

УРЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ: ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЮ

Шустова М. С., Крутиков С. Н., Федосеева В. М., Крутиков Е. С.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Шустова Марина Сергеевна, кандидат медицинских наук, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: marina_ua_22@mail.ru

For correspondence: Marina S. Shustova, PhD, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: marina_ua_22@mail.ru

Information about authors:

Shustova M. S., <http://orcid.org/0000-0001-6200-8524>

Krutikov S. N., <http://orcid.org/0000-0002-1354-095X>

Fedosееva V. M., <http://orcid.org/0000-0002-6638-1673>

Krutikov E. S., <http://orcid.org/0000-0002-5754-4418>

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящён вопросам патогенеза уремической энцефалопатии. Проведен анализ экспериментальных и клинических исследований, клинических рекомендаций, обзорных статей из баз данных eLIBRARY, Springer, Pubmed, Google Scholar по ключевым словам: хроническая болезнь почек, патогенез, гематоэнцефалический барьер, мочевины, дисбиоз, энцефалопатия, обзор. Хроническая болезнь почек является распространенным и длительным заболеванием, характеризующимся постепенной потерей структуры и функции почек. В настоящее время в мире насчитывается более 800 миллионов человек, страдающих хронической болезнью почек. Потеря функции почек, приводит к накоплению, в том числе связанных с белками уремических токсинов, которые плохо выводятся заместительной почечной терапией. Эта системная задержка токсичных метаболитов, известная как уремический синдром, влияет на другие органы и системы. Все больные с хронической болезнью почек имеют неврологические расстройства. Диагноз уремической энцефалопатии часто основывается на ретроспективной оценке состояния больного, а соответствующие определяющие клинические и лабораторные параметры пока не используются в рутинных исследованиях. Осложнения развиваются вследствие гемодинамических нарушений и дисфункции гематоэнцефалического барьера, изменения кишечного микробиома, обратного эффекта мочевины. Уремические токсины могут оказывать косвенное воздействие на головной мозг через сосудистую дисфункцию и гемостаз, а также прямое воздействие - токсичность для нейронных клеток, нейровоспаление и окислительный стресс для глиальных клеток и нарушение гематоэнцефалического барьера. С другой стороны, во время процедуры гемодиализа запоздалое уравнивание уровня мочевины между кровью и ликвором ведет к отеку головного мозга и появлению неврологических расстройств. Также при хронической болезни почек состав микробиома и кишечная среда претерпевают изменения и формируется дисбиоз, что приводит к усилению ферментации белков и последующему увеличению концентрации уремических токсинов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, патогенез, гематоэнцефалический барьер, мочевины, дисбиоз, энцефалопатия, обзор.

UREMIC ENCEPHALOPATHY: MAIN FACTORS CONTRIBUTING TO ITS OCCURRENCE

Shustova M. S., Krutikov S. N., Fedoseeva V. M., Krutikov E. S.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The review is devoted to the pathogenesis of uremic encephalopathy. An analysis of experimental and clinical studies, clinical guidelines, literature reviews from the eLIBRARY, Springer, Pubmed, Google Scholar databases was conducted using the terms: chronic kidney disease, pathogenesis, blood-brain barrier, urea, dysbiosis, encephalopathy, review. Chronic kidney disease is a common and long-term disease characterized by a gradual loss of kidney structure and function. Kidney dysfunction leads to accumulation, including protein-bound uremic toxins, which are poorly excreted by renal replacement therapy. This systemic retention of toxic metabolites, known as uremic syndrome, affects other organs and systems. The diagnosis of uremic encephalopathy is often based on a retrospective assessment of the patient's condition, and the corresponding defining clinical and laboratory parameters are not yet used in routine studies. Complications develop due to hemodynamic disturbances and dysfunction of the blood-brain barrier, changes in the intestinal microbiome, and the reverse effect of urea. Uremic toxins can have an indirect effect on the brain through vascular dysfunction and hemostasis, as well as a direct effect - toxicity for neuronal cells, neuroinflammation and oxidative stress for glial cells and disruption of the blood-brain barrier. Another way, during the hemodialysis procedure, delayed equilibration of the urea level between blood and cerebrospinal fluid leads to cerebral edema and the appearance of neurological

disorders. The composition of the microbiome and the intestinal environment in chronic kidney disease, undergo changes and dysbiosis is formed, which leads to increased protein fermentation and a subsequent increase in the concentration of uremic toxins.

