

Мансурбеков Дадахон Мансурбекович, Абдуллаев Равшанбек Бабажонович,
Бахтиярова Азиза Максудбековна✉

Ургенчский государственный медицинский институт, Ургенч, Узбекистан
✉ aziza.baxtiyarova@icloud.com

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Аннотация. Цель. Определить особенности изменений кишечной микробиоты у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) с учётом гендерных различий и оценить их влияние на системное воспаление и прогрессирование заболевания.

Материалы и методы. В исследование включено 120 пациентов с ХБП (60 мужчин и 60 женщин) на различных стадиях заболевания и контрольная группа из 60 здоровых лиц (30 мужчин и 30 женщин). Проводились: секвенирование 16S рРНК для анализа состава и разнообразия кишечной микробиоты; биохимический анализ крови (определение уровней уремических токсинов – индол- и фенолсодержащих соединений); оценка кишечной проницаемости по уровням зонулина и липополисахарида; определение маркеров системного воспаления (СРБ, ИЛ-6, фибриноген); гормональный анализ для выявления влияния половых гормонов на состав микробиоты.

Результаты. У пациентов с ХБП выявлено достоверное снижение количества полезных бактерий (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) и рост условно-патогенных микроорганизмов (*Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*), коррелирующий с повышением уровней уремических токсинов в крови. Наиболее выраженные нарушения наблюдались у пациентов на гемодиализе. У мужчин отмечалось большее снижение *Firmicutes* и рост *Bacteroidetes*, сопровождающиеся более высоким уровнем воспалительных маркеров (СРБ, ИЛ-6). У женщин наблюдалось значительное уменьшение *Lactobacillus*, что, вероятно, связано с влиянием эстрогенов. У 75% пациентов выявлены повышенные уровни зонулина и липополисахаридов, что свидетельствует о нарушении барьерной функции кишечника.

Заключение. Изменения микробиоты кишечника тесно связаны с патогенезом и прогрессированием ХБП. Гендерные различия в составе микробиоты и выраженности воспаления указывают на необходимость индивидуализированного подхода к микробиот-корректирующей терапии (пробиотики, пребиотики, диетические интервенции, трансплантация микробиоты).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, микробиота кишечника, дисбиоз, уремические токсины, гендерные различия, воспаление, зонулин, липополисахариды

Для цитирования: Мансурбеков Д. М., Абдуллаев Р. Б., Бахтиярова А. М. Гендерные особенности изменений микробиоты кишечника у пациентов с хронической болезнью почек // Национальный вестник медицинских ассоциаций. 2025. Т. 2, № 4. С. 22-25

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения состава кишечной микробиоты у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) рассматриваются как один из ключевых патогенетических механизмов прогрессирования данного заболевания [4]. Изменение микробного баланса способствует накоплению уремических токсинов, активации системного воспаления, оксидативного стресса и повышению проницаемости кишечного барьера [6]. У пациентов, находящихся на программном гемодиализе, отмечается значительное снижение содержания полезных микроорганизмов, таких как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, при одновременном увеличении доли условно-патогенных бактерий, преимущественно из типа *Proteobacteria* [5]. Эти изменения сопровождаются ростом уровня зонулина в плазме крови, что указывает на нарушение целостности кишечного эпителия и повышенную проницаемость барьера [2]. Взаимосвязь между кишечной микробиотой и состоянием системного воспаления при ХБП имеет

двунаправленный характер: накопление уремических токсинов нарушает микробный баланс, а дисбиотические изменения, в свою очередь, усиливают воспалительный ответ и эндотоксинемию [1]. Особый интерес представляют гендерные различия в составе микробиоты кишечника при хронической болезни почек. Предполагается, что половые гормоны оказывают модулирующее влияние на структуру и функциональную активность микробного сообщества, определяя различия в метаболических путях, иммунном ответе и выраженности воспаления у мужчин и женщин [3]. Определение специфических паттернов изменений кишечной микробиоты у пациентов с хронической болезнью почек с учётом гендерных различий, а также установление их связи с системным воспалением и нарушением проницаемости кишечного барьера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в 2022-2024 годах на базе Хорезмского областного многопрофильного медицин-

Mansurbekov Dadakhon M., Abdullaev Ravshanbek B., Bakhtiyarova Aziza M. ✉

✉ Urgench State Medical Institute, Urgench, Uzbekistan
aziza.bakhtiyarova@icloud.com

GENDER-RELATED FEATURES OF INTESTINAL MICROBIOTA CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Abstract. Objective. To determine the gender-related features of intestinal microbiota alterations in patients with chronic kidney disease (CKD) and to assess their impact on systemic inflammation and disease progression.

Materials and Methods. The study included 120 patients with CKD (60 men and 60 women) at various stages of the disease and a control group of 60 healthy individuals (30 men and 30 women). The following analyses were performed: 16S rRNA sequencing to assess the composition and diversity of the intestinal microbiota; biochemical blood analysis to determine the levels of uremic toxins (indole- and phenol-containing compounds); assessment of intestinal permeability by measuring zonulin and lipopolysaccharide levels; evaluation of systemic inflammation markers (CRP, IL-6, fibrinogen); and hormonal analysis to investigate the influence of sex hormones on the microbiota composition.

Results. Patients with CKD showed a significant reduction in beneficial bacteria (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) and an increase in conditionally pathogenic microorganisms (*Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*), correlating with elevated levels of uremic toxins in the blood. The most pronounced dysbiotic changes were observed in patients undergoing hemodialysis. In men, there was a greater decrease in Firmicutes and an increase in Bacteroidetes, accompanied by higher levels of inflammatory markers (CRP, IL-6). In women, a marked reduction in *Lactobacillus* was noted, possibly associated with estrogen influence. Elevated levels of zonulin and lipopolysaccharides were found in 75% of patients, indicating impaired intestinal barrier function.

Conclusion. Alterations in intestinal microbiota are closely associated with the pathogenesis and progression of CKD. Gender-related differences in microbiota composition and inflammatory response highlight the need for an individualized approach to microbiota-targeted therapy (probiotics, prebiotics, dietary interventions, fecal microbiota transplantation).

Keywords: chronic kidney disease, intestinal microbiota, dysbiosis, uremic toxins, gender differences, inflammation, zonulin, lipopolysaccharides

Хронический почечный недуг: особенности изменений микробиоты кишечника по полу

Аннотация. Цель. Определить особенности изменений микробиоты кишечника у пациентов с хроническим почечным недугом (ХПН) и оценить их влияние на системное воспаление и прогрессирование заболевания.

Материалы и методы. Исследование включало 120 пациентов с ХПН (60 мужчин и 60 женщин) на различных стадиях заболевания и контрольную группу из 60 здоровых добровольцев (30 мужчин и 30 женщин). Проведены следующие анализы: секвенирование 16S рРНК для оценки состава и разнообразия кишечной микробиоты; биохимический анализ крови для определения уровня уремических токсинов (индоля- и фенолсодержащих соединений); оценка кишечной проницаемости по уровню зонлина и липополисахаридов; оценка системного воспаления по уровню СРП, IL-6, фибриногена; гормональный анализ для изучения влияния половых гормонов на состав микробиоты.

Результаты. У пациентов с ХПН отмечено значительное снижение количества полезных бактерий (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) и увеличение численности условно-патогенных микроорганизмов (*Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*), что коррелирует с повышенным уровнем уремических токсинов в крови. Наиболее выраженные дисбиотические изменения наблюдались у пациентов, находящихся на гемодиализе. У мужчин отмечено большее снижение Firmicutes и увеличение Bacteroidetes, сопровождаемое более высокими уровнями воспалительных маркеров (СРП, IL-6). У женщин отмечено выраженное снижение *Lactobacillus*, что может быть связано с влиянием эстрогенов. Повышенные уровни зонлина и липополисахаридов были обнаружены у 75% пациентов, что указывает на нарушение кишечного барьерного функционирования.

Выводы. Изменения в составе кишечной микробиоты тесно связаны с патогенезом и прогрессированием ХПН. Гендерные различия в составе микробиоты и воспалительном ответе подчеркивают необходимость индивидуального подхода к терапии, нацеленной на микробиоту (пробиотики, пребиотики, диетические вмешательства, трансплантация фекальной микробиоты).

Ключевые слова: хроническое заболевание почек, кишечная микробиота, дисбиоз, уремические токсины, гендерные различия, воспаление, зонлин, липополисахариды

ского центра. Работа выполнялась в рамках региональной программы по изучению роли кишечной микробиоты в патогенезе хронической болезни почек (ХБП) и разработке подходов к персонализированной терапии. В исследование было включено 120 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) различной степени тяжести (II-V стадии по классификации KDIGO), из них 60 мужчин и 60 женщин в возрасте от 35 до 70 лет. Контрольную группу составили 60 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих признаков почечной патологии, хронических воспалительных заболеваний или нарушений обмена веществ. Критерии включения: подтвержденный диагноз ХБП, стабильное клиническое состояние не менее трех месяцев, отсутствие острых

инфекций и обострений хронических заболеваний. Критерии исключения: прием антибиотиков, пробиотиков, пребиотиков или иммуномодуляторов менее, чем за четыре недели до забора материала; наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, онкопатологии, аутоиммунных и тяжелых эндокринных нарушений. Исследование включало клинический, биохимический и молекулярно-генетический анализ с использованием современных лабораторных методик. Секвенирование 16S рРНК гена из фекальных образцов проводилось методом высокопроизводительного секвенирования на платформе Illumina MiSeq. Анализ данных выполнялся с использованием пакетов QIIME2 и Microbiome Analyst для определения таксономического состава и оценки

микробного разнообразия. Определение уровней уремиических токсинов (индоксилсульфата, *p*-крезолсульфата, фенилсульфата) осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с флуориметрическим детектированием. Оценка кишечной проницаемости проводилась по концентрациям зонулина и липополисахаридов (ЛПС) в сыворотке крови с использованием иммуноферментного анализа (ИФА). Измерение маркеров системного воспаления включало определение уровней С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фибриногена стандартными биохимическими и иммуноферментными методами. Гормональный анализ (эстрадиол, тестостерон, прогестерон) выполнялся методом твердофазного ИФА с использованием сертифицированных диагностических наборов. У пациентов, находящихся на программном гемодиализе, забор крови и фекальных образцов проводился в утренние часы, до начала процедуры, чтобы исключить влияние диализа на биохимические показатели. Все образцы обрабатывались в течение двух часов после сбора и хранились при температуре -80°C до момента анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) составил $54,8 \pm 9,6$ лет, в контрольной группе – $52,3 \pm 8,7$ лет ($p > 0,05$). Мужчины и женщины были представлены равномерно. По биохимическим показателям у пациентов с ХБП отмечалось достоверное повышение уровней мочевины, креатинина и СРБ, а также снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,001$). Анализ секвенирования 16S рРНК выявил значительные различия в структуре микробиоты между пациентами с ХБП и контрольной группой. Отмечалось достоверное снижение относительной численности полезных родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* (в 2,1 и 1,8 раза соответственно; $p < 0,001$). Одновременно наблюдалось увеличение доли условно-патогенных бактерий типа *Proteobacteria* (на 42%) и представителей родов *Enterobacter* и *Escherichia-Shigella* ($p < 0,01$). Показатели альфа-разнообразия (индекс Шеннона) были снижены у пациентов с ХБП по сравнению с контролем ($3,12 \pm 0,45$ против $4,01 \pm 0,38$; $p < 0,001$), что отражает уменьшение микробного разнообразия. Анализ бета-разнообразия подтвердил чёткое разделение групп по микробиомному профилю.

У больных, находящихся на гемодиализе, дисбиотические изменения были наиболее выражены: отмечалось почти полное исчезновение *Faecalibacterium prausnitzii* – ключевого продуцента масляной кислоты, ответственного за противовоспалительный эффект. В плазме пациентов с ХБП регистрировалось значительное повышение концентраций индоксилсульфата (на 63%, $p < 0,001$), *p*-крезолсульфата (на 57%, $p < 0,001$) и фенилсульфата (на 41%, $p < 0,01$) по сравнению с контролем.

Концентрация зонулина у больных превышала контрольные значения в среднем в 2,3 раза, а уровень липополисахаридов (ЛПС) – в 1,8 раза ($p < 0,001$), что свидетельствует о повышенной проницаемости кишечного барьера. Выявлена прямая корреляция между уровнем зонулина и концентрациями уремиических токсинов ($r = 0,64$,

$p < 0,001$), а также обратная зависимость между содержанием *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и показателями ЛПС ($r = -0,58$, $p < 0,01$). Уровни СРБ, ИЛ-6 и фибриногена у пациентов с ХБП были достоверно выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$). При анализе по полу выявлены интересные различия: у мужчин наблюдались более высокие концентрации СРБ и ИЛ-6 (на 18% и 22% соответственно, $p < 0,05$); у женщин уровень зонулина и ЛПС был несколько ниже, что может быть связано с защитным влиянием эстрогенов.

Корреляционный анализ показал, что у женщин более выражена связь между содержанием эстрогенов и численностью *Lactobacillus* ($r = 0,52$, $p < 0,01$), тогда как у мужчин выявлена обратная зависимость между уровнем тестостерона и долей *Proteobacteria* ($r = -0,47$, $p < 0,05$).

Полученные данные подтверждают тесную взаимосвязь между дисбиотическими изменениями кишечной микробиоты и нарушениями метаболизма уремиических токсинов при хронической болезни почек. Снижение численности *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* приводит к ослаблению барьерной функции кишечника, повышению уровня зонулина и поступлению в системный кровоток бактериальных эндотоксинов, что способствует поддержанию хронического воспаления.

Повышение уровней индоксилсульфата и *p*-крезолсульфата коррелирует с показателями воспаления, что согласуется с представлением об «оси кишечник–почки» как важнейшем звене патогенеза ХБП. Гендерные различия, выявленные в составе микробиоты и уровне воспалительных маркеров, вероятно, обусловлены модулирующим влиянием половых гормонов. Эстрогены, как показано в других работах, способствуют сохранению барьерной функции эпителия и повышают относительное содержание *Lactobacillus*, что частично объясняет менее выраженный воспалительный ответ у женщин.

Таким образом, результаты исследования подтверждают, что нарушения микробиоты кишечника тесно связаны с уремиической интоксикацией, активацией системного воспаления и повышенной проницаемостью кишечного барьера, а также демонстрируют гендерные особенности этих изменений. Полученные данные могут служить основой для разработки персонализированных терапевтических стратегий, направленных на коррекцию микробиоты у пациентов с ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) выявлены выраженные дисбиотические изменения кишечной микробиоты, проявляющиеся снижением численности *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* и увеличением доли *Proteobacteria*, что сопровождается уменьшением микробного разнообразия.
2. Нарушение состава микробиоты ассоциировано с повышением уровней уремиических токсинов (индоксилсульфата, *p*-крезолсульфата, фенилсульфата) и усилением кишечной проницаемости, о чём свидетельствует рост концентраций зонулина и липополисахаридов в плазме крови.
3. Установлена тесная взаимосвязь между степенью дисбиоза и системным воспалением – повышение уровней С-реактивного белка, интерлейкина-6 и фибриногена

коррелирует с содержанием уремических токсинов и нарушениями барьерной функции кишечника.

4. Обнаружены гендерные различия: у мужчин воспалительные изменения выражены сильнее, в то время как у женщин наблюдается относительное сохранение микробного баланса и более низкие показатели кишечной проницаемости, что, вероятно, связано с модулирующим влиянием эстрогенов.
5. Полученные результаты подтверждают важную роль оси «кишечник–почки» в патогенезе ХБП и указывают на перспективность включения в терапевтические схемы пробиотических и метабиотических подходов, направленных на восстановление микробиоты и снижение системного воспаления.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCE

1. Абдуллаев Р. Б., Мансурбеков Д. М., Бахтиярова А. М. Изменения микробиоты кишечника у больных с хронической болезнью почек // Материалы международной научно-практической конференции «От учения Абу Али ибн Сины – к Третьему Ренессансу». Бухара, 2024. С. 21–22. [Abdullaev R. B., Mansurbekov D. M., Bakhtiyarova A. M. Changes in intestinal microbiota in patients with chronic kidney disease // Proceedings of the international scientific and practical conference “From the teachings of Abu Ali ibn Sina to the Third Renaissance”. Bukhara, 2024. Pp. 21–22. (In Russ)].
2. Абдуллаев Р. Б., Мансурбеков Д. М., Бахтиярова А. М. Alterations in intestinal microbiota during pre-dialysis stages of chronic kidney disease and approaches to its modulation // Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье: материалы XXVIII Международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей. Санкт-Петербург: СПбМУ им. акад. И. П. Павлова, 2025. С. 449–450. [Abdullaev R. B., Mansurbekov D. M., Bakhtiyarova A. M. Alterations in intestinal microbiota during pre-dialysis stages of chronic kidney disease and approaches to its modulation // Fundamental Science and Clinical Medicine. Man and His Health: Proceedings of the XXVIII International Medical and Biological Scientific Conference of Young Researchers. St. Petersburg: Pavlov State Medical University, 2025. Pp. 449–450. (In Russ)].
3. Gender differences in gut microbiota in patients with chronic kidney disease/ H.Chen, W.Jiang, X.Guo [et al.] // Frontiers in Physiology. 2021. Vol. 12. P. 621009.
4. Microbiome–metabolome reveals the contribution of gut–kidney axis to renal fibrosis/ Y. Y. Chen, D. Q. Chen, L. Chen [et al.] // Microbiome. 2019. Vol. 7. No. 1. P. 7–9.
5. Plata C., Kohler H. P., Vaziri N. D., Persy V. P. Gut microbiota–derived uremic toxins in chronic kidney disease: mechanisms and clinical implications // Nature Reviews Nephrology. 2023. Vol. 19. No. 2. P. 93–108.
6. Cao C., Zhu H., Yao Y., Zeng R. Gut dysbiosis and kidney diseases // Frontiers in Medicine. 2022. Vol. 9: 829349.
7. The impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota /J.Rysz, B.Franczyk, J.Ławiński [et al.] // Toxins (Basel). 2021. Vol. 13(4): 252.
8. Clinical perspectives of gut microbiota in patients with chronic kidney disease and end-stage kidney disease: where do we stand? /A.C.Pantazi, M.A.K.Kassim, W.Nori [et al.] // Biomedicines. 2023. Vol. 11(9): 2480.
9. Gut microbiota and chronic kidney disease: implications for novel therapeutic strategies /X.Wang, S.Yang, S. Li [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2022. Vol. 12: 886897.
10. Association of gut microbiota with idiopathic membranous nephropathy /M.Li, L.Wei, J. Sun [et al.] // BMC Nephrology. 2022. Vol. 23: 164.

Сведения об авторах и дополнительная информация

Абдуллаев Равшанбек Бабажонович – профессор кафедры внутренних болезней, нефрологии, гемодиализа и реабилитации Ургенчского государственного медицинского института, Ургенч, Узбекистан, д. м. н., профессор.

Мансурбеков Дадахон Мансурбекович – ассистент кафедры внутренних болезней, нефрологии, гемодиализа и реабилитации Ургенчского государственного медицинского института, Ургенч, Узбекистан.

Бахтиярова Азиза Максудбековна – магистрант 1-го курса направления эндокринологии Ургенчского государственного медицинского института, Ургенч, Узбекистан, e-mail: aziza.bakhtiyarova@icloud.com.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Сведения о соблюдении этических требований и отсутствии использования ИИ при написании статьи. Авторы заявляют, что этические требования соблюдены, текст не сгенерирован нейросетью.