

Айтбаев К.А.¹, Муркамилов И.Т.², Калиев Р.Р.²

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА И РЕНОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ЕГО МОДУЛЯЦИИ

¹НИИ молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии Минздрава Кыргызской Республики, 720040, г. Бишкек, Кыргызская Республика; ²кафедра терапии общей практики с курсом семейной медицины Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика

♦ В обзоре представлены данные о нарушениях количественного и качественного состава кишечной микробиоты у больных хронической болезнью почек (ХБП). Рассмотрены причины, способствующие развитию кишечного дисбиоза и субклинического воспаления при ХБП. Приводятся результаты предварительных исследований, посвященных изучению некоторых подходов к терапии ХБП, направленных на восстановление нарушенного кишечного симбиоза, нейтрализацию бактериальных эндотоксинов и адсорбцию уремических токсинов кишечного происхождения.

Ключевые слова: обзор; кишечная микробиота; хроническая болезнь почек; дисбиоз; уремические токсины; пребиотики; пробиотики; адсорбенты; противовоспалительные средств.

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Калиев Р.Р. Хроническая болезнь почек: патофизиологическая роль дисбиоза кишечника и ренопротективная эффективность вмешательств по его модуляции. *Российский медицинский журнал*. 2016; 22(3): 157—162. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-4-157-162.

Для корреспонденции: Муркамилов Илхам Торбекович, ассистент кафедры терапии общей практики с курсом семейной медицины имени акад. Мирсаида Миррахимова, врач-нефролог I квалификац. категории, Бишкек, Кыргызская Республика. E-mail: murkamilov.i@mail.ru

Aytbaev K.A.¹, Murkamilov I.T.², Kaliev R.R.²

CHRONIC KIDNEY DISEASE: PATHOPHYSIOLOGICAL ROLE OF DYSBIOSIS OF INTESTINE AND RENOPROTECTIVE EFFECTIVENESS OF INTERVENTIONS CONCERNING ITS MODULATION

¹The research institute of molecular biology and medicine under the National center of cardiology and therapy, 720040, Beshkek, the Republic of Kirghizia; ²The chair of therapy of general practice with course of family medicine of the I.K. Akhunbaev Kirghizia state medical academy, Beshkek, the Republic of Kirghizia

♦ The review presents data concerning disorders of quantitative and qualitative content of intestinal microbiota in patients with chronic kidney disease. The causes enhancing development of intestinal dysbiosis and sub-clinical inflammation under chronic disease of kidneys are considered. The results of preliminary studies concerning investigation of particular approaches to therapy of chronic kidney disease directed to restoring of intestinal symbiosis and neutralization of bacterial endotoxins and adsorption of uremic toxins of intestinal origin are presented.

Keywords: review; intestinal microbiota; chronic kidney disease; dysbiosis; uremic toxins; prebiotics; probiotics; adsorbent; anti-inflammatory remedy.

For citation: Aytbaev K.A., Murkamilov I.T., Kaliev R.R. The chronic disease of kidneys: pathophysiological role of dysbiosis of intestine and renoprotective effectiveness of interventions concerning its modulation. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal). 2016; 22(3): 157—162. (In Russ.) DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-3-157-162.

For correspondence: I.T. Murkamilov, assistant of the chair of therapy of general practice with course of family medicine, physician-nephrologist. 720040, Beshkek, the Republic of Kirghizia, E-mail: murkamilov.i@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 03.02.16

Accepted 22.03.16

Введение

Установлено, что желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) взрослого человека содержит примерно 10^{14} микроорганизмов, представляющих около 5000 видов. На протяжении веков состав кишечной микробиоты (КМ) человека непрерывно эволюционировал и менялся в зависимости от изменений в образе жизни ее хозяина. Сдвиги в составе КМ, как полагают, были обусловлены в основном изменениями в характере питания человека. Наглядное тому доказательство — результаты сравнительного исследования КМ у детей Буркина-Фасо, ведущих первобытный образ жизни и потребляющих богатую пищевыми волокнами пищу, и итальянских детей, получающих традиционную «западную» диету. У детей Буркина-Фасо доминирующим классом бактерий оказались *Bacteroidetes*, а у итальянцев — *Firmicutes* [1].

Нормальная КМ поддерживает все физиологические функции (питание, метаболизм, иммунитет и др.) хозяина,

на, благотворно влияя на его здоровье. В то же время изменения в составе КМ (дисбиоз) могут способствовать развитию таких заболеваний, как ожирение [2], сахарный диабет 2-го типа [3], воспалительные заболевания кишечника [4], сердечно-сосудистые заболевания [5]. Количественные и качественные сдвиги в КМ выявлены также у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и диализных больных [6]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что в основе негативных эффектов, способствующих прогрессированию ХБП и развитию ХБП-ассоциированных осложнений лежат токсичные продукты, генерированные дисбиотической КМ [7].

КМ как новый эндогенный «орган»

Бактерии, обитающие в ЖКТ, имеют весьма разнообразный видовой состав, однако большая часть их (приблизительно 90%) принадлежит классу *Bacteroidetes*, состоящему в основном из грамотрицательных бакте-

рий, и классу *Firmicutes*, состоящему главным образом из грамположительных бактерий. Каждый вид бактерий колонизирует особую нишу, в результате бактериальный состав разных отделов ЖКТ различается. КМ выполняет множество функций и может рассматриваться в качестве метаболически активного эндогенного «органа». В физиологических условиях он как бы дополняет некоторые метаболические функции, которые не полностью развиты у человека. К ним относятся: расщепление неперевариваемых растительных полисахаридов, синтез некоторых витаминов, биотрансформация конъюгированных жирных кислот и деградация пищевых оксалатов. Важной функцией КМ является также «воспитание» иммунной системы хозяина и снижение аллергического ответа на потребляемую им пищу и средовые антигены.

Дисбиоз кишечника при ХБП

Исследуя кишечную микробиоту при ХБП, выявили значительные изменения как в количественном, так и качественном ее составе. Так, в норме у здоровых людей верхние отделы ЖКТ (двенадцатиперстная и тощая кишки) обычно не сильно колонизированы бактериями, в то время как у пациентов с уремией отмечается значительное повышение количества аэробных (приблизительно 10^6 бактерий/мл) и анаэробных (приблизительно 10^7 бактерий/мл) микроорганизмов. М. Hida и соавт. [8] изучили состав микробиоты у здоровых (контроль) и гемодиализных пациентов. При анализе фекальной микробиоты выявили нарушение ее состава, которое охарактеризовали как избыток аэробных бактерий. Хотя в этом исследовании не отмечено значительных различий в общем числе бактерий, количество аэробных бактерий (*Enterobacteria* и *Enterococci*) у гемодиализных пациентов было приблизительно в 100 раз выше. Что касается анаэробных бактерий, у гемодиализных пациентов отмечены существенно низкие количества *Bifidobacteria* и более высокие – *Clostridium perfringens* [8]. У пациентов с терминальными стадиями почечной недостаточности (ТСПН) обнаружены повышенные количества также бактерий *Clostridium difficile* [9]. В другом исследовании выявлены существенные различия между контролем и пациентами с ТСПН в содержании 190 таксономических единиц микрофлоры кишечника [6]. Чтобы выделить эффект именно почечной недостаточности, исследователи изучали кишечную микробиоту у нефрэктомизированных крыс [6]. Оказалось, что нефрэктомизированные крысы имеют достоверно меньшее количество таксономических единиц микробиоты по сравнению с контролем.

Кишечный дисбиоз при нарушении функции почек может быть обусловлен различными причинами. Одна из них заключается в том, что потеря почечной функции способствует секреции мочевины в ЖКТ с последующим ее гидролизом уреазой. В результате этого в кишечнике образуется большое количество аммония, который губительно действует на рост симбиотных бактерий [10]. Другими способствующими факторами являются снижение потребления пищевых волокон [11], частое использование антибиотиков [12], замедленный толстокишечный транзит содержимого ЖКТ [13], метаболический ацидоз [14], отек кишечной стенки [15] и, возможно, оральный прием препаратов железа [16].

Среди пациентов с ХБП и ТСПН отмечается высокая частота распространенности недостаточности витамина К. Как следует из пионерской работы Н. Almquist и Е. Stokstad [17], кишечные бактерии осуществляют

биосинтез витамина К у животных и человека. В ответствии с этим редукция числа бактерий при недостаточной функции почек может вызвать симптоматический дефицит витамина К и тяжелую геморрагию у больных ХБП.

Функция кишечного барьера при ХБП

Система ЖКТ является границей раздела фаз между кровью и потенциально токсическим содержимым кишечника. Гистологические изменения, включающие редукцию высоты ворсинок, углубление крипт и инфильтрацию воспалительными клетками собственной пластинки слизистой оболочки, были отмечены при ХБП. Уремия повышала кишечную проницаемость как у крыс, так и у пациентов с ХБП вследствие повреждения межклеточных стыков и способствовала транслокации бактерий и эндотоксина через стенку кишечника [18].

У крыс с уремией выявлена выраженная азотемия, системный оксидативный стресс и заметное истощение ключевых белков – компонентов межклеточных стыков (claudin-1, occludin, Zo1) в желудке, тощей и подвздошной кишках, так же как и пенетрация бактерий через кишечную стенку и локализация в мезентериальных лимфоузлах. Индуцированный гемодиализом системный циркуляторный стресс и периодическая региональная ишемия также могут повредить механический барьер кишечника. Кроме того, вклад в ослабление кишечного барьера при ХБП вносят и факторы, которые способствуют дисбиозу кишечника. Дисбиоз микробиоты кишечника ассоциирован с бактериальной транслокацией, которая способствует микровоспалению как при экспериментальной уремии, так и у больных с ТСПН.

Эндотоксин как причина воспаления при ХБП

Эндотоксин – гидрофобный компонент липополисахаридов (ЛПС) — является фосфолипидом, который составляет наружную мембрану большинства грамотрицательных бактерий. Он непрерывно продуцируется в кишечнике и транспортируется в капилляры кишечника; циркулирует в плазме здоровых людей в низких концентрациях (1–200 нг/мл); захватывается печенью и мононуклеарными фагоцитарными клетками и в конце концов выводится из организма. Эндотоксин вызывает комплекс ответов хозяина путем связывания с антигеном CD14. ЛПС-связанный эндотоксин является ключевым модулятором клеточного ответа на эндотоксин, стимулируя клетки иммунной системы, особенно макрофаги и эндотелиальные клетки. В результате этого они активируются и начинают синтезировать и секретировать различные эффекторные молекулы, которые вызывают воспалительный ответ. Данные современных исследований свидетельствуют о том, что субклиническая эндотоксемия является потенциальной причиной воспаления у пациентов с ХБП [19].

Уремические токсины кишечного происхождения и ХБП

Определенные кишечные бактерии могут генерировать уремические токсины, которые абсорбируются в кровь и в норме выводятся через почки. Ферментация белка кишечной микробиотой приводит к генерации различных метаболитов, включая фенолы и индолы. Р. Агопов и соавт. [20] сравнили плазму гемодиализных больных с толстой кишкой и без и подтвердили «колоноическое» (толстокишечное) происхождение индоксил

сульфата и п-крезола. Они являются прототипами целого семейства связанных с белками уремических токсинов, которые резистентны к клиренсу посредством диализа. п-Крезол является продуктом ферментации аминокислот тирозина и фенилаланина в толстой кишке. Большая часть п-крезола, генерированная кишечной микрофлорой, представлена в организме его конъюгированными метаболитами: п-крезил сульфатом (в стенке кишечника) и п-крезил глюкуронидом (в печени). Кишечные бактерии также имеют триптофаназу, которая конвертирует триптофан в индол, последний затем абсорбируется в кровь и метаболизируется в индоксил сульфат в печени.

Концентрации индоксил сульфата и п-крезил сульфата в сыворотке крови негативно коррелируют с уровнем почечной функции [21]. В проспективном наблюдательном исследовании, выполненном у 268 пациентов с ХБП, выявлено, что базовые уровни индоксил сульфата и п-крезил сульфата являются предикторами прогрессирования ХБП [7]. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что эти уремические токсины могут повреждать тубулярные клетки почки. У крыс с уремией администрация индоксил сульфата медирует ренальную экспрессию генов, связанных с фиброзом интерстиция канальцев, таких как TGF β ₁, тканевой ингибитор металлопротеиназы и рго- α , сопровождающихся значительным снижением ренальной функции и прогрессированием склероза гломерул. Индоксил сульфат также индуцирует нефротоксичность через органический анион транспортер-медицированный захват в базолатеральной мембране почечных проксимальных тубулярных клеток, где он активирует экспрессию NF-kB и ингибитора-1 активатора плазминогена.

F. Varreto и соавт. [22] показали, что повышенный уровень индоксил сульфата связан с васкулярной жесткостью, кальцификацией аорты и повышением кардиоваскулярной смертности. Индоксил сульфат является потенциальным васкулярным токсином, который индуцирует оксидативный стресс в эндотелиальных клетках, увеличивает высвобождение эндотелиальных микровастиц, повреждает механизм восстановления эндотелиальных клеток, усиливает клеточную пролиферацию васкулярных гладкомышечных клеток. V. Vammens и соавт. [23] установили, что уровни сывороточного п-крезола связаны со смертностью гемодиализных больных. Данные исследований *in vitro* показывают, что п-крезол ингибирует цитокинстимулированную экспрессию эндотелиальных адгезивных молекул – межклеточной адгезивной молекулы 1 и адгезивной молекулы васкулярной клетки — и индуцирует повышение проницаемости эндотелия.

Таким образом, уремические токсины кишечного происхождения способствуют прогрессированию ХБП, а также развитию кардиоваскулярных осложнений.

Полученные новые знания о физиологических функциях и патологических последствиях дисбиоза КМ, изложенные выше, способствовали исследованию различных путей восстановления дисбиоза у больных ХБП. Большинство терапевтических мишеней при этом имеет целью модулировать КМ, блокировать ЛПС или ослабить субклиническое воспаление, адсорбировать уремические токсины – конечные продукты микробной ферментации.

Модуляция кишечной микробиоты

Модулировать КМ можно путем использования различных средств, в том числе таких, как диета, антибиотика, пребиотики, пробиотики, акарбоза, трансплан-

тация КМ, эссенциальные (эфирные) масла, а также хирургическое вмешательство. Последний метод применяется главным образом для снижения массы при ожирении. Некоторые из этих подходов вкратце обсуждаются ниже.

Пребиотики. Пребиотики являются неперевариваемыми (хозяином) ингредиентами пищи, которые имеют полезные свойства через их селективную стимуляцию роста или активности одного или ограниченного числа бактерий в толстой кишке. Кандидатами в пребиотики являются фрукто-, галакто-, соя-, ксилоолигосахариды и пиродекстрины. Пребиотики способствуют росту *Bifidobacteria* и *Lactobacilli* за счет других групп кишечных бактерий, таких как *Bacteroides*, *Clostridia* и *Enterobacteria* [24]. Предварительные данные показывают, что пребиотик инулин, обогащенный олигофруктозой (p-инулин), способствует росту *Bifidobacteria* и потере массы, редуцирует воспаление и улучшает метаболическую функцию [25]. Обильное потребление пищевых волокон связано с низким риском воспаления и сниженной смертностью пациентов с ХБП [26]. В. Meijers и соавт. [27] сообщили, что сывороточная концентрация п-крезола и индоксил сульфата снижалась при оральном потреблении p-инулина у гемодиализных пациентов. Одним из механизмов, посредством которого p-инулин способствует потере массы, может быть увеличение насыщения вследствие бактериальной ферментации и повышение продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в просвете кишечника [20]. КЦЖК секретируют глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и пептид YY (PYY). GLP-1 оказывает антижировое и антидиабетическое действие посредством таких механизмов, как ингибирование приема пищи, стимуляция секреции инсулина и индуцирование пролиферации β -клеток [29]. PYY группируется вместе с GLP-1 в кишечных L-клетках и также считается анорексигенным пептидом. Концентрация GLP-1 и PYY снижена у индивидов с ожирением, а добавление олигофруктозы вызывает у крыс редукцию в потреблении энергии и повышение концентрации в плазме GLP-1 и PYY [29].

Пробиотики. По определению Федерального агентства по лекарствам и пищевым продуктам (США) и ВОЗ, пробиотики – это «живые микроорганизмы, которые, будучи введенными в организм в адекватных количествах, способствуют укреплению здоровья хозяина» [30]. Пробиотиками являются живые бактерии таких видов, как *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* и *Streptococci* [31], которые могут изменять состав кишечной микробиоты и воздействовать на воспалительный статус [32,33]. Лечение *Bacillus pasteurii* и *Sporlac* улучшало азотемию и пролонгировало продолжительность жизни у нефрэктомических крыс [34]. У гемодиализных больных, леченных орально *Lactobacillus acidophilus*, снижалось содержание сывороточного диметиламина, потенциального уремического токсина. В другом исследовании лечение *L. acidophilus* AT CC-4356 снижало бремя атеросклероза у мышей Apo E^{-/-} [35]. Это сопровождалось ингибцией транслокации NF-kB p65 из цитоплазмы к ядру, супрессией деградации аортального ингибитора kBa, и улучшением состава кишечной микробиоты. S. Prakash и T. Chang [36] наблюдали снижение уровня азота мочевины крови у уремических крыс, которым вводили орально микрокапсулированные трансгенные живые клетки, содержащие продуцирующий уреазу пробиотик *Escherichia coli*-DH5.

Акарбоза. Акарбоза ингибирует в проксимальном отделе тонкой кишки фермент α -гликозидазу, который выделяется клетками щеточной каймы. Связываясь конкурентно, обратимо и дозозависимо с α -гликозидазой, акарбоза предупреждает расщепление сложных пищевых углеводов и дисахаридов, таких как крахмал, декстрин и сахара, в тонкой кишке. В результате эти углеводы и дисахариды поступают в толстую кишку в неизменном виде и уже там подвергаются ферментации полезными микроорганизмами, что способствует увеличению микробной массы в толстой кишке. P. Evenepoel и соавт. [37] показали, что лечение акарбозой снижает генерацию в кишечнике п-крезола у здоровых людей.

Трансплантация кишечной микробиоты. С Manichanh и соавт. [38] исследовали (на модели крыс) эффекты трансплантации экзогенной микробиоты после предварительной терапии антибиотиками. Кратковременный прием антибиотиков оказывал глубокое длительное влияние на микробиоту кишечника крыс, уменьшая разнообразие кишечной микробиоты. Последующая трансплантация экзогенных бактерий с обогащенным пулом способствовала изменению микробиоты реципиентов, приближая ее к таковой у доноров, и увеличению бактериального разнообразия. Трансплантация человеческих фекалий оказалась полезной при колите, вызванном *Clostridium difficile* [39].

Эссенциальные масла. В последнее время интерес к природным лекарственным средствам, в том числе и к эссенциальным маслам, начинает возрастать в связи с отсутствием у них побочных эффектов. Эссенциальные масла нашли применение при лечении многих заболеваний, однако в качестве потенциальных агентов для лечения дисбиоза они изучены еще недостаточно. В этом плане имеется лишь одно исследование *in vitro* [40], в котором показано, что такие эфирные масла, как *Carum carvi*, *Lavandula angustifolia*, *Trachyspermum copticum* и *Citrus aurantium* var. *Amara*, проявляют заметную степень селективности, ингибируя рост потенциальных патогенов при концентрациях, которые не оказывают влияния на полезные бактерии. По мнению авторов исследования, эти масла могли бы найти применение для балансировки микрофлоры кишечника. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы оценить толерантность и безопасность, а также подтвердить селективность действия этих агентов.

Блокирование LPS/Снижение воспаления

Sevelamer. Sevelamer является большим катионным полимерным фосфатом, который связывает эндотоксин в исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* [41,42]. При исследованиях типа случай/контроль у гемодиализных пациентов показано, что уровень эндотоксина был ниже у пациентов, использующих Sevelamer [42]. В проспективном, рандомизированном открытом исследовании было подтверждено, что лечение с помощью Sevelamer снижает уровень эндотоксина и SCD14 у гемодиализных пациентов [43].

Синтетические антагонисты TLR4. Как известно, биологическая активность ЛПС всецело зависит от его липид А-компонента [44]. Синтетический аналог липида *A eritoran* (E5564) и липид *A миметик CRX-526* [45] ингибировали ЛПС-сигналы [46,47]. У здоровых людей E5564 блокировал все эффекты ЛПС со значительной редукцией числа белых кровяных клеток, уровня С-реактивного белка, а также уровня цитокинов TNF α и IL-6 [48].

Совсем недавно был разработан новый ингибитор TLR-4 — C-34 (2-ацетоамидо-пиранозид). Он ингибировал TLR4 в энтероцитах и макрофагах *in vitro*, а также редуцировал системное воспаление на мышинной модели эндотоксемии и некротическом энтероколите [49].

Адсорбция уремических токсинов

Оральные адсорбенты. AST-120 является оральным адсорбентом, состоящим из микросфер, изготовленных из пористого углеродного материала. Введение AST-120 частично восстанавливает белки межклеточных стыков в эпителиальной выстилке кишечника и снижает таким образом содержание плазменного эндотоксина и маркеров оксидативного стресса в циркуляции, а также воспаление при ХБП у крыс [50]. В другом исследовании AST-120 снижал уровни индоксил сульфата и замедлял прогрессию ХБП путем редуцирования экспрессии про-фибротического гена у крыс с ремнантной почкой [51]. У пациентов с ХБП администрация AST-120 значительно снижала уровни индоксил сульфата в сыворотке крови и моче [52,53]. Лечение пациентов ХБП с помощью AST-120 замедляло время начала диализа [54].

Статины. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (статины) являются липидснижающими препаратами с противовоспалительными свойствами. M. Abe и соавт. [55] показали, что статины частично снижают развитие воспаления в жировой ткани у мышей с ожирением, что может быть связано с ингибиторным воздействием статинов на запускаемый TLR4 механизм экспрессии IFN- β через MyD88-независимый сигнальный путь в макрофагах. Аторвастатин, как известно, косвенно влияет на ЛПС, вызывая повреждение TLR4-рекрутмента и таким образом изменяя противовоспалительный ответ [56]. В небольшом исследовании антигипертензивные агенты также снижали уровень эндотоксина [57], однако механизм этого полезного эффекта пока остается неизвестным.

Заключение

Появление в последние годы новых знаний о метаболическом потенциале КМ и его решающей роли в патогенезе некоторых хронических воспалительных заболеваний способствовало повышению интереса к исследованию кишечника как потенциальной причины ХБП-осложнений и органа-мишени для уменьшения осложнений, связанных с уремией. Проведение больших клинических и фундаментальных научных исследований даст возможность расширить наши знания о роли КМ в прогрессировании ХБП и связанных с ней осложнений.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M., Ramazzotti M., Poullett J.B., Massart S. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2010; 107 (33): 14691—6.
2. Ley R.E., Tumbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444(7122): 1022—3.
3. Qin J., Li Y., Cai Z., Li S., Zhu J., Zhang F. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012; 490(7418): 55—60.

4. Frank D.N., Amand A.L., Feldman R.A., Boedeker E.C., Harpaz N., Pace N.R. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104(34): 13780—5.
5. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., Dugar B. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011; 472(7341): 57—63.
6. Vaziri N.D., Wong J., Pahl M., Piceno Y.M., Yuan J., DeSantis T.Z. et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int.* 2013; 83(2): 308—15.
7. Wu I.W., Hsu K.H., Lee C.C., Sun C.Y., Hsu H.J., Tsai C.J. et al. P-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26(3): 938—47.
8. Hida M., Aiba Y., Sawamura S., Suzuki N., Satoh T., Koga Y. et al. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of Lebenin, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron*. 1996; 74(2): 349—55.
9. Aronsson B., Barany P., Nord C.E., Nystrom B., Stenvinkel P. Clostridium difficile-associated diarrhea in uremic patients. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1987; 6(3): 352—6.
10. Kang J.Y. The gastrointestinal tract in uremia. *Dig. Dis. Sci.* 1993; 38(2): 257—68.
11. Hatch M., Freel R.W., Vaziri N.D. Intestinal excretion of oxalate in chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994; 5(6): 1339—43.
12. Jemberg C., Lofmark S., Edlund C., Jansson J.K. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiol. ogv.* 2010; 156(Pt.11): 3216—23.
13. Wu M.J., Chang C.S., Cheng C.H., Chen C.H., Lee W.C., Hsu Y.H. et al. Colonic transit time in long-term dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44(2): 322—7.
14. Goraya N., Wesson D.E. Acid-base status and progression of Chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2012; 21(5): 552—6.
15. Niebauer J., Volk H.D., Kemp M., Dominguez M., Schumann R.R., Rauchhaus M. et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: A prospective cohort study. *Lancet*. 1999; 353(9167): 1838—42.
16. Liguori L. Iron protein succinylate in the treatment of iron deficiency: Controlled, double-blind, multicenter clinical trial on over 1,000 patients. *Int. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1993; 31(3): 103—23.
17. Almquist H.J., Stokstad E.L. The Gizzard factor of the chick. *J. Nutr.* 1937; 13: 339—50.
18. Szeto C.C., Kwan B.C., Chow K.M., Lai K.B., Chung K.Y., Leung C.B. et al. Endotoxemia is related to systemic inflammation and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3(2): 431—6.
19. McIntyre C.W., Harrison L.E., Eldehni M.T., Jefferies H.J., Szeto C.C., John S.G. et al. Circulating endotoxemia: A novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6(1): 133—41.
20. Aronov P.A., Luo F.J., Plummer N.S., Quan Z., Holmes S., Hostetter T.H. et al. Colonic contribution to uremic solutes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22(9): 1769—76.
21. Lin C.J., Chen H.H., Pan C.F., Chuang C.K., Wang T.J., Sun F.J. et al. P-Cresylsulfate and indoxyl sulfate level at different stages of chronic kidney disease. *J. Clin. Lab. Anal.* 2011; 25(3): 191—7.
22. Barreto F.C., Barreto D.V., Liabeuf S., Meert N., Glorieux G., Temmar M. et al. European UREMIC Toxin Work Group (EUTox): Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4(10): 1551—8.
23. Bammens B., Evenopoe P., Keuleers H., Verbeke K., Vanrenterghem Y. Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006; 69(6): 1081—7.
24. Silk D.B., Davis A., Vulevic J., Tzortzis G., Gibson G.R. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 29(5): 508—18.
25. Pylkas A.M., Juneja L.R., Slavin J.L. Comparison of different fibers for in vitro production of short chain fatty acids by intestinal microflora. *J. Med. Food.* 2005; 8(1): 113—6.
26. Krishnamurthy V.M., Wei G., Baird B.C., Murtaugh M., Chonchol M.B., Raphael K.L. et al. High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012; 81(3): 300—6.
27. Meijers B.K., De Preter V., Verbeke K., Vanrenterghem Y., Evenopoe P. p-Cresyl sulfate serum concentration in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25(1): 219—24.
28. Drucker D.J. The biology of incretin hormones. *Cell. Metab.* 2006; 3(3): 153—65.
29. Delzenne N.M., Cani P.D., Daubouil C., Neyrinck A.M. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *Br. J. Nutr.* 2005; 93(Suppl.1): S157—61.
30. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acidbacteria. 2001. Available at: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/Probiotics/en. (Accessed 30 October 2013).
31. Rastall R.A., Gibson G.R., Gill H.S., Guarner F., Klaenhammer T.R., Pot B. et al. Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: An overview of enabling science and potential applications. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2005; 52(2): 145—52.
32. Konstantinov S.R., Smidt H., de Vos W.M., Buijns S.C., Singh S.K., Valence F. et al. S layer protein A of Lactobacillus acidophilus NCFM regulates immature dendritic cell and T cell functions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008; 105(49): 19474—9.
33. Van Baaren P., Troost F.J., van Hemert S., van der Meer C., de Vos W.M., de Groot P.J. et al. Differential NF-kappaB pathways induction by Lactobacillus plantarum in the duodenum of healthy humans correlating with immune tolerance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106(7): 2371—6.
34. Ranganathan N., Patel B., Ranganathan P., Marczy J., Dheer R., Chordia T. et al. Probiotic amelioration of azotemia in 5/6th nephrectomized Sprague-Dawley rats. *Scientific World Journal.* 2005; 5: 652—60.
35. Chen L., Liu W., Li Y., Luo S., Liu Q., Zhong Y. et al. Lactobacillus acidophilus ATCC 4356 attenuates the atherosclerotic progression through modulation of oxidative stress and inflammatory process. *Int. Immunopharmacol.* 2013; 17(1): 108—15.
36. Prakash S., Chang T.M. Microencapsulated genetically engineered live E. coli DH5 cells administered orally to maintain normal plasma urea level in uremic rats. *Nat. Med.* 1996; 2(8): 883—7.
37. Evenopoe P., Bammens B., Verbeke K., Vanrenterghem Y. Acarbose treatment lowers generation and serum concentration of the protein-bound solute p-cresol: a pilot study. *Kidney Int.* 2006; 70(1): 192—8.
38. Manichanh C., Reeder J., Gilbert P., Varela E., Llopis M., Antolin M. et al. Reshaping the gut microbiome with bacterial transplantation and antibiotic intake. *Genome Res.* 2010; 20(10): 1411—9.
39. Persky S.E., Brandt L.J. Treatment of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea by administration of donated stool directly through a colonoscope. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95(11): 3283—5.
40. Hawrelac J.A., Cattley T., Myers S.P. Essential oils in the treatment of intestinal dysbiosis: A preliminary in vitro study. *Altern. Med. Rev.* 2009; 14(4): 380—4.
41. Perianayagam M.C., Jaber B.L. Endotoxin-binding affinity of sevelamer hydrochloride. *Am. J. Nephrol.* 2008; 28(5): 802—7.
42. Sun P.P., Perianayagam M.C., Jaber B.L. Sevelamer hydrochloride use and circulating endotoxin in hemodialysis patients: A pilot cross-sectional study. *J. Ren. Nutr.* 2009; 19(5): 432—8.
43. Navarro-Gonzales J.F., Mora-Fernandez C., Muros de Fuentes M., Donate-Correa J., Cazana-Perez V., Garcia-Perez J. Effect of phosphate binders on serum inflammatory profile, soluble CD14, and endotoxin levels in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6(9): 2272—9.
44. Bortoluci K.R., Medzhitov R. Control of infection by pyroptosis and autophagy: role of TLR and NLR. *Cell Mol. Life Sci.* 2010; 67(10): 1643—51.
45. Johnson D.A. Synthetic TLP4-active glycolipids as vaccine adjuvants and stand-alone immunotherapeutics. *Curr. Top. Med. Chem.* 2008; 8(2): 64—79.
46. Barochia A., Solomon S., Cui X., Natanson C., Eichacker P.Q. Eritoran tetrasodium (E5564) treatment for sepsis: Review of preclinical and clinical studies. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2011; 7(4): 479—94.

47. Fort M.M., Mozaffarian A., Stover A.G., Correia J.S., Johnson D.A., Crane R.T. et al. A synthetic TLR4 antagonist has anti-inflammatory effects in two murine models of inflammatory bowel disease. *J. Immunol.* 2005; 174(10): 6416—23.
48. Lynn M., Rossignol D.P., Wheeler J.L., Kao R.J., Perdomo C.A., Noveck R. et al. Blocking of responses to endotoxin by E5564 in healthy volunteers with experimental endotoxemia. *J. Infect. Dis.* 2003; 187(4): 631—9.
49. Neal M.D., Jia H., Eyer B., Good M., Guerriero C.J., Sodhi C.P. et al. Discovery and validation of a new class of small molecule Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors. *PLoS One.* 2013; 37(6): 518—25.
50. Vaziri N.D., Yuan J., Khazaeli M., Masuda Y., Ichii H., Liu S. Oral activated charcoal adsorbent (AST-120) ameliorates chronic kidney disease-induced intestinal epithelial barrier disruption. *Am. J. Nephrol.* 2013; 37(6): 518—25.
51. Miyazaki T., Aoyama I., Ise M., Seo H., Niwa T. An oral sorbent reduces overload of indoxyl sulphate and gene expression of TGF-beta 1 in uremic rat kidneys. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15(11): 1773—81.
52. Niwa T., Emoto Y., Maeda K., Uehara Y., Yamada N., Shibata M. Oral sorbent suppresses accumulation of albumin-bound indoxyl sulphate in serum of haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1991; 6(2): 105—9.
53. Niwa T., Nomura T., Sugiyama S., Miyazaki T., Tsukushi S., Tsutsui S. The protein metabolite hypothesis, a model for the progression of renal failure: An oral adsorbent lowers indoxyl sulphate levels in undialyzed uremic patients. *Kidney Int. Suppl.* 1997; 62: S23—8.
54. Hatakeyama S., Yamamoto H., Okamoto A., Imanishi K., Tokui N., Okamoto T. et al. Effect of an Oral Adsorbent, AST-120, on Dialysis Initiation and Survival in Patients with Chronic Kidney Disease. *Int. J. Nephrol.* 2012; 2012: 376128.
55. Abe M., Matsuda M., Kobayashi H., Miyata Y., Nakayama Y., Komuro R. et al. Effects of statins on adipose tissue inflammation. Their inhibitory effect on MyD88-independent IRF3/IFN-beta pathway in macrophages. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28(5): 871—7.
56. Chansrichavala P., Chantharakasri U., Sritara P., Ngaosuwankul N., Chaiyaroj S.C. Atorvastatin affects TLR4 clustering via lipid raft modulation. *Int. Immunopharmacol.* 2010; 10(8): 892—9.
57. John S.G., Owen P.J., Harrison L.E., Szeto C.C., Lai K.B., Li P.K. et al. The impact of antihypertensive drug therapy on endotoxemia in elderly patients with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6(10): 2389—94.

Поступила 03.02.16
Принята к печати 22.03.16

© АЛЯУТДИН Р.Н., РОМАНОВ Б.К., 2016

УДК 615.2/3:681.518

Аляутдин Р.Н., Романов Б.К.

ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ: QUO VADIS?

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава РФ, 127051, Москва, Россия

♦ Современные технологии предоставляют широкие возможности для получения информации о лекарственных препаратах. Однако достоверность этих сведений не гарантирована. За источник официальной информации часто принимают подготовленный производителем и регуляторными органами документ о лекарственном препарате. Качество содержания таких документов критикуется профессиональным сообществом. В Европейском союзе принято доверять краткой характеристике продукта (SmPC), которая является официальным источником информации о лекарственном препарате. В обзоре приведены разделы SmPC, в отношении которых критические замечания высказываются наиболее часто.

Ключевые слова: обзор; краткая характеристика продукта; взаимодействие лекарственных веществ; нежелательное влияние на плод; взаимодействие лекарственных веществ с пищей; корректировка дозы лекарственного препарата при почечной недостаточности.

Для цитирования: Аляутдин Р.Н., Романов Б.К. Формирование системы профессиональной информации о лекарственных препаратах: quo vadis? *Российский медицинский журнал.* 2016; 22(3): 162—165. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-4-162-165.

Для корреспонденции: Аляутдин Ренат Николаевич, заместитель директора Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, 127051, Москва. E-mail: alyautdin@expmed.ru

Alyautdin R.N., Romanov B.K.

THE DEVELOPMENT OF SYSTEM OF PROFESSIONAL INFORMATION ABOUT PHARMACEUTICALS: QUO VADIS?

The Research center of expertise of means of medical application, 127051, Moscow, Russia

♦ The modern technologies provide broad possibilities for acquiring information about pharmaceuticals. However, reliability of this data has no guarantee. The document about pharmaceutical developed by manufacturer and regulatory authorities is taken very often for the source of official information. The quality of content of these documents is criticized by professional community. In the European Union it is taken for trusting the short characteristic of product (SmPC) that is an official source of information about pharmaceutical. The review presents sections of SmPC criticized more often.

Keywords: review; short characteristic of product; interaction of medicinal substances; undesirable effect on fetus; interaction of medicinal substances with food; adjustment of dosage of pharmaceutical under renal impairment.

For citation: Alyautdin R.N., Romanov B.K. The development of system of professional information about pharmaceuticals: Quo vadis? *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal).* 2016; 22(3): 162—165. (In Russ.) DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-3-162-165.

For correspondence: Renad N. Alyautdin, vice-director of the center of expertise of safety of pharmaceuticals, 127051, Moscow, Russia. E-mail: alyautdin@expmed.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 16.02.16
Accepted 22.03.16