Key words: encephalopathy, pathogenesis, blood-brain barrier, urea, dysbiosis, chronic kidney disease, review.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является распространенным и длительным заболеванием, характеризующимся постепенной потерей структуры и функции органа. В настоящее время в мире насчитывается более 800 миллионов человек, страдающих ХБП. Увеличение распространенности ХБП связано со старением населения, эволюцией образа жизни и значительным ростом связанных с ней заболеваний, таких как сахарный диабет и артериальная гипертензия. В настоящее время ХБП поздно диагностируется в основном из-за отсутствия симптомов до последних стадий [1-3].

Прогрессирование ХБП приводит к развитию уремического синдрома, который характеризуется системной задержкой эндогенных метаболитов, называемых уремическими токсинами, и приводит к патологиям внутренних органов и систем, включая неврологические расстройства и развитие церебральных осложнений занимает важное место среди причин смерти пациентов с ХБП. Осложнения со стороны нервной системы возникают у всех пациентов с ХБП и уремическим синдромом [3-7].

Развитие уремической энцефалопатии имеет многогранный характер. В процесс вовлечено несколько факторов, таких как метаболические и гемодинамические нарушения, увеличение концентрации уремических токсинов в периферической крови и нарушение функций гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), изменение механизмов транспорта воды в клетки, наличие дисбаланса гормонов и воспалительного процесса, сопровождающегося кальцификацией и увеличением проницаемости сосудистой стенки, кишечного микробиома [3; 5; 8-10].

К сожалению, патогенез поражения центральной нервной системы у этой категории больных до сих пор плохо изучен. Диагноз уремической энцефалопатии часто основывается на ретроспективной оценке состояния больного, а соответствующие определяющие клинические и лабораторные параметры пока не используются в рутинных исследованиях. Диагностика также затрудняется из-за множества сопутствующих хронических заболеваний, наблюдаемых у пациентов с ХБП [5; 11].

Цель работы – анализ научных трудов о механизмах развития неврологических нарушений и уремической энцефалопатии у больных с хронической болезнью почек.

Проведен поиск литературных источников (экспериментальных и клинических исследований, клинических рекомендаций, обзоров литературы) из баз данных eLIBRARY, Springer, Pubmed, Google Scholar по следующим поисковым терминам: хроническая болезнь почек, патогенез, гематоэнцефалический барьер, мочевины, дисбиоз, энцефалопатия.

В нормальном физиологическом состоянии перекрестные механизмы между почками и мозгом зависят от нейроэндокринного/почечного взаимодействия (например, регуляция осмолярности крови вазопрессином) и активности почечных сенсорных волокон, которые влияют на изменения выделения натрия и воды с мочой, регулируя реабсорбцию воды и натрия в почечных канальцах по всему нефрону, а также влияют на почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, регулируя сужение почечной сосудистой сети, и стимулируют активность ренин-ангиотензиновой системы, регулируя высвобождение ренина из юкстагломерулярных клеток. Хотя многие факторы, которые присутствуют при ХБП, вероятно, способствуют церебральной дисфункции (например, нарушение реноренального рефлекса, электролитный дисбаланс, окислительный стресс и провоспалительные медиаторы), необходимы дальнейшие исследования для расшифровки лежащих в основе механизмов развития уремической энцефалопатии [12; 13].

Уремические токсины, по-видимому, являются основными факторами [14; 15] поражения нервной системы. Задержка уремических токсинов происходит не только из-за снижения скорости клубочковой фильтрации, но также может быть вызвана снижением функции проксимальных канальцев. В последнее время особое внимание уделяется канальцевой секреции как недооцененной функции почек, которую следует учитывать при прогрессировании ХБП [16].

Клетки проксимальных канальцев экспрессируют многочисленные мембранные транспортеры, участвующие в активном выведении уремических токсинов из крови в мочу, механизм, особенно эффективный при выведении уремических токсинов, связанных с белками плазмы, которые плохо выводятся путем фильтрации или диализа при почечной недостаточности [17].

На клеточном уровне воздействие уремических токсинов на мозг приводит к метаболиче-

ской дисфункции, нарушению баланса аминокислот нейротрансмиттеров мозга, нарушениям сосудистой ауторегуляции и его повреждению [4]. ГЭБ играет ключевую роль в осложнениях при ХБП, поскольку является одним из основных мест обмена кровь-центральная нервная система. Он имеет очень сложную структуру, в которой церебральные капилляры и эндотелиальные клетки тесно связаны между собой, плотными контактами, а также и с ассоциированными клетками, особенно перицитами, микроглией и концевыми ножками астроцитарных глиальных клеток [18]. ГЭБ регулирует обмен широкого спектра молекул (например, питательных веществ, ионов, токсинов и лекарств) между мозгом и системным кровообращением, координируемый мембранными транспортерами [18; 19]. Хотя участие проксимальных канальцевых транспортеров в мочевиной экскреции уремических токсинов, связанных с белками плазмы хорошо изучены, гораздо меньше известно об их влиянии на ГЭБ.

Предполагается, что снижение функции проксимальных канальцевых транспортеров при ХБП приводит к системной задержке уремических токсинов, связанных с белком, к нарушению целостности ГЭБ и ещё к изменению активности мембранных транспортеров ГЭБ. Это явление может играть роль в развитии неврологических расстройств, связанных с ХБП, вызванных нарушением перекрестных связей между почками и мозгом.

В целом, уремические токсины могут оказывать косвенное воздействие на головной мозг через сосудистую дисфункцию [20] и гемостаз [21], а также прямое воздействие - токсичность для нейронных клеток [22], нейровоспаление и окислительный стресс для глиальных клеток [23; 24] и нарушение ГЭБ [25]. ГЭБ является пограничным переходом между кровью и нервной тканью и представляет собой путь доступа для уремических токсинов, отсюда важность изучения патологической связи уремических токсинов, связанных с белком и ГЭБ, а также предполагаемых последствий. Но следует подчеркнуть, что другие уремические токсины (например, креатинин, триметиламин-N-оксид) также могут влиять на функции мозга и, следовательно, должны учитываться, особенно у пациентов, не находящихся на диализе [15; 26].

Некоторые доклинические данные показали накопление уремических токсинов, связанных с белками плазмы в мозговой ткани. Повышенные концентрации индоксил сульфата и паракрезол сульфата были обнаружены в мозге мышей с почечной недостаточностью по сравнению с контрольными мышами [27]. Анализ, проведенный на посмертных мозговых тканях, собранных у

крыс, подвергавшихся воздействию индоксил сульфата в течение 4 недель, выявил накопление токсина в стволе мозга, мозжечке, полосатом теле и гиппокампе. Более того, его хроническое воздействие привело к изменениям поведения животных [28].

Известно, что высокие концентрации индоксил сульфата в плазме крови связаны с развитием и прогрессированием ХБП и сосудистых заболеваний [29].

Что касается ГЭБ, при исследовании человеческих астроцитов с помощью сквенирования, было обнаружено, что индоксил сульфат вызывает окислительный стресс и апоптоз, а также снижает потенциал митохондриальной мембраны в первичных астроцитах человека [30].

Недавний обзор обобщил влияние уремических токсинов на целостность эндотелиальных клеток, подчеркнув, что у пациентов с ХБП их накопление ответственно за периферическую сосудистую дисфункцию (эндотелиальную дисфункцию, атеросклероз, кальцификацию сосудов, гипертензию из-за чрезмерной активации нейронов ростральной вентролатеральной части продолговатого мозга), что изменяет общую гемодинамику и способствует возникновению цереброваскулярных заболеваний. Среди основных механизмов, вовлеченных в эти локальные эффекты, эндотелиальная дисфункция, вызванная молекулами, такими как индоксил сульфат и паракрезол сульфат, может привести к нарушению ГЭБ и адгезии лейкоцитов, что ведет к увеличению инфильтрации лейкоцитов в поврежденный мозг. Последующее воздействие уремических токсинов, связанных с белками плазмы на макрофаги и астроциты усиливает высвобождение воспалительных цитокинов и окислительный стресс тканей головного мозга. Эти пагубные механизмы вместе с прямыми нейротоксическими свойствами уремических токсинов способствуют гибели нейронов. В целом, эти механизмы могут объяснять ускоренное снижение когнитивных функций и частые осложнения при нарушениях мозгового кровообращения, наблюдаемые у пациентов с ХБП [14].

Сложное системное метаболическое расстройство, связанное с уремическим синдромом, способствует хроническому провоспалительному состоянию, приводящему к полиорганной дисфункции и повышенному сердечно-сосудистому риску [31]. По данным литературы, при терминальной почечной недостаточности наблюдается высокая распространенность неврологических осложнений, связанных с ХБП, что приводит к серьезному ухудшению качества жизни и повышает уровень заболеваемости и/или смертности [4; 31].

Кроме того, стоит отметить, что распространенность неврологических осложнений по-прежнему высока и у пациентов с ХБП, проходящих диализ. Более того, связанные с диализом факторы, такие как осмолярные сдвиги и провоспалительное состояние, дополнительно добавляются к специфичным для ХБП факторам, что позволяет предположить, что повторный диализ может быть недолгосрочным решением [32; 33].

Пациенты с хронической уремией находятся в устойчивом состоянии гиперосмолярности. Мочевина приводит в равновесие ткани организма и кровь, и между ними нет осмотического градиента и, соответственно, нет движения воды, связанного с азотемией [34].

Во время гемодиализа мочевина быстро удаляется из крови, намного быстрее, чем скорость уравнивания между мозгом и кровотоком через ГЭБ, что приводит к осмотическому градиенту, который способствует движению воды в головной мозг, вызывая его отек, повышенное внутричерепное давление, спутанность и нарушение сознания, судороги.

Измерение пред- и постдиализного уровня мочевины в спинномозговой жидкости показало, что, хотя её уровень был сопоставим или даже чуть ниже, чем уровень в крови до гемодиализа, но к концу процедуры уровни мочевины в спинномозговой жидкости были значительно выше, чем в крови, что говорит о задержке удаления мочевины из центральной нервной системы. Снижение уровня мочевины в крови способствовало накоплению жидкости в головном мозге и повышению внутричерепного давления, что приводило к неврологическим симптомам, наблюдаемым у данной категории пациентов. Требуется 12–24 часа, чтобы уровни мочевины в головном мозге и в крови уравнились, и, следовательно, во время процедуры гемодиализа мочевина временно становится эффективным осмолем, притягивая воду в мозг [34–36].

Развитие ХБП приводит к изменениям кишечной микрофлоры посредством накопления метаболитов, изменяя кишечный эпителиальный барьер [37]. Изменения кишечной микробиоты способствуют повышению кишечной проницаемости, способствуя увеличению эндотоксинов, таких как липополисахариды в крови [38], нарушая гомеостаз крови, что приводит к прогрессированию атеросклероза и увеличению смертности пациентов с ХБП [39]. Ферментация непереваживаемых субстратов имеет определенные преимущества для здоровья, например, обеспечение энергией и содействие гомеостазу глюкозы. Однако белковые субстраты приводят к высвобождению аминов, индолов и фенолов, накопление которых оказывает неблагоприятное воздействие

на пациентов с ХБП. Увеличение уремических метаболитов из-за кишечной микрофлоры приводит к усилению воспаления, окислительного стресса и деиммунизации [38–40]. У пациентов с ХБП активация сигнального пути, центральным компонентом которого является транскрипционный ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B) из-за повышенных уровней микробных метаболитов, таких как паракрезол, триметиламин и индолпропионовая кислота, также приводит к системному воспалению и к высокому риску атеросклероза. Накопление уремических метаболитов ведет к образованию активных форм кислорода в эпителиальных клетках почек за счет опосредованной воспалением продукции IL-1 β 2 [41,42].

Во многих исследованиях подчеркивалась связь дисбиоза кишечника с острым повреждением почек (ОПП) и хроническим заболеванием почек [43–45]. Однако имеется меньше данных о дисбиозе кишечника как факторе риска, связанном с ОПП и ХБП. Первое исследование, проведенное в 1996 году, продемонстрировало связь дисбактериоза кишечника с почечной недостаточностью. Учёные обнаружили вытеснение полезных бактерий *Bifidobacterium* вредными микробами, такими как *Enterococci*, *Clostridium perferingens*, *Enterobacteria*, *Klebsiella*, у пациентов на гемодиализе по сравнению со здоровыми лицами [46]. Схожее исследование кишечного микробиома при ХБП в 2013 году показало более высокую колонизацию условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Moraxellaceae*, *Catenibacterium*, *Halomonadaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Brachyбактерium*, *Pseudomonadaceae* и *Thiothrix*, у пациентов с ХБП в сравнении со здоровыми контрольными лицами [47].

При ХБП состав микробиома и кишечная среда претерпевают изменения и формируется дисбиоз, что приводит к усилению ферментации белков толстой кишки и последующему увеличению концентрации уремических токсинов, образующихся в микробиоте, а также к снижению ферментации углеводов и последующему ухудшению состояния пациента [47; 48].

По данным некоторых исследователей, у больных с уремией наблюдается чрезмерная колонизация тонкого кишечника гораздо более высоким количеством аэробных (до 10⁶ микроорганизмов/мл) и анаэробных (до 10⁷ микроорганизмов/мл) бактерий по сравнению со здоровыми людьми [47; 49]. Анализ исследований показал увеличение количества культивируемых аэробных бактерий (*Enterobacteria* и *Enterococci*) и небольшое количество видов *Bifidobacterium* у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, по сравнению с контрольными лицами [50]. Hida M. и др. [50] наблюдали

значительно более высокое количество микроорганизмов рода *Clostridium* у этих пациентов. По данным Wong, J. и др. [48], из 19 микробных семейств, которые, как было обнаружено, доминируют у пациентов с ХБП, большинство обладали уреазой такие как *Pseudomonadaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Moraxellaceae*, *Micrococcaceae* и другие, некоторые имели уриказу, такие семейства как *Micrococcococcaceae*, *Cellulomonadaceae*, *Xanthomonadaceae*, в то время как были и семейства обладающие триптофаназой (индол- и паракрезолообразующие ферменты) