

© Коллектив авторов, 2026

УДК 616.61-008.64-577.19:612.017.2

Пятченков М.О.¹, Кудрявцев И.В.², Щербаков Е.В.¹, Серебрякова М.К.², Дорошук К.С.¹, Крюков Е.В.¹**Влияние метаболитов кишечных бактерий на субпопуляционный состав Т-хелперов 17 типа у больных, получающих лечение программным гемодиализом**¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», 194044, Санкт-Петербург, Россия, ул. Академика Лебедева, д. 6²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, Россия, ул. Академика Павлова, д. 12

Актуальность. Терминальная почечная недостаточность (ТПН) тесно связана с дисфункцией врожденного и адаптивного иммунитета. Немаловажная роль в этих нарушениях отводится кишечному дисбиозу. Между тем фенотипический профиль Т-хелперов 17 типа (Th17) и влияние на него метаболитов кишечных бактерий у больных ТПН остается в значительной степени неизученным. **Цель исследования** – изучить изменения субпопуляционного состава Th17 у пациентов на программном гемодиализе, а также оценить взаимосвязь выявленных нарушений с содержанием п-крезил сульфата (ПКС), индоксил сульфата (ИС), триметиламин-N-оксида (ТМАО) и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК).

Методика. У 30 гемодиализных больных и 30 лиц без нарушения функции почек с помощью проточной цитометрии изучены общее содержание и субпопуляции Th17. Сывороточный уровень ТМАО определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией, ИС и ПКС – методом иммуноферментного анализа, общее содержание фекальных КЦЖК, в том числе концентрацию уксусной, пропионовой и масляной кислот – методом газожидкостной хроматографии.

Результаты. Абсолютное и относительное содержание Th17 клеток значимо не различалось между группами. В то же время у больных ТПН отмечалось значимое снижение абсолютной концентрации субпопуляций «дважды-негативных» (DN) и class Th17; значимое снижение доли Th17 в рамках пула Т-хелперов центральной памяти (СМ), сопровождающееся выраженным сокращением субпопуляций «дважды-негативных» (DN) Th17 и Th17.1 клеток; значимое снижение class Th17 и DP Th17 субпопуляций при отсутствии изменений в относительном содержании всех Th17 клеток в общем пуле Т-хелперов эффекторной памяти (ЕМ).

Количество DN Th17 клеток у диализных больных значимо прямо коррелировало с общим содержанием КЦЖК, и, в частности, с концентрацией масляной кислоты. Кроме того, количество DN Th17 и class Th17 клеток было значимо связано отрицательной связью с сывороточной концентрацией ИС. Концентрация масляной кислоты также значимо коррелировала с относительным содержанием Th17 в рамках пула СМ Т-хелперов. При этом доля DN Th17 этих клеток была значимо прямо связана с содержанием пропионовой и масляной кислот, тогда как доля Th17.1 клеток значимо прямо коррелировала только с концентрацией масляной кислоты. Значимых взаимосвязей между содержанием микробных метаболитов и изменениями субпопуляционного состава Th17 в рамках пула ЕМ Т-хелперов установлено не было.

Заключение. Уменьшение уровня фекальных КЦЖК (преимущественно масляной кислоты) и повышение сывороточной концентрации ИС у больных ТПН ассоциировано со снижением абсолютной концентрации DN и class субпопуляций Th17 клеток, а также со снижением относительного содержания Th17, включая сокращение доли DN и Th17.1 субпопуляций этих клеток в рамках пула СМ Т-хелперов.

Ключевые слова: Т-хелперы 17 типа (Th17); короткоцепочечные жирные кислоты; индоксил сульфат; терминальная почечная недостаточность

Для цитирования: Пятченков М.О., Кудрявцев И.В., Щербаков Е.В., Серебрякова М.К., Дорошук К.С., Крюков Е.В. Влияние метаболитов кишечных бактерий на субпопуляционный состав Т-хелперов 17 типа у больных, получающих лечение программным гемодиализом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2026; 70(2): 135-145.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.135-145

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Крюков Е.В., Пятченков М.О.; сбор и обработка материала – Щербаков Е.В., Дорошук К.С.; выполнение и анализ данных проточной цитометрии – Кудрявцев И.В., Серебрякова М.К.; подготовка иллюстративного материала, статистическая обработка – Кудрявцев И.В., Щербаков Е.В.; написание текста – Пятченков М.О., Кудрявцев И.В.; редактирование – Крюков Е.В.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Пятченков Михаил Олегович, e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.02.2025

Принята 16.12.2025

Опубликована 30.06.2026

Pyatchenkov M.O.¹, Kudryavtsev I.V.², Shcherbakov E.V.¹, Serebryakova M.K.², Doroshchuk K.S.¹, Kryukov E.V.¹

Effect of gut microbiota-derived metabolites on T-helper 17 cells profile in patients on maintenance hemodialysis

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

²Institute of Experimental Medicine, 12 Akademika Pavlova St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

End-stage renal disease (ESRD) is closely associated with dysfunction of innate and adaptive immunity. Intestinal dysbiosis plays an important role in these disorders. Meanwhile, the phenotypic profile of type 17 T-helper cells (Th17) and the effect of intestinal bacterial metabolites on it in patients with ESRD remains largely unexplored. The **aim of the study** was to investigate changes in the composition of the Th17 subpopulations in patients on maintenance hemodialysis, as well as to evaluate the relationship of the identified disorders with the content of p-cresyl sulfate (PCS), indoxyl sulfate (IS), trimethylamine-N-oxide (TMAO) and short-chain fatty acids (SCFA).

Methods. The total content and subpopulations of Th17 were studied in 30 hemodialysis patients and 30 individuals without impaired renal function using flow cytometry. The serum level of TMAO was determined by high-performance liquid chromatography in combination with mass spectrometry, IS and PCS – by enzyme immunoassay, the total content of fecal SCFAs, including concentrations of acetic, propionic, and butyric acids – by gas-liquid chromatography.

Results. The absolute and relative content of Th17 cells did not significantly differ between the groups. At the same time, dialysis patients showed a significant decrease in absolute concentrations of «double-negative» (DN) and class Th17 subpopulations; significant decrease in Th17 fraction in the T-helper cells pool of central memory (CM), accompanied by a marked reduction in the subpopulations of DN Th17 and Th17.1 cells; significant decrease in the class Th17 and «double-positive» (DP) Th17 subpopulations in the absence of changes in relative content of all Th17 cells in the total T-helper cells pool of effector memory (EM).

Number of DN Th17 cells in dialysis patients was significantly directly correlated with the total concentration of SCFA, particular, with the level of butyric acid. In addition, the number of DN Th17 and class Th17 cells were significantly negatively related to the serum concentration of IS. Butyric acid concentration was also associated with a relative Th17 content within the pool of CM T-helper cells. At the same time, the DN Th17 fraction of these cells was directly and significantly related to the concentrations of propionic and butyric acids, whereas the percentage of Th17.1 cells were significant correlated only with the concentration of butyric acid. There were no significant associations of microbial metabolites with the changes in the Th17 subpopulation composition within the pool of EM T-helper cells.

Conclusion. Reduced levels of fecal SCFAs (mainly butyric acid) and an increase serum concentration of IS in patients on maintenance hemodialysis associated with a decrease in the absolute concentration of DN and class subpopulations of Th17 cells, as well as with a decrease in the relative content of Th17, including a decrease in the proportion of DN and Th17.1 subpopulations of these cells within the pool of CM T helper cells.

Keywords: T-helper type 17 (Th17); short-chain fatty acids; indoxyl sulfate; end-stage renal disease

For citation: Pyatchenkov M.O., Kudryavtsev I.V., Shcherbakov E.V., Serebryakova M.K., Doroshchuk K.S., Kryukov E.V. Effect of gut microbiota-derived metabolites on T-helper 17 cells profile in patients on maintenance hemodialysis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 135-145. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.135-145

Author's contribution: the concept and design of the study – Kryukov E.V., Pyatchenkov M.O.; collection and processing of material – Shcherbakov E.V., Doroshchuk K.S.; flow cytometry analysis and interpretation of the received data – Kudryavtsev I.V., Serebryakova M.K.; preparation of illustrative material, statistical processing – Kudryavtsev I.V., Shcherbakov E.V.; writing the text – Pyatchenkov M.O., Kudryavtsev I.V.; editing the text – Kryukov E.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

For correspondence: **Mikhail O. Pyatchenkov**, PhD, Cand. Sci. (Med.), Associated Professor of Nephrology and blood purification Department, e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru

Information about the authors:

Pyatchenkov M.O., <https://orcid.org/0000-0002-5893-3191>

Kudryavtsev I.V., <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>

Shcherbakov E.V., <https://orcid.org/0000-0002-3045-1721>

Serebryakova M.K., <https://orcid.org/0000-0003-2596-4220>

Doroshchuk K.S., <https://orcid.org/0009-0005-2027-1590>

Kryukov E.V., <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Financing. The study had no sponsorship.

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

Received 04.02.2025

Accepted 16.12.2025

Published 30.06.2026

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП), поражающая более 10% населения планеты в развитых странах, является в настоящее время одним из наиболее значимых неинфекционных заболеваний и несет высокое социальное и экономическое бремя [1, 2]. Независимо от основного заболевания, приведшего к нарушению функции почек, пациенты с ХБП характеризуются сходным профилем сопутствующей патологии, включающим анемию, минерально-костные нарушения, когнитивные нарушения и саркопению [3]. Существует тесная взаимосвязь между почечной недостаточностью и дисфункцией иммунной системы, которая сочетает хроническое воспаление низкой степени активности и неспособность поддерживать защитные иммунные реакции [4]. Хроническое воспаление, вызванное ХБП, связано с заметным повышением сердечно-сосудистой смертности, в то время как неадекватный иммунный ответ повышает риск злокачественных новообразований и инфекций [5]. Недавняя пандемия SARS-CoV-2 стала яркой иллюстрацией этой проблемы: у пациентов с ХБП и COVID-19 наблюдались более выраженная лимфопения, вырабатывалось меньше антител и клеток-эффекторов против SARS-CoV-2, а также повышался риск смерти по сравнению с лицами с нормальной функцией почек [6].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе иммунных дисфункций, связанных с ХБП, долгое время оставались неизученными. Прогресс последних десятилетий связал эти изменения с патологией кишечного барьера и кишечным дисбиозом [7]. Кишечник считается крупнейшим органом иммунной системы в организме человека и играет центральную роль в регуляции иммунного гомеостаза. Эпителиальные клетки обеспечивают физический барьер и тесно взаимодействуют с резидентной микрофлорой, а также инфильтрирующими ткань лимфо-

цитами, макрофагами и дендритными клетками. Эта коммуникация формирует специфические иммунные реакции на антигены, уравнивая толерантность и эффекторные иммунные функции. Состав микробиома кишечника влияет на развитие иммунной системы и модулирует иммунные медиаторы, которые, в свою очередь, влияют на кишечный барьер. В то же время кишечный дисбиоз может способствовать нарушению целостности кишечного барьера и связан с повышенной восприимчивостью организма к различным заболеваниям [8, 9].

Значительная роль в поддержании барьерной функции кишечника при иммунном ответе отводится Т-хелперам 17-го типа (Th17). Эти клетки представляют собой особую разновидность CD4⁺ Т-лимфоцитов, секретируют провоспалительные цитокины ИЛ-17, ИЛ-21 и ИЛ-22. Они опосредуют реакции, направленные на уничтожение внеклеточных бактерий и грибов, путем организации постоянного притока нейтрофилов и индукции выработки антимикробных пептидов эпителиальными клетками барьерных тканей, таких как кишечник, легкие и кожа [10]. Кроме того, Th17 являются важным участником иммунного дисбаланса, часто наблюдаемого при острой и хронической патологии почек [11].

При ХБП многочисленные внешние и внутренние факторы приводят к значительным изменениям состава кишечной микробиоты. Этот уремический дисбиоз сопровождается повышенной выработкой кишечными бактериями различных токсичных метаболитов, таких как п-крезил сульфата (ПКС), индоксил сульфата (ИС) и триметиламин-N-оксида (ТМАО) [12]. Результаты многочисленных исследований выявили тесную взаимосвязь между повышенными уровнями этих соединений в сыворотке крови и различными осложнениями ХБП. Причем риск неблагоприятных исходов был наиболее значимым у больных с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН), получающих ле-

чение гемодиализом и перитонеальным диализом [13]. Содержание бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), напротив, снижается. Эти соединения (главным образом ацетат, пропионат и бутират) образуются в результате ферментации анаэробными бактериями толстой кишки пищевых волокон, резистентного крахмала и олигосахаридов, и представляют собой универсальные молекулы, участвующие в передаче клеточных сигналов при широком спектре физиологических и патологических состояний [14, 15]. Таким образом, аберрантный состав кишечной микробиоты и ее метаболическая активность, вероятно, участвуют в Th17-опосредованных иммунных нарушениях, наблюдаемых у пациентов с ХБП. Проверке этой гипотезы было посвящено настоящее исследование.

Цель работы – изучить изменения в фенотипах Th17-клеток у пациентов на программном гемодиализе, а также оценить взаимосвязь выявленных нарушений с сывороточным уровнем п-крезил сульфата, индоксил сульфата, триметиламин-N-оксида и содержанием фекальных короткоцепочечных жирных кислот.

Методика

Исследуемую группу составили 30 (14 мужчин/16 женщин) пациентов с ТПН, которые проходили 4-часовые сеансы гемодиализа три раза в неделю не менее 6 последних месяцев. Медиана возраста обследованных больных составила 61,5 [50,8; 68] лет, индекс массы тела – 27,3 [24,2; 31,1] кг/м², длительность терапии гемодиализом – 38 [24; 82] месяцев, коэффициент очищения по мочеvine (Kt/V) – 1,47 [1,4; 1,56].

Группа контроля была представлена 30 (16 мужчин/14 женщин) добровольцами без клинических признаков, указывающих на повреждение почек, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации по формуле СКД EPI – 79 [75; 97] мл/мин/ 1,73м². Медиана их возраста составила 62 [53,3; 66,3] лет, индекс массы тела – 28,2 [24,4; 30,9] кг/м². Таким образом, группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам.

Критерии не включения: острые инфекции, вирусные гепатиты, неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет, злокачественные новообразования, белково-энергетическая недостаточность (саркопения), психические расстройства, аутоиммунная патология, иммунодефицитные состояния, перенесенные в течение последних трех месяцев острые инфекционные заболевания. Также ни один из участников исследования не получал на протяжении последних трех месяцев антибактериальные и противовоспалительные

препараты, пре- и пробиотики, слабительные средства, иммуносупрессанты и иммуномодуляторы.

От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» (протокол № 262 от 26.04.2022 г.).

Образцы венозной крови получали перед очередным сеансом гемодиализа после однодневного междиализного интервала. Клинический анализ крови выполняли на анализаторе Mindray BC-700 (Китай).

Имунофенотипирование основных субпопуляций Т-хелперов периферической крови проводили на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США). Общий пул CD3⁺CD4⁺ Т-хелперов был разделен на CD45RA⁺CD62L⁺ клетки центральной памяти (СМ), отвечающие за «патрулирование» периферических лимфоидных органов, и CD45RA⁺CD62L⁺ клетки эффекторной памяти (ЕМ), способные покидать кровотока и выселяться в периферические неиммунные органы и ткани.

Для определения популяции Th17 был измерен мембранный хемокиновый рецептор CCR6 (CD196), экспрессирующийся на поверхности этих клеток. В ходе дальнейших исследований общий пул Th17 на основании экспрессии хемокиновых рецепторов CCR4 и CXCR3 был разделен на четыре отдельные субпопуляции: «классические» или class Th17 с фенотипом CCR4⁺CXCR3⁺; CCR4⁺CXCR3⁺ Th17, обозначаемые как «дважды-позитивные» или DP Th17; «неклассические» CCR4⁺CXCR3⁺ или Th17.1; «дважды-негативные» CCR4⁺CXCR3⁺ или DN Th17 лимфоциты [16].

Определение уровня ТМАО в сыворотке крови выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией с использованием системы Shimadzu-8060 в сочетании с жидкостным хроматографом «Shimadzu LC-30AD» (Япония). Сывороточный уровень ИС и ПКС определяли методом иммуноферментного анализа на планшетном анализаторе Victor X5 (PerkinElmer, Inc., США) по инструкции коммерческого набора (Cloud-Clone Corp., США). Общее содержание и спектр профиль отдельных КЦЖК в образцах кала исследовались методом газожидкостной хроматографии.

Статистический анализ данных выполнен с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 26. Непрерывные переменные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q25%; Q75%], категориальные признаки – как абсолютное количество и процент от общего числа, *n* (%). Для оценки значимости различий между группами использовали непараме-

трический U-критерий Манна-Уитни и χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Оценка взаимосвязанных факторов для Th17 проведена с помощью корреляционного анализа Спирмена. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми во всех тестах.

Работа выполнена в рамках реализации исследований по плановой теме НИР «Института экспериментальной медицины» FGWG-2025 – 0004 (рег. № 1022041101001-1).

Результаты

При оценке результатов клинического анализа крови установлено, что значимых различий в содержании лейкоцитов, в том числе лимфоцитов, между группами не наблюдалось. Между тем данные проточной цитометрии показали, что абсолютное и относительное содержание CD3⁺ Т-лимфоцитов у больных на программном гемодиализе было статистически значимо ниже по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. Уровень CD3⁺CD4⁺ Т-хелперов у гемодиализных больных также снижался как в абсолютных, так и в относительных величинах при одновременном значимом повышении доли клеток центральной и эффекторной памяти. В то же время абсолютное количество Th17 клеток и их относительное содержание в рамках общего пула Т-хелперов у больных на программном гемодиализе достоверно не отличалось от контроля. Однако в рамках пула Т-хелперов центральной памяти относительное содержание Th17 у лиц с ТПН было значимо снижено. В случае общего пула Т-хелперов эффекторной памяти значимых различий в относительном содержании Th17 клеток между изучаемыми группами не наблюдалось (**табл. 1**).

Как видно из данных, представленных в **таблице 2**, значимых различий по относительному содержанию изученных субпопуляций Th17-клеток между группами отмечено не было. В то же время у лиц с ТПН обнаружено значимое снижение абсолютной концентрации DN Th17 и class Th17-клеток, тогда как количество Th17.1 и DP Th17 клеток у больных на программном гемодиализе значимо не отличалось от контроля.

При анализе субпопуляционного состава Th17-клеток центральной памяти у больных на программном гемодиализе наблюдалось снижение всех основных субпопуляций Th17, однако статистически значимые отличия были зарегистрированы только для клеток с фенотипом DN Th17 и Th17.1 (**табл. 3**).

Анализ распределения Th17-клеток эффекторной памяти на отдельные субпопуляции показал значимое снижение относительного содержания только class Th17 и DP Th17 клеток в группе диализных пациентов относительно контрольных значений (**табл. 4**).

В сравнении с лицами без нарушения функции почек, больные на программном гемодиализе также характеризовались значительным повышением концентрации в крови ТМАО, ИС и ПКС. Общее содержание фекальных КЦЖК, включая уровни уксусной, пропионовой и масляной кислот, у них, напротив, было значительно снижено (**табл. 5**).

Корреляционный анализ показал, что у больных на программном гемодиализе абсолютное содержание CD3⁺ Т-лимфоцитов значимо прямо коррелировало с общим содержанием КЦЖК ($r = 0,368$; $p = 0,045$) и, в частности, с уровнем масляной кислоты ($r = 0,449$; $p = 0,045$). Относительное содержание CD3⁺ Т-лимфоцитов также значимо прямо коррелировало с общим содержанием КЦЖК ($r = 0,534$; $p = 0,002$), в том числе с уровнем масляной ($r = 0,407$; $p = 0,025$) и уксусной ($r = 0,540$; $p = 0,002$) кислот. Кроме того, была выявлена значимая прямая взаимосвязь между относительным содержанием CD3⁺CD4⁺ Т-хелперов и уровнем уксусной кислотой ($r = 0,402$; $p = 0,008$).

Абсолютное содержание DN Th17 в группе ТПН значимо прямо коррелировало с общим содержанием КЦЖК ($r = 0,410$; $p = 0,025$) и уровнем масляной кислоты ($r = 0,422$; $p = 0,020$). Следует отметить тот факт, что количество DN Th17 и class Th17 клеток у этих больных также находилось в обратной зависимости от концентрации ИС в крови ($r = -0,700$; $p < 0,001$ и $r = -0,424$; $p = 0,020$ соответственно).

В рамках пула Т-хелперов центральной памяти относительное содержание Th17 у лиц на программном гемодиализе было ассоциировано с концентрацией масляной кислоты ($r = 0,464$; $p = 0,010$). Наряду с этим, процент DN Th17-клеток значимо прямо коррелировал с концентрацией пропионовой ($r = 0,454$; $p = 0,012$) и масляной ($r = 0,395$; $p = 0,031$) кислот, тогда как содержание Th17.1 клеток значимо прямо коррелировало только с концентрацией масляной кислоты ($r = 0,452$; $p = 0,012$).

В случае пула Т-хелперов эффекторной памяти значимых ассоциаций между уровнем микробных метаболитов и содержанием class и DP субпопуляций Th17-клеток установлено не было.

Обсуждение

Особенности адаптивного иммунитета в условиях уремии ранее неоднократно изучались в экспериментальных и клинических исследованиях. Считается, что Т-клеточно-опосредованная иммунная дисфункция при ТПН является результатом инвертированного соотношения CD4⁺/CD8⁺, выраженной потери «наивных» Т-лимфоцитов, накопления высокодифференцированных провоспалительных Т-лимфоцитов, а также нарушения ба-

Таблица 1 / Table 1

Фенотипический состав Т-лимфоцитов периферической крови у больных на программном гемодиализе и лиц с нормальной функцией почек

T-lymphocytes phenotypic composition of peripheral blood in patients on maintenance hemodialysis and subject with normal renal function

Показатель Parameter	ТПН ESRD (n = 30)	Контроль Control (n = 30)	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ White blood cells, $\times 10^9/\text{л}$	5,8 [5,3; 7,0]	6,5 [5,7; 7,2]	0,209
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{л}$	1,8 [1,5; 1,9]	2,0 [1,8; 2,1]	0,062
Абсолютное содержание Т-лимфоцитов с фенотипом CD3 ⁺ , кл/мкл Absolute content of CD3 ⁺ T-lymphocytes, cells/ $\mu\text{л}$	894 [724; 1092]	1267 [1012; 1661]	< 0,001
Относительное содержание Т-лимфоцитов с фенотипом CD3 ⁺ , % Relative content of CD3 ⁺ T-lymphocytes, %	72,00 [59,73; 78,38]	76,26 [72,14; 80,53]	0,039
Абсолютное содержание CD3 ⁺ CD4 ⁺ Т-хелперов, кл/мкл Absolute content of CD3 ⁺ CD4 ⁺ T-helpers, $\mu\text{л}$	518 [417; 723]	738 [642; 1073]	< 0,001
Относительное содержание CD3 ⁺ CD4 ⁺ Т-хелперов, % Relative content of CD3 ⁺ CD4 ⁺ T-helpers, %	40,63 [33,49; 49,15]	46,92 [42,64; 51,01]	0,015
Абсолютное содержание Т-хелперов центральной памяти, кл/мкл Absolute content of central memory T-helpers, $\mu\text{л}$	272 [227; 426]	314 [238; 469]	0,322
Относительное содержание Т-хелперов центральной памяти, % Relative content of central memory T-helpers, %	55,73 [49,5; 61,38]	41,58 [37,83; 46,46]	< 0,001
Абсолютное содержание Т-хелперов эффекторной памяти, кл/мкл Absolute content of effector memory T-helpers, $\mu\text{л}$	150 [119; 192]	166 [120; 212]	0,636
Относительное содержание Т-хелперов эффекторной памяти, % Relative content of effector memory T-helpers, %	28,37 [23,7; 36,76]	20,32 [16,91; 25,8]	< 0,001
Абсолютное содержание Th17, кл/мкл Absolute content of Th17, $\mu\text{л}$	129 [105; 194]	146 [112; 252]	0,168
Относительное содержание Th17, % Relative content of Th17, %	25,47 [20,90; 30,86]	23,27 [19,12; 30,79]	0,460
Относит. содержание Th17 в рамках пула Т-хелперов центральной памяти, % Relative content of Th17 within the pool of central memory T-helpers, %	33,12 [25,42; 39,32]	37,89 [33,02; 45,03]	0,015
Относит. содержание Th17 в рамках пула Т-хелперов эффекторной памяти, % Relative content of Th17 within the pool of effector memory T-helpers, %	4,11 [32,37; 61,21]	53,77 [41,10; 59,54]	0,152

Примечание. ТПН – терминальная почечная недостаточность.

Note. ESRD – end-stage renal disease.

Таблица 2 / Table 2

Субпопуляционный состав Th17-клеток у больных на программном гемодиализе и лиц с нормальной функцией почек
Subpopulation composition of Th17 cells in patients on maintenance hemodialysis and subject with normal renal function

Популяция Th17 Th17 population	Единица измерения Unit of measurement	ТПН ESRD (n = 30)	Контроль Control (n = 30)	p
DN Th17	%	1,48 [0,85; 2,54]	1,71 [1,38; 2,81]	0,130
	клеток/мкл cells/ μ l	7,74 [4,41; 12,25]	13,26 [9,6; 19,44]	0,006
class Th17	%	7,49 [5,71; 9,95]	7,52 [5,72; 9,22]	0,784
	клеток/мкл cells/ μ l	37,98 [28,33; 51,98]	50,39 [40,51; 64,19]	0,017
Th17.1	%	10,11 [7,00; 13,93]	7,88 [5,64; 12,82]	0,408
	клеток/мкл cells/ μ l	54,93 [32,14; 89,26]	49,96 [35,23; 96,69]	0,534
DP Th17	%	5,63 [3,92; 8,11]	5,77 [4,33; 8,29]	0,929
	клеток/мкл cells/ μ l	31,56 [22,33; 37,19]	37,05 [27,64; 69,73]	0,073

Примечание. ТПН – терминальная почечная недостаточность.

Note. ESRD – end-stage renal disease.

Таблица 3 / Table 3

Изменения в субпопуляционном составе Th17-клеток центральной памяти периферической крови у больных на программном гемодиализе по сравнению с лицами с нормальной функцией почек

Changes peripheral blood Th17 cell subsets within central memory Th17 cells in patients on maintenance hemodialysis compared with subject with normal renal function

Популяция Th17 Th17 population %	Фенотип Phenotype	ТПН ESRD (n = 30)	Контроль Control (n = 30)	p
DN Th17	CCR4 ⁻ CXCR3 ⁻	2,00 [1,17; 2,80]	2,89 [2,08; 3,92]	0,006
class Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	11,63 [9,12; 15,55]	13,14 [10,10; 17,33]	0,311
Th17.1	CCR4 ⁻ CXCR3 ⁺	8,19 [6,48; 10,80]	10,87 [8,24; 13,27]	0,046
DP Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	8,00 [6,10; 10,79]	10,18 [7,78; 12,04]	0,075

Примечание. ТПН – терминальная почечная недостаточность.

Note. ESRD – end-stage renal disease.

Таблица 4 / Table 4

Изменения в субпопуляционном составе Th17-клеток эффекторной памяти периферической крови у больных на программном гемодиализе по сравнению с лицами с нормальной функцией почек

Changes peripheral blood Th17 cell subsets within effector memory Th17 cells in patients on maintenance hemodialysis compared with subject with normal renal function

Популяция Th17 Th17 population %	Фенотип Phenotype	ТПН ESRD (n = 30)	Контроль Control (n = 30)	p
DN Th17	CCR4 ⁻ CXCR3 ⁻	1,76 [1,16; 3,55]	2,42 [1,30; 3,02]	0,595
class Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	8,36 [6,96; 10,11]	13,26 [8,90; 16,25]	0,001
Th17.1	CCR4 ⁻ CXCR3 ⁺	24,37 [14,64; 35,01]	23,83 [19,36; 30,68]	0,790
DP Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	7,82 [5,89; 13,08]	11,44 [7,84; 14,41]	0,036

Примечание. ТПН – терминальная почечная недостаточность.

Note. ESRD – end-stage renal disease.

Таблица 5 / Table 5

Содержание метаболитов кишечных бактерий у больных на программном гемодиализе и лиц с нормальной функцией почек
The content of gut bacterial metabolites in patients on maintenance hemodialysis and subject with normal renal function

Показатель Parameter	ТПН ESRD (n = 30)	Контроль Control (n = 30)	p
триметиламин-N-оксид, нг/мл trimethylamine-N-oxide, ng/ml	4928,6 [3573; 8827]	261,3 [148,5; 374,3]	< 0,001
индоксил сульфат, мкмоль/л indoxyl sulfate, μ mol/l	1,9 [1,3; 3,0]	0,2 [0; 0,4]	< 0,001
п-крезил сульфат, нг/мл p-cresyl sulfate, ng/ml	33,8 [19,2; 50,3]	6,9 [3,7; 10,5]	< 0,001
общее содержание КЦЖК, мг/г total content of SCFA, mg/g	3,23 [2,03; 4,08]	8,4 [7,59; 9,27]	< 0,001
уксусная кислота, мг/г acetic acid, mg/g	1,97 [1,12; 2,32]	4,95 [4,85; 5,35]	< 0,001
пропионовая кислота, мг/г propionic acid, mg/g	0,5 [0,34; 0,76]	1,58 [1,4; 1,74]	< 0,001
масляная кислота, мг/г butyric acid, mg/g	0,28 [0,14; 0,52]	1,39 [1,07; 1,54]	< 0,001

Примечание. КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты.

Note. SCFA – short-chain fatty acids.

ланса регуляторных Т-клеток и Th17 [17, 18]. Результаты настоящего исследования не только подтвердили эти данные, но и впервые представили детальную характеристику изменений субпопуляционного состава Th17 у больных на программном гемодиализе. Проведенные ранее в этом направлении работы в основном были сосредоточены только на изучении дисбаланса Th17 и регуляторных Т-клеток, который в большинстве случаев характеризовался либо повышенным, либо нормальным количеством Th17 [19, 20].

Точные механизмы, лежащие в основе развития иммунных дисфункций при ТПН, до конца не изучены. Считается, что они вызваны множеством взаимодействующих факторов, включая клеточное старение, гипоксию, ацидоз, избыток жидкости и натрия, экзогенные элементы, такие как диализные мембраны и центральные венозные катетеры, а также микробные факторы, в том числе кишечный дисбиоз [21]. Кросс-секционный дизайн исследования не позволяет судить о причинно-следственной связи выявленных изменений. Тем не менее установленные в настоящем исследовании корреляции указывают на потенциальную роль КЦЖК (преимущественно бутира-

та) и ИС в нарушениях субпопуляционного состава Th17 у больных на программном гемодиализе.

Точные механизмы, посредством которых метаболиты кишечных бактерий могут влиять на фенотип Th17, в настоящее время до конца неясны. Между тем известно, что ацетат, пропионат и бутират регулируют рост, дифференцировку, метаболизм, эффекторную функцию и апоптоз Т-лимфоцитов, а также антиген-специфический адаптивный иммунитет, который они опосредуют. Связываясь с рецепторами GPR41, GPR43 и GPR109A и активируя передачу сигналов рецептора Olfr78, КЦЖК регулируют функции Т-лимфоцитов путём увеличения выработки Th1 и Th17 клеток. Индуцируя фактор транскрипции forkhead box P3, КЦЖК также могут активировать регуляторные Т-лимфоциты, что приводит к увеличению количества этих клеток и их дифференцировке в тучные клетки, нейтрофилы и эозинофилы [22]. Другой иммуномодулирующий механизм связывают со способностью КЦЖК вызывать апоптоз активированных Т-клеток за счёт повышения регуляции Fas-рецепторов, путем ингибирования гистондеацетилазы [23]. Кроме того, КЦЖК индуцируют метаболитиче-

ские изменения в Т-клетках, усиливая активность комплекса mTOR и регулируя метаболизм глюкозы. После попадания в Т-лимфоциты ацетильные группы, полученные из КЦЖК, вносят свой вклад в клеточный пул ацетил-КоА, который влияет на ацетилирование гистонов и экспрессию генов цитокинов [24].

Наиболее обширные знания о влиянии токсичных продуктов микробного метаболизма на иммунную систему больных ТПН имеются в настоящее время в отношении ИС. Большинство метаболитов триптофана являются мощными эндогенными агонистами арилгидрокарбонатного рецептора (AhR), который представляет собой активируемый лигандом фактор транскрипции, участвующий в регуляции множества клеточных путей, включая дифференцировку Th17-клеток [25]. Производные индола способствуют дифференцировке регуляторных Т-клеток и подавляют провоспалительные фенотипы Т-хелперов Th1 и Th17 [26]. Согласно данным Shen J. и соавт., индол-3-уксусная кислота активирует сигнальный путь AhR, повышает регуляцию транскрипционного фактора белка P3 (FoxP3) и увеличивает количество регуляторных Т-клеток, а также подавляет регуляцию транскрипционных факторов орфанного рецептора гамма, связанного с ретиноевой кислотой (ROR γ t), и сигнального белка и активатора транскрипции 3 (STAT3), что было связано с уменьшением количества Th17 [27]. Согласно полученным нами данным, была отмечена значимая обратная корреляция между содержанием DN Th17 и class Th17 клеток и сывороточным уровнем ИС, тогда как для уровней DP Th17 и Th17.1 таких тенденций не отмечалось. Это может быть связано с тем, что уровень экспрессии AhR различается в различных субпопуляциях Th17. Так, в «классических» Th17 его экспрессируется значительно больше, чем в Th17.1 [28], что может объяснять различную чувствительность клеточных популяций к действию этого уремического токсина. Значимых ассоциаций Th17 клеток с ПКС и ТМАО в настоящем исследовании выявлено не было. В доступной литературе нами не найдено каких-либо сведений о влиянии этих микробных метаболитов на Th17.

Заключение

Результаты настоящего исследования предоставляют новые данные об особенностях нарушений адаптивного иммунитета у пациентов на программном гемодиализе. Установлено, что на фоне неизмененного абсолютного и относительного содержания Th17 у этих больных отмечается значимое снижение абсолютной концентрации DN Th17 и class Th17. Кроме того, для диализных больных характерно значимое снижение доли Th17 в рамках пула Т-хелперов центральной памяти, сопровождающееся выраженным сокращением субпопуляций DN Th17 и Th17.1. В то же время, несмотря на значимое снижение class Th17 и DP Th17 субпопуляций, существенных изменений в относительном содержании всех Th17 клеток в общем пуле Т-хелперов эффекторной памяти у больных ТПН обнаружено не было.

Абсолютное количество DN Th17-клеток у диализных больных значимо прямо коррелировало с концентрацией масляной кислоты и общим содержанием КЦЖК. Кроме того, абсолютное количество DN Th17 и class Th17-клеток было значимо связано отрицательной связью с сывороточной концентрацией ИС. В рамках пула Т-хелперов центральной памяти снижение относительного содержания Th17 у лиц на программном гемодиализе ассоциировалось с концентрацией масляной кислоты. При этом процент DN Th17 этих клеток был прямо и значимо связан с концентрацией пропионовой и масляной кислот, тогда как доля Th17.1-клеток значимо коррелировала только с концентрацией масляной кислоты. Значимых ассоциаций между содержанием микробных метаболитов и изменениями субпопуляционного состава Th17 в рамках пула Т-хелперов эффекторной памяти установлено не было. Эти наблюдения указывают на потенциально важную иммуномодулирующую роль метаболитов кишечных бактерий у больных на программном гемодиализе и открывают ряд перспективных возможностей терапевтического воздействия на иммунную систему путём модуляции взаимодействия между микробиотой и организмом-хозяином.

Литература

(п.п. 1, 3-8, 10, 12, 14, 16, 17, 19-28 см. References)

- Батюшин М.М., Касимова И.С., Гаврилов Д.В. и др. Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования «Эпидемиология ХБП» (г. Киров). *Нефрология и диализ*. 2021; 23(2): 192–202. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-2-192-202>
- Евдокимова Н.В., Черненькая Т.В. Микробиом кишечника человека: научная парадигма и клиническая практика. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68(2): 76–86. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2024.02.76-86>
- Павлова С.И. Роль микробиоты и флавоноидов в поддержании баланса хелперных и регуляторных Т-лимфоцитов, ассоциированных с иммунным барьером кишечника. *Вопросы питания*. 2024; 93(1): 22–32. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-22-32>

13. Пятченков М.О., Власов А.А., Щербаков Е.В., Саликова С.П. Уремические токсины микробного происхождения: роль в патогенезе коморбидной патологии у пациентов с хронической болезнью почек. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023; 33(3): 7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15>
15. Пятченков М.О., Щербаков Е.В., Трандина А.Е. и др. Профиль короткоцепочечных жирных кислот у больных на программном гемодиализе. *Доказательная гастроэнтерология*. 2025; 14(1): 47–54. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401147>
18. Пятченков М.О., Кудрявцев И.В., Щербаков Е.В. и др. Иммуномодулирующие эффекты метаболитов кишечных бактерий у больных на программном гемодиализе. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2025; 27(8): 36–44. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2025-27-8-36-44>

References

1. Jadoul M., Aoun M., Masimango I. The major global burden of chronic kidney disease. *Lancet Glob. Health*. 2024; 12(3): e342–3. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(24\)00050-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(24)00050-0)
2. Batiushin M.M., Kasimova I.S., Gavrilov D.V. et al. Prevalence of chronic kidney disease according to the retrospective cohort study “CKD epidemiology” (Kirov City). *Nefrologiâ i dializ (Nephrology and Dialysis)*. 2021; 23(2): 192–202. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-2-192-202> (In Russian)
3. Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017; 389(10075): 1238–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
4. Cohen G. Immune Dysfunction in Uremia 2020. *Toxins (Basel)*. 2020; 12(7): 439. <https://doi.org/10.3390/toxins12070439>
5. Espi M., Koppe L., Fouque D., Thauinat O. Chronic Kidney Disease-Associated Immune Dysfunctions: Impact of Protein-Bound Uremic Retention Solutes on Immune Cells. *Toxins (Basel)*. 2020; 12(5): 300. <https://doi.org/10.3390/toxins12050300>
6. Ma Y., Diao B., Lv X. et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201>
7. Lee T.H., Chen J.J., Wu C.Y. et al. Immunosenescence, gut dysbiosis, and chronic kidney disease: Interplay and implications for clinical management. *Biomed. J.* 2024; 47(2): 100638. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2023.100638>
8. Takiishi T., Fenero C., Câmara N. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 2017; 5(4): e1373208. <https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1373208>
9. Evdokimova N.V., Chernenkaya T.V. The human gut microbiome: scientific paradigm shifts and clinical practice today and tomorrow. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological physiology and experimental therapy)*. 2024; 68(2): 76–86. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2024.02.76-86> (In Russian)
10. Zhu X., Zhu J. CD4 T Helper Cell Subsets and Related Human Immunological Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(21): 8011. <https://doi.org/10.3390/ijms21218011>
11. Pavlova S.I. The role of microbiota and flavonoids in maintaining the balance of helper and regulatory T-lymphocytes associated with the intestinal immune barrier. *Voprosy pitaniia (Problems of Nutrition)*. 2024; 93(1): 22–32. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-22-32> (In Russian)
12. Rysz J., Franczyk B., Ławiński J. et al. The Impact of CKD on Uremic Toxins and Gut Microbiota. *Toxins (Basel)*. 2021; 13(4): 252. <https://doi.org/10.3390/toxins13040252>
13. Pyatchenkov M.O., Vlasov A.A., Sherbakov E.V., Salikova S.P. Microbial-Derived Uremic Toxins: Role in the Pathogenesis of Comorbidities in Patients with Chronic Kidney Disease. *Rossiiskij žurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii (Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology)*. 2023; 33(3): 7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15> (in Russian)
14. Magliocca G., Mone P., Di Iorio B.R. et al. Short-Chain Fatty Acids in Chronic Kidney Disease: Focus on Inflammation and Oxidative Stress Regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(10): 5354. <https://doi.org/10.3390/ijms23105354>
15. Pyatchenkov M.O., Shcherbakov E.V., Trandina A.E. et al. Short-chain fatty acid profile in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Dokazatel'naya Gastroenterologiya (Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology)*. 2025; 14(1): 47–54. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401147> (in Russian)
16. Golovkin A., Kalinina O., Bezrukh V. et al. Imbalanced Immune Response of T-Cell and B-Cell Subsets in Patients with Moderate and Severe COVID-19. *Viruses*. 2021; 13(10): 1966. <https://doi.org/10.3390/v13101966>
17. Xiaoyan J., Rongyi C., Xuesen C. et al. The difference of T cell phenotypes in end stage renal disease patients under different dialysis modality. *BMC Nephrol.* 2019; 20(1): 301. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1475-y>
18. Pyatchenkov M.O., Kudryavtsev I.V., Shcherbakov E.V. et al. Immunomodulatory effects of gut bacterial metabolites in patients on maintenance hemodialysis. *Medical & Pharmaceutical journal «Pulse»*. 2025; 27(8): 36–44. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2025-27-8-36-44> (in Russian)
19. Bavikar P., Dighe T., Wakhare P. et al. Role of T-lymphocytes in Kidney Disease. *Cureus*. 2021; 13(10): e19153. <https://doi.org/10.7759/cureus.19153>
20. Zhang J., Hua G., Zhang X. et al. Regulatory T cells/T-helper cell 17 functional imbalance in uraemic patients on maintenance haemodialysis: a pivotal link between microinflammation and adverse cardiovascular events. *Nephrology (Carlton)*. 2010; 15(1): 33–41. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2009.01172.x>
21. Betjes M.G. Uremia-Associated Ageing of the Thymus and Adaptive Immune Responses. *Toxins (Basel)*. 2020; 12(4): 224. <https://doi.org/10.3390/toxins12040224>
22. Luu M., Visekruna A. Short-chain fatty acids: Bacterial messengers modulating the immunometabolism of T cells. *Eur. J. Immunol.* 2019; 49(6): 842–8. <https://doi.org/10.1002/eji.201848009>
23. Saadh M.J., Allela O.Q.B., Ballal S. et al. The effects of microbiota-derived short-chain fatty acids on T lymphocytes: From autoimmune

- diseases to cancer. *Seminars in oncology*. 2025; 52(5): 152398. <https://doi.org/10.1016/j.seminoncol.2025.152398>
24. Kim C.H., Park J., Kim M. Gut microbiota-derived short-chain Fatty acids, T cells, and inflammation. *Immune network*. 2014; 14(6): 277–88. <https://doi.org/10.4110/in.2014.14.6.277>
25. Schroeder J.C., Dinatale B.C., Murray I.A. et al. The uremic toxin 3-indoxyl sulfate is a potent endogenous agonist for the human aryl hydrocarbon receptor. *Biochemistry*. 2010; 49(2): 393–400. <https://doi.org/10.1021/bi901786x>
26. Lanz T.V., Becker S., Mohapatra S.R. et al. Suppression of Th1 differentiation by tryptophan supplementation in vivo. *Amino acids*. 2017; 49(7): 1169–75. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2415-4>
27. Shen J., Yang L., You K. et al. Indole-3-Acetic Acid Alters Intestinal Microbiota and Alleviates Ankylosing Spondylitis in Mice. *Frontiers in immunology*. 2022; 13: 762580. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.762580>
28. Paulissen S.M., van Hamburg J.P., Dankers W., Lubberts E. The role and modulation of CCR6+ Th17 cell populations in rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2015; 74(1): 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.02.002>

Сведения об авторах:

Пятченко Михаил Олегович, канд. мед. наук, доцент кафедры нефрологии и эфферентной терапии, e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru

Кудрявцев Игорь Владимирович, канд. биол. наук, зав. лаб. клеточной иммунологии

Щербаков Евгений Вячеславович, врач-нефролог клиники нефрологии и эфферентной терапии

Серебрякова Мария Константиновна, ст. науч. сотр. лаб. клеточной иммунологии

Дорощук Ксения Сергеевна, врач-ординатор 1-й клиники терапии усовершенствования врачей

Крюков Евгений Владимирович, докт. мед. наук, проф., акад. РАН, начальник академии