кишечника на здоровье человека, гомеостаз и на течение и развитие заболеваний. Ось «кишечник–почки» имеет важнейшее значение во взаимодействии между микробиотой кишечника и функцией почек. Дисбиоз и нарастающие биохимические изменения кишечного содержимого при почечной недостаточности приводят к хроническому воспалению с нарушением проницаемости стенки кишки. Системная транслокация токсических метаболитов измененной микробиоты, в частности уремических токсинов, способствует повреждению практически всех органов, в том числе и почек.

В настоящее время имеются лишь единичные и противоречивые работы по изучению микробиоты кишечника и метаболитов у больных, получающих гемодиализ, и влиянию синбиотиков на них.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование вошли 26 пациентов, получающих стандартный адекватный гемодиализ 3 р/в неделю, у которых исследовались образцы микро-

Адрес для переписки: Шутов Евгений Викторович

e-mail: shutov_e_v@mail.ru

Corresponding author: Evgeny V. Shutov

e-mail: shutov_e_v@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1047-0378>

биоты кишечника. Исследование включало 2 фазы до приема синбиотика и через 2 месяца после приема. Состав микробиоты оценивался путем проведения 16S секвенирования с последующим биоинформатическим анализом.

Результаты. Применение синбиотика достоверно повлияло на изменение альфа- и бета-разнообразия кишечной микробиоты у больных на гемодиализе. После применения синбиотика были зафиксированы значимые изменения индексов альфа разнообразия: индексы Шеннона и Чао 1 снизились. Анализ бета-разнообразия микробиоты кишечника у пациентов в исследовании показал достоверный сдвиг в профиле микробных сообществ после завершения лечения: индекс Брея-Кёртиса зафиксировал значимую кластеризацию образцов. В то время, как исходные профили микробиоты пациентов были относительно сходны, после вмешательства наблюдается достоверное увеличение дисперсии. Отмечено повышение представленности семейств *Lactobacillaceae* и *Veillonellaceae*, в то же время, уменьшилось количество семейств *Anaerovoracaceae* и *Acidaminococcaceae* за счет родов: [*Ruminococcus*] *gnavus*, [*Ruminococcus*] *gauvreauii*, *Phascolarctobacterium* и *Sutterella*.

Выводы. Полученные результаты профиля микробиоты кишечника у пациентов до применения синбиотика и после носят сложный характер для интерпретации, однако применение синбиотика, на наш взгляд, приводит к позитивным изменениям. Окончательная же трактовка результатов воздействия синбиотика на микробиоту должна осуществляться с учетом изменения метаболитов в крови и динамики состояния пациентов и требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: ХБП, микробиота кишечника, гемодиализ, 16S рРНК-секвенирование, синбиотик

Abstract

Introduction. Growing evidence highlights the critical role of the gut microbiota in human health, homeostasis, and disease development and progression. The gut-kidney axis plays a pivotal role in mediating the interaction between the gut microbiota and renal function. Dysbiosis and progressive biochemical alterations within the intestinal milieu contribute to chronic inflammation and increased intestinal permeability. The systemic translocation of toxic microbial metabolites, particularly uremic toxins, may result in damage to multiple organ systems, including the kidneys.

Currently, data on the gut microbiota and its metabolites in patients undergoing hemodialysis, as well as on the effects of symbiotic therapy in this population, remains limited and often conflicting.

Methods. The prospective cohort study included 26 patients receiving standard, adequate hemodialysis three times weekly. Gut microbiota samples were collected and analysed at two time points: before initiation of symbiotic therapy, and after months of treatment. Microbial composition was assessed using 16S rRNA sequencing followed by bioinformatic analysis.

Results. Synbiotics therapy significantly affected the alpha and beta diversity of the gut microbiota in patients undergoing hemodialysis. Significant changes in alpha-diversity indices were observed following treatment, with decreases in both the Shannon and Chao1 indices. Analysis of beta diversity demonstrated a significant shift in microbial community composition after completion of symbiotic therapy. Specifically, the Bray-Curtis dissimilarity index revealed significant clustering of post-treatment samples. Although baseline microbiota profiles were relatively similar among patients, microbial community dispersion increased substantially following the intervention. Synbiotic therapy was associated with relative abundances of the families *Lactobacillaceae* and *Veillonellaceae*, whereas abundancies of the families *Anaerovoracaceae* and *Acidaminococcaceae* decreased. These changes were accompanied by reduction in the relative abundance of [*Ruminococcus*] *gnavus*, [*Ruminococcus*] *gauvreauii*, *Phascolarctobacterium*, and *Sutterella*.

Conclusion. The observed changes in the gut microbiota composition following symbiotic therapy are complex and difficult to interpret definitely. Nevertheless, we believe that synbiotics administration may promote favorable alternations in the interstitial microbial community. A comprehensive assessment of the clinical significance of these changes should incorporate analyses of circulating metabolites and patient outcomes. Further studies are needed to clarify the effects of synbiotics on the gut microbiota and their potential therapeutic implications in patients undergoing hemodialysis.

Key words: chronic kidney disease (CKD), gut microbiota, hemodialysis, 16S rRNA gen sequencing, synbiotics

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – самое распространённое и тяжёлое неинфекционное заболевание, поражающее более 10% населения и пре-

вышающее по количеству страдающих ею лиц сердечно-сосудистые и онкологические заболевания вместе взятые. В настоящее время более 850 миллионов человек страдают от ХБП и от острого повреждения почек [1-5]. При прогрессировании

ХБП до терминальной стадии заместительная почечная терапия, включая диализ или трансплантацию почки, становятся необходимыми для сохранения жизни. Однако эти методы лечения сопряжены с большими финансовыми затратами и нехваткой донорских органов. С другой стороны, терминальная стадия ХБП, сопряжена с высокими показателями смертности и заболеваемости [6, 7].

Ось «кишечник–почки» имеет важнейшее значение во взаимодействии между микробиомом кишечника и функцией почек. Этот путь коммуникации играет центральную роль в здоровье почек, опосредуя воспаление, уремическую токсичность и метаболические процессы [8]. Микробиом кишечника, содержащий разнообразные микробы, такие как бактерии, продуцирующие короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) в результате ферментации клетчатки, поддерживает целостность кишечного барьера и уменьшает воспаление [9]. Однако дисбаланс микробиоты кишечника, часто наблюдаемый при ХБП, может нарушить эти полезные функции, приводя к системной токсичности и увеличению нагрузки на почки [10]. При ХБП снижение скорости клубочковой фильтрации уменьшает выведение уремических токсинов, таких как индоксилсульфат и п-крезилсульфат, что приводит к их накоплению в кровотоке [11]. Эти токсины вызывают оксидативный стресс и воспаление в тканях почек, ускоряя прогрессирование ХБП. Более того, дисбактериоз и запоры у пациентов с ХБП могут привести к избытку вредных метаболитов, включая аммиак и фенолы, что еще больше ухудшает функцию почек и способствует осложнениям, таким как сердечно-сосудистые заболевания [12]. Повышенная проницаемость кишечника, часто называемая «синдромом повышенной проницаемости кишечника», также связана с ХБП, позволяя эндотоксинам, таким как липополисахариды (ЛПС), попадать в кровоток. Эти эндотоксины вызывают системное воспаление, способствуют прогрессированию ХБП и ухудшению функции почек [13]. Таким образом, хроническое воспалительное состояние, наблюдаемое у пациентов с ХБП, частично обусловлено изменениями кишечного барьера и микробиоты, что подчеркивает роль оси кишечник-почки в прогрессировании заболевания.

В настоящее время имеются лишь единичные и противоречивые работы по изучению микробиоты кишечника и метаболитов у больных, получающих гемодиализ, и влиянию синбиотиков на них. Целью исследования было восполнить этот пробел и изучить микробиоту кишечника у пациентов, получающих гемодиализ, и влияние синбиотика на ее состав.

Материалы и методы

Нами проведено проспективное когортное исследование 26 пациентов, средний возраст $53 \pm 12,4$ г.

(12ж/14м), получающих стандартный, адекватный гемодиализ 3 р/в неделю, у которых исследовались образцы микробиома кишечника. Исследование включало 2 фазы до приема синбиотика и через 2 месяца после его приема. В исследовании использовался синбиотик, содержащий бифидобактерии, лактобактерии и фруктоолигосахариды. Режим приема, согласно инструкции по 1 капсуле 1 р/день.

Протокол исследования был одобрен на заседании ЛЭК №24-23 от 07.12.2023 г. ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, после проверки его соответствия требованиям Хельсинкской декларации (IV-адаптация). Все участники подписали информированное согласие.

Биоматериал пациентов в объеме 1 мл собирали из образцов утреннего стула стерильным шпателем в эппендорфы 2,0 мл, сразу же смешивая с 200 мкл стабилизирующего буферного раствора (Буфер ТЕ, Трис-ЭДТА). Образцы замораживались при температуре -80 С с последующей транспортировкой в лабораторию.

Выделение ДНК

Для выделения ДНК фильтры Sterivex вынимали и разрезали на несколько частей стерильными ножницами. Фрагменты фильтров помещали в пробирки PowerBeads из набора Qiagen PowerLyzer PowerSoil (Qiagen, Германия). В каждую пробирку PowerBeads добавляли одну 5-миллиметровую бусину из нержавеющей стали (Qiagen, Германия) для повышения эффективности гомогенизации. Остальные этапы выполнялись с помощью набора Qiagen PowerLyzer PowerSoil (Qiagen, Германия) в соответствии с инструкциями производителя. Количественное определение выделенной ДНК проводили с помощью флуорометра Qubit.

16S-секвенирование микробиоты

Библиотеки ампликонов для гипервариабельной области V4 гена 16S рРНК были подготовлены с использованием двухэтапной стратегии ПЦР. Каждый образец выделенной ДНК из окружающей среды и два отрицательных контроля ПЦР проводили в двух ПЦР-репликах. Первый раунд ПЦР проводили с использованием qPCRmix-HS SYBR (Evrogen, Россия) со следующими праймерами в концентрации 0,25 мкМ: V4_515F TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTGTATAAGAGACAG [NN] GTGBCAGCMGCCGCGGTAA и V4_805R GTCTCGTGGTGGCTCGGAGATGTGTGTATAAGAGACAG [NN] GACTACNVGGGTMTCTAATCC, где первая часть соответствовала частичному адаптеру Illumina TruSeq, [NN] соответствует 1-3 нт спейсеру вырожденной гетерогенности, а последняя часть соответствует праймерам 515F [14] и Pro-mod-805R [15], соответственно.

Амплификацию проводили с помощью системы детекции CFX96 Touch Real-Time PCR (BioRad, США). Параметры циклирования были такими же, как описано ранее [16]. В зависимости от кривой амплификации амплификационную смесь разбавляли в 4-8 раз и использовали в качестве матрицы для второй ПЦР. Вторую ПЦР проводили с помощью ScreenMix-HS (Evrogen, Россия) с использованием следующих праймеров в концентрации 0,5 мкМ: R1TM AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACA XXXXXX CGTCGGCAGCGTC и R2TM CAAGCAGAAGACGGCATACGAGAT XXXXXX GTCTCGTGGTGGCTCGG, где первая часть соответствовала олигонуклеотидам P5 или P7 Illumina flowcell, XXXXXX соответствовали 6-нтным индексным последовательностям, а последняя часть соответствовала частичным адаптерам Illumina TruSeq, отжигающимся от хвоста первых праймеров ПЦР. Амплификацию проводили на термоциклере Veriti (Applied Biosystems, США) с использованием параметров циклирования, описанных ранее [16]. Полученные библиотеки проверяли на агарозном геле и объединяли эквимольно. Конечный пул очищали с помощью набора QIAquick Gel Extraction Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с протоколами производителя.

Секвенирование проводили с использованием системы MiSeq™ Personal Sequencing System (Illumina, Сан-Диего, Калифорния, США) с использованием парных чтений длиной 156 п.о. Инструмент 'Trim reads' в CLC Genomics Workbench 20.0 (Qiagen, Германия) использовался для качественной фильтрации и удаления остатков, соответствующих праймерам 515F и Pro-mod-805R. Демультимплексирование проводили с помощью пакета deML с параметрами по умолчанию [17].

Биоинформатический анализ

Перед обработкой данных 16S рРНК секвенирования с помощью пакета fastp проведено удаление праймеров. Далее обработка данных последовательностей гена 16S рРНК выполнена в R с использованием пакета DADA2 (версия 1.32.0). Для каждого из шести запусков секвенирования MiSeq (Illumina) независимо проведены этапы фильтрации и обрезки ридов, оценки ошибок секвенирования, инференса ампликонных вариантов последовательностей (ASV), слияния парных ридов и удаления химер. Результаты всех запусков были объединены в единую таблицу, после чего для образцов с техническими репликами произведено суммирование количеств ASV. После объединения таблиц ASV из всех запусков, был выполнен финальный этап удаления химерных последовательностей с использованием консенсусного алгоритма в пакете DADA2. Для обеспечения статистической достоверности дальнейшего анализа

были исключены образцы с глубиной секвенирования менее 1000 прочтений. Таксономическую классификацию проводили с использованием базы данных SILVA версии 138.2. Финальный набор данных был структурирован в виде phyloseq объекта. Далее был проведен дополнительный контроль качества и фильтрация данных для минимизации технических артефактов. Сначала анализировали распределение обильности ASV и выбрали пороговые значения фильтрации на основе квантильного анализа. Применена комбинированная фильтрация таксонов по: 1) исключены ASV с общей обильностью ≤ 10 прочтений (значение выше 10-го перцентиля для обеспечения статистической надежности), 2) исключены ASV по распространенности (присутствие в $< 5\%$ образцов), 3) удаление таксонов без назначенного Phylum, 4) исключение последовательностей потенциальных контаминант.

В исследовании изучалось: альфа-разнообразие – показатель, отражающий видовое богатство и равномерность распределения видов в пределах биологического образца, что определяется индексами Чао 1, Шеннона. Индекс Чао 1 – мера наблюдаемого/скрытого разнообразия; индекс Шеннона – мера разнообразия и плавности микробиома, где более высокий индекс соответствует большему разнообразию; индексы Берегера-Паркера и Пилелу – это показатели, используемые для оценки разнообразия и структуры сообществ; индекс Берегера-Паркера измеряет доминирование одного вида (макс. число особей / общее число), а индекс Пилелу оценивает выровненность (равномерность распределения) разных родов микроорганизмов в одном образце. Кроме того, оценивалось: бета-разнообразие – разнообразие видов между двумя биологическими образцами. Индекс **UniFrac** (Unique Fraction) – это метрика расстояния, используемая в экологии микробиома для сравнения микробных сообществ, учитывающая филогенетическое родство между организмами, а не только их присутствие/отсутствие или обилие. Он сравнивает образцы, анализируя общие и уникальные ветви на филогенетическом дереве сообществ, и существует в виде **невзвешенной** (учитывает только наличие/отсутствие) и **взвешенной** (учитывает обилие организмов) версий. Индекс Брея-Кёртиса – наблюдает количественные различия между таксонами.

Статистический анализ

Выполняли в среде R версии 4.4.2 с использованием специализированных пакетов для анализа данных метагеномики. Альфа-разнообразие оценивали с помощью пакета vegan, рассчитывая индексы Шеннона, Чао1, доминирования Бергера-Паркера и выравнивания Пилелу. Для сравнения альфа-разнообразия между группами применяли многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA)

с поправкой на пол, возраст, используя пакет lme4, с последующим post-hoc анализом методом Тьюки (пакет emmeans). Бета-разнообразие анализировали с использованием метрик Брея-Кертиса и UniFrac (взвешенного и невзвешенного) через пакет phyloseq, визуализируя результаты методом главных координат (PCoA). Статистическую значимость различий в составе микробиома между группами определяли с помощью PERMANOVA (пакет vegan, функция adonis2) с учетом ковариат. Дифференциальную численность таксонов выявляли с помощью ANCOM-BC (пакет ANCOMBC) с поправкой Бенджамини-Хохберга на множественные сравнения. Все графики создавали с использованием пакета ggplot2. Изменения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Было обследовано 26 больных, получающих гемодиализ, роды микробов (микроорганизмов), которые были выявлены у пациентов, до лечения и после представлены Таблице 1 и Рисунке 1.

Специфичные роды до приема синбиотика были *Sellimonas*, *Lachnospiraceae* AC2044 group, *Faecalimonas*, после приема синбиотика: *Colidextribacter*, Family XIII AD3011 group.

Общие роды до и после приема синбиотика: *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Fusicatenibacter* составляли вместе более 50% всей микробиоты (Рисунок 2).

Альфа разнообразие микробиоты кишечника представлено в Таблице 2.

Таблица 1 | Table 1

Наиболее представленные роды до и после приема синбиотика (топ 15), для всей группы
Most Abundant Bacterial Species Before and After Synbiotic Administration (Top 15) in the Overall Cohort

Общие роды между группами	<i>Streptococcus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Fusicatenibacter</i> , CAG-352, <i>Blautia</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Escherichia-Shigella</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> UCG-003, <i>Gemminger</i> , <i>Collinsella</i> , [<i>Ruminococcus</i>] <i>gnavus</i> group, <i>Catenibacterium</i> , <i>Intestinibacter</i> , <i>Agathobacter</i> , <i>Dorea</i> , <i>Anaerobutyricum</i> , <i>Segatella</i> , <i>Lactobacillus</i> , [<i>Ruminococcus</i>] <i>gavreaii</i> group, <i>Roseburia</i> , <i>Lachnospiraceae</i> ND3007 group, <i>Holdemanella</i> , <i>Romboutsia</i> , <i>Clostridium</i> , [<i>Eubacterium</i>] <i>ruminantium</i> group, <i>Christensenellaceae</i> R-7 group, <i>Mediterraneibacter</i> , <i>Enterocloster</i> , <i>Bifidobacterium</i> , UCG-005, <i>Alistipes</i> , UCG-002, <i>Ligilactobacillus</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Dialister</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Lachnospiraceae</i> NK4A136 group, <i>Thomasclavelia</i> , [<i>Eubacterium</i>] <i>eligens</i> group, <i>Parabacteroides</i> , <i>Monoglobus</i> , <i>Lachnospira</i> , [<i>Clostridium</i>] <i>innocuum</i> group, NK4A214 group, <i>Lactococcus</i> , <i>Lachnospiraceae</i> UCG-010, <i>Flavonifractor</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Eggerthella</i> , <i>Agathobaculum</i> , <i>Odoribacter</i> , <i>Lachnoclostridium</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , CAG-56, <i>Senegalimassilia</i> , [<i>Eubacterium</i>] <i>siraeum</i> group, <i>Ruthenibacterium</i> , <i>Marvinbryantia</i> , <i>Acutalibacter</i> , <i>Mogibacterium</i> , <i>Parasutterella</i> , <i>Bilophila</i> , UCG-003, [<i>Eubacterium</i>] <i>xylanophilum</i> group, <i>Haemophilus</i> , <i>Methanobrevibacter</i> , <i>Lachnospiraceae</i> FCS020 group, <i>Oscillibacter</i> , [<i>Eubacterium</i>] <i>ventriosum</i> group
---------------------------	---

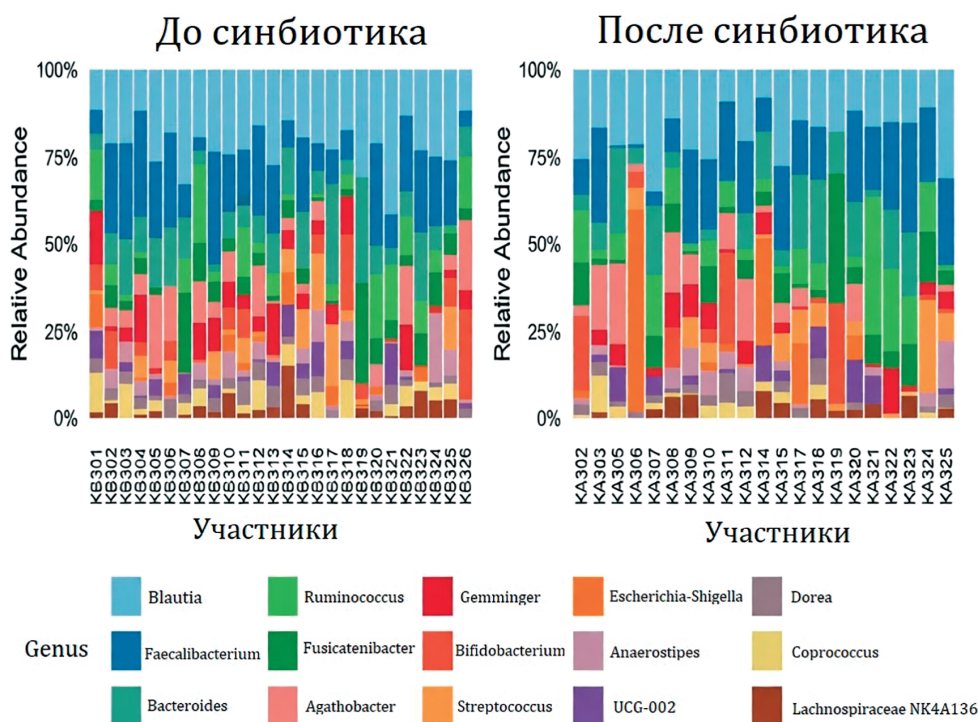


Рис. 1. Наиболее представленные роды до и после приема синбиотика (топ 15), для каждого пациента

Fig. 1. Relative abundances of the 15 most prevalent bacterial species before and after synbiotic administration in individual patients

Пересечение родов до и после приема синбиотиков

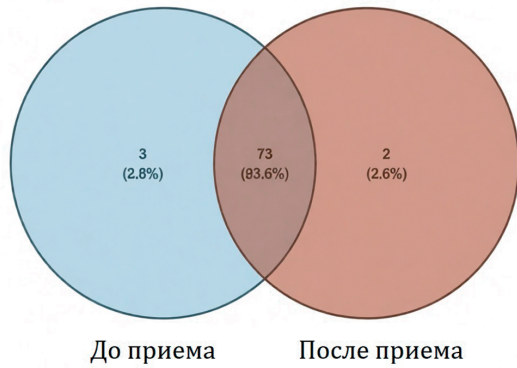


Рис. 2. Общие роды до и после лечения синбиотиком

Fig. 2. Bacterial species shared by patients before and after synbiotic treatment

Графическое представление альфа разнообразия представлено на Рисунке 3.

Применение синбиотика привело к статистически значимым изменениям индексов альфа разнообразия: индексы Шеннона и Чао 1 снизились, индекс Бергера-Паркера вырос, а индекс Пилоу не изменился.

Данные бета-разнообразия микробиоты кишечника, представлены в Таблице 3.

Сравнительные данные дисперсии исследуемых образцов до и после применения синбиотика представлены в Таблице 4.

Индексы бета разнообразия UniFrac и Bray-Curtis достоверно изменились после лечения синбиотиком, что говорит об изменении состава микробиоты у пациентов.

Изменения представленности таксонов (на уровне родов) до и после приема синбиотика, представлены в Таблице 5.

Таблица 2 | Table 2

Сравнение индексов альфа-разнообразия до и после приема синбиотика (данные нормализованы на глубину секвенирования, поправки на пол, возраст и FDR)
Comparison of Alpha-Diversity Indices Before and After Synbiotic Administration (Data Normalized for Sequencing Depth and Adjusted for Sex, Age, and False Discovery Rate)

Индекс α-разнообразия	Коэффициент в регрессии	p-value до поправки	p-value после поправки
Shannon	-0.228	<0.001	<0.001
Chao1	-17.35	<0.0001	<0.0001
Berger Parker	0.034	0.047	0.049
Pielou Evenness	-0.007	0.506	0.509

Индексы альфа-разнообразия: До vs После лечения

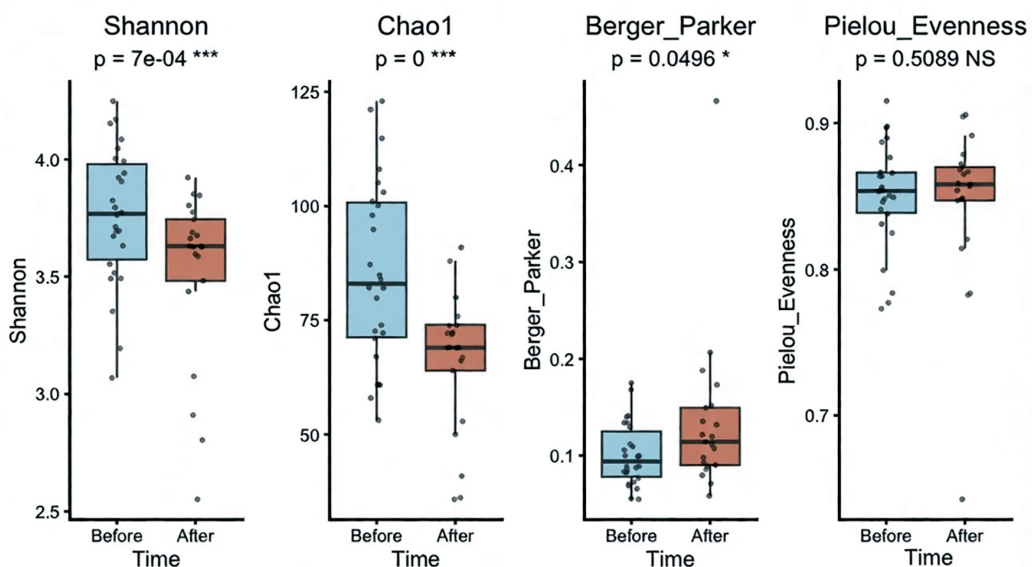


Рис. 3. Альфа-разнообразие микробиоты кишечника до лечения и после лечения синбиотиком

Fig. 3. Alpha Diversity of the Intestinal Microbiota Before and After Synbiotic Treatment**

Таблица 3 | Table 3

Индексы бета-разнообразия до и после приема синбиотика с поправкой на пол и возраст
Beta Diversity Indices Before and After Synbiotic Administration, Adjusted for Sex and Age

Индекс β-разнообразия	R2	F-статистика	p-value до поправки	p-value после поправки
UniFrac	0.035	1.593	0.005	0.0075
Weighted UniFrac	0.019	0.886	0.378	0.378
Bray-Curtis	0.033	1.49	0.001	0.0030

Таблица 4 | Table 4

Дисперсия образцов (с поправкой на пол, возраст и множественное тестирование)
Sample variance (adjusted for sex, age, and multiple testing correction)

Индекс β-разнообразия	коэффициент регрессии	t-статистика	p-value (ANCOVA)	p-value (PERMDISP)	p-value после поправки
UniFrac	0.039	3.367	0.00163	0.003	0.0045
Weighted UniFrac	0.005	0.397	0.694	0.705	0.705
Bray-Curtis	0.048	4.93	1.33e-05	0.001	0.001

Таблица 5 | Table 5

Семейства микроорганизмов до и после приема синбиотика
Families of microorganisms before and after synbiotics administration

Семейство	Направление после приема пробиотика	lfc	q-value
<i>Lactobacillaceae</i>	Увеличился	2.259	0.0018
<i>Anaerovoracaceae</i>	Уменьшился	-0.826	0.01001
<i>Acidaminococcaceae</i>	Уменьшился	-0.589	0.0199
<i>Veillonellaceae</i>	Увеличился	1.280	0.0005

Таблица 6 | Table 6

Роды микроорганизмов до и после приема синбиотика
Microbial species before and after symbiotics administration

Роды микроорганизмов	Направление после приема пробиотика	lfc	q-value
<i>Catenibacterium</i>	Увеличился	1.351	0.0059
<i>Erysipelotrichaceae</i> UCG-003	Уменьшился	-0.806	0.0249
[<i>Eubacterium</i>] eligens group	Увеличился	0.805	0.0066
[<i>Eubacterium</i>] ventriosum group	Увеличился	0.826	0.0093
[<i>Ruminococcus</i>] gauvreauii group	Уменьшился	-0.723	0.0078
[<i>Ruminococcus</i>] gnavus group	Уменьшился	-0.920	0.0192
<i>Lachnospiraceae</i> NK4A136 group	Увеличился	0.599	0.0499
<i>Acutalibacter</i>	Увеличился	0.712	0.0147
<i>Phascolarctobacterium</i>	Уменьшился	-0.589	0.0176
<i>Dialister</i>	Увеличился	1.280	0.0004
<i>Parasutterella</i>	Увеличился	1.321	0.0001
<i>Sutterella</i>	Уменьшился	-0.642	0.0132

Изменения представленности родов микроорганизмов до и после приема синбиотика, представлены в Таблице 6.

Применение синбиотика привело к достоверному изменению родов и семейств микроорганизмов, что

представлено в Таблицах 5 и 6, из которых видно, что отмечено увеличение представителей семейств *Lactobacillaceae* и *Veillonellaceae* и родов *Catenibacterium*, *Eubacterium*, *Lachnospiraceae*, *Acutalibacter*, *Dialister* и *Parasutterella*.

Обсуждение

Как правило, у пациентов с ХБП наблюдается снижение количества противовоспалительных микробов, продуцирующих бутират, таких как *Roseburia*, *Prevotella* и *Bacteroides*, наряду с увеличением количества провоспалительных микробов, таких как *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [18, 19, 20]. Так, проведенное исследование показало, что у пациентов с ХБП наблюдается более высокая относительная численность *Klebsiella*, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Enterobacteriaceae*, *Lachnospiraceae* и *Fusobacterium* по сравнению со здоровыми людьми [21].

Наш анализ представленности микроорганизмов у пациентов на гемодиализе продемонстрировал, что наиболее распространенными родами до начала приема пробиотика были *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Fusicatenibacter*, которые вместе составляли более 50% всей микробиоты. После завершения курса приема синбиотика серьезных сдвигов в представленности данных родов не произошло, они по-прежнему в совокупности составляли более 50% всех родов микроорганизмов.

После применения синбиотика были зафиксированы статистически значимые изменения индексов альфа разнообразия: индексы Шеннона и Чао 1 снизились. Ранее было показано, что у пациентов на ГД альфа разнообразие повышено по сравнению со здоровой популяцией [22]. В то же время индекс Бергера-Паркера вырос, а индекс Пиелу не изменился. В целом, оценка альфа разнообразия до сих пор вызывает трудности в интерпретации изменений, существует точка зрения, что снижение разнообразия может свидетельствовать о стабилизации микробиоты кишечника [23]. Хотя высокое альфа-разнообразие может быть связано с уменьшением заболеваемости, некоторые концептуальные подходы предполагают, что оно может быть вредным или нейтральным. Экологические модели показывают, что высокое разнообразие может дестабилизировать микробиому, требовать усиления конкурентных взаимодействий для обеспечения стабильности, что снижает общую продуктивность сообщества. [24] Существуют эмпирические доказательства того, что высокое альфа-разнообразие не всегда свидетельствует о здоровом микробиоме. Метаанализ данных нескольких исследований показал, что разнообразие микробиома не всегда выше у здоровых пациентов, чем у больных. [25, 26] У наших больных повысился индекс Бергера-Паркера, это указывает на то, что удельный вес высоко-представленных таксонов увеличился за счет вытеснения/исчезновения более редких мало-представленных таксонов.

Анализ бета-разнообразия микробиоты кишечника у пациентов в исследовании указывает на до-

стоверный сдвиг в профиле микробных сообществ после завершения лечения: индекс Брея-Кёртиса фиксирует статистически значимую кластеризацию образцов (свидетельство того, что профили микробиоты кишечника до и после разные). Кроме того, очевидно, что дисперсия образцов до лечения значимо ниже, чем после лечения. Повышенная дисперсия в группе после лечения свидетельствует о гетерогенности ответа на терапию. В то время как исходные профили микробиоты пациентов были относительно сходны, после вмешательства наблюдается достоверное увеличение дисперсии, что может быть связано с индивидуальными особенностями метаболизма, иммунного ответа или исходного состояния микробиома.

Под влиянием применения исследуемого синбиотика представленность 2-х семейств и 7-ми родов микроорганизмов выросла, а представленность 2-х семейств и 4-х родов снизилась после лечения. Следует отметить повышение представленности семейств *Lactobacillaceae* и *Veillonellaceae* (помогает поддерживать баланс микробиоты в кишечнике) [27, 28]. Основная особенность молочнокислых бактерий – способность образовывать молочную кислоту в качестве основного продукта брожения. Молочная кислота положительно влияет на перистальтику кишечника человека, уменьшает метеоризм, а также способна оказывать стимулирующее действие на секреторную деятельность слюнных желез. Молочнокислые бактерии не участвуют в возникновении каких-либо патологических процессов, напротив, они оказывают положительный эффект на жизнедеятельность человеческого организма [29, 30]. В то же время, уменьшилось количество семейств *Anaerovoracaceae* и *Acidaminococcaceae* за счет родов: [*Ruminococcus*] *gnavus*, [*Ruminococcus*] *gnavreaultii*, *Phascolarctobacterium* и *Sutterella*. Влияние этих родов пока недостаточно изучено, однако ряд работ показывает корреляцию с негативными последствиями для организма, так увеличение *Phascolarctobacterium* коррелирует с диабетом и депрессией, которые особенно распространены у больных на гемодиализе. [31].

Выводы

Полученные результаты профиля микробиома кишечника у пациентов до применения синбиотика и после носят сложный характер для интерпретации, однако применение синбиотика, на наш взгляд, приводит к позитивным изменениям. Окончательная же трактовка результатов воздействия на синбиотика на микробиоту должна осуществляться с учетом изменения метаболитов в крови, динамики состояния пациентов и требует проведения дальнейших исследований.

Источник финансирования:

Работа выполнена в рамках гранта Правительства Москвы № 1803-7/23.

Funding source:

This research was funded by a grant from the Moscow Government (research project No. 1803-7/23).

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

Протокол исследования был одобрен на заседании ЛЭК №24-23 от 07.12.2023 г. ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, после проверки его соответствия требованиям Хельсинкской декларации (IV-адаптация). Все участники подписали информированное согласие.

The study protocol was approved at the meeting of the Local Ethics Committee (No. 24-23) on 07.12.2023 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, after verification of its compliance with the requirements of the Declaration of Helsinki (IV revision/adaptation). All participants signed informed consent forms.

Вклад авторов:

Е.В.Ш.: концепция и дизайн, написание текста статьи, редактирование. С.А. Б.: концепция, сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи. Д.А.Т.: написание текста статьи. Ч.С.П.: концепция и редактирование текста статьи. С.М.С.: концепция и дизайн.

Author's contribution:

E.V.Sh.: concept and design, writing the text of the article, editing. S.A.B.: concept, collection, and analysis of literary data, writing the text of the article. D.A.T.: writing the text of the article. C.S.P.: concept and editing the text of the article. S.M.S.: concept and design.

Информация об авторах:

Шутов Евгений Викторович – д.м.н., профессор; руководитель Межклубного нефрологического центра ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия заведующий кафедрой нефрологии и диализа РМАНПО, Москва, Россия; e-mail: shutov_e_v@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1047-0378>

Большаков Степан Алексеевич – врач-терапевт, младший научный сотрудник отдела науки, и/о зав. отделением паллиативной медицинской помощи взрослым №1 ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия; e-mail: my@stepan-bolshakov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4556-6740>

Теплюк Дарья Андреевна – врач-гастроэнтеролог, ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия; e-mail: teplayouk@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-7628-8851>

Павлов Чавдар Савович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Россия. e-mail: chpavlov@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

Сороколетов Сергей Михайлович – д.м.н., заместитель главного врача по терапевтической помощи ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия. e-mail: sorokoletov-sm@mail.ru

Author's information:

Evgeny V. Shutov, e-mail: shutov_e_v@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1047-0378>.

Stepan A. Bolshakov, e-mail: my@stepan-bolshakov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4556-6740>.

Teplayuk D. Andreevna, e-mail: teplayouk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7628-8851>

Pavlov Ch. Savovich, e-mail: chpavlov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

Sergey M. Sorokoletov, e-mail: sorokoletov-sm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2637-8197>

Список литературы

1. International Society of Nephrology. In the 21st century, over 850 million people suffer from some form of kidney disease, including acute kidney injury (AKI), chronic kidney disease (CKD), and end-stage renal disease. Available from: <https://www.theisn.org/more-than-850-million-worldwide-have-some-form-of-kidney-disease-help-raise-awareness/>
2. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019;96(5):1048-1050. DOI: 10.1016/j.kint.2019.07.012.
3. Vollset SE, Ababneh HS, Abate YH et al. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022-0250: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2024;403:2204-2256. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00685-8
4. Statista. Countries forecast to have the highest share of 65-year-old people worldwide in 2050. www.statista.com/statistics/1359964/world-population-age-65-years-country-forecast
5. Torra R. Kidney health matters: a global imperative for public health. *Nephrol Dial Transplant.* 2024 Aug 30;39(9):1371-1374. DOI: 10.1093/ndt/gfae083.
6. Braun L, Sood V, Hogue S, et al. High burden and unmet patient needs in chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2012;5:151-163. DOI: 10.2147/IJNRD.S37766.
7. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios

for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):2052-2090. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.

8. *Stavropoulou E., Kantartzis K., Tsigalou C. et al.* Focus on the Gut-Kidney Axis in Health and Disease. *Front. Med.* 2020;7:620102. DOI: 10.3389/fmed.2020.620102.

9. *Cao C., Zhu H., Yao Y. et al.* Gut Dysbiosis and Kidney Diseases. *Front. Med.* 2022;9:829349. DOI: 10.3389/fmed.2022.829349.

10. *Lehto M., Groop P.H.* The Gut-Kidney Axis: Putative Interconnections Between Gastrointestinal and Renal Disorders. *Front. Endocrinol.* 2018;9:553. DOI: 10.3389/fendo.2018.00553.

11. *Sumida K., Kovesdy C.P.* The gut-kidney-heart axis in chronic kidney disease. *Physiol. Int.* 2019;106:195-206. DOI: 10.1556/2060.106.2019.19.

12. *Huang Y., Xin W., Xiong J. et al.* The Intestinal Microbiota and Metabolites in the Gut-Kidney-Heart Axis of Chronic Kidney Disease. *Front. Pharmacol.* 2022;13:837500. DOI: 10.3389/fphar.2022.837500.

13. *Anders H.J., Andersen K., Stecher B.* The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83:1010-1016. DOI: 10.1038/ki.2012.440.

14. *Hugenholtz L.W., Wefer H.A., Lundin S. et al.* DegePrime, a program for degenerate primer design for broad-taxonomic-range PCR in microbial ecology studies / Applied and environmental microbiology. 2014;80(16):5116-5123. DOI:10.1128/AEM.01403-14

15. *Merkel A. Y., Tarnovetskiy I. Y., Podosokorskaya O. A. et al. V.* Analysis of 16S rRNA primer systems for profiling of thermophilic microbial communities. *Microbiology.* 2019;88:671-680. DOI: 10.1134/S0026261719060110

16. *Kochetkova T. V., Tshchbakov S. V., Zayulina K. S. et al.* Hot in cold: Microbial life in the hottest springs in permafrost. *Microorganisms.* 2020;9:1308. DOI: 10.1099/ijsem.0.003902

17. *Renaud G., Stenzel U., Maricic T. et al.* deML: robust demultiplexing of Illumina sequences using a likelihood-based approach. *Bioinformatics.* 2015;31(5): 770-772. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu719

18. *Voroneanu L., Burlacu A., Brinza C. et al.* Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease: From Composition to Modulation towards Better Outcomes-A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2023;12:1948. DOI: 10.3390/jcm12051948.

19. *Hegazy AN, West NR, Stubbington MJT et al.* Oxford IBD Cohort Investigators; Bergthaler A, Teichmann SA, Kes-hav S, Powrie F. Circulating and Tissue-Resident CD4+ T Cells With Reactivity to Intestinal Microbiota Are Abundant in Healthy Individuals and Function Is Altered During Inflammation. *Gastroenterology.* 2017 Nov;153(5):1320-1337.e16. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.047.

20. *Jiang S., Xie S., Zhang Y. et al.* A reduction in the bu-

tyrate producing species *Roseburia* spp. and *Faecalibacterium prausnitzii* is associated with chronic kidney disease progression. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2016;109(10):1389-1396. DOI: 10.1007/s10482-016-0737-y

21. *Zhou J., Yang C., Lei W. et al.* Exploration of the correlation between intestinal flora and *Escherichia coli* peritoneal dialysis-related peritonitis. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):76. DOI: 10.1186/s12882-022-02704-y.

22. *Gao Q., Li D., Wang Y. et al.* Analysis of intestinal flora and cognitive function in maintenance hemodialysis patients using combined 16S ribosome DNA and shotgun metagenome sequencing. *Aging Clin. Exp. Res.* 2024;36:28. DOI: 10.1007/s40520-023-02645-y

23. *Williams CE, Hammer TJ, Williams CL.* Diversity alone does not reliably indicate the healthiness of an animal microbiome. *ISME J.* 2024 Jan 8;18(1):wrae133. DOI: 10.1093/ismejo/wrae133.

24. *Coyte KZ, Schluter J, Foster KR.* The ecology of the microbiome: Networks, competition, and stability. *Science.* 2015 Nov 6;350(6261):663-666. DOI: 10.1126/science.aad2602.

25. *Ma ZS, Li L, Gotelli NJ.* Diversity-disease relationships and shared species analyses for human microbiome-associated diseases. *ISME J.* 2019 Aug;13(8):1911-1919. DOI: 10.1038/s41396-019-0395-y.

26. *Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T et al.* Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun.* 2017;8(1):1784. DOI: 10.1038/s41467-017-01973-8.

27. *Scheiman J, Lubber JM, Chavkin TA et al.* Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med.* 2019;25(7):1104-1109. DOI: 10.1038/s41591-019-0485-4.

28. *Hirasawa Y, Isobe J, Hosonuma M et al.* *Veillonella* and *Streptococcus* are associated with aging of the gut microbiota and affect the efficacy of immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol.* 2025;16:1528521. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1528521.

29. *Wu S, Luo Y, Wei F. et al.* Lactic acid bacteria target NF- κ B signaling to alleviate gastric inflammation. *Food Funct.* 2025;16(8):3101-3119. DOI: 10.1039/d4fo06308b.

30. *Alipour S, Halimi H, Asri N et al.* Anti-Inflammatory effects of *Lactobacillus helveticus* and *Arthrospira platensis* on colonic cells inflamed by Crohn's disease-associated *Escherichia coli*. *BMC Mol Cell Biol.* 2025;26(1):20. DOI: 10.1186/s12860-025-00545-9.

31. *Liu Z, Yue T, Zheng X et al.* Microbial and metabolomic profiles of type 1 diabetes with depression: A case-control study. *J Diabetes.* 2024;16(4):e13542. DOI: 10.1111/1753-0407.13542.v

Дата получения статьи: 19.12.2025

Дата принятия к печати: 27.05.2026

Submitted: 19.12.2025

Accepted: 27.05.2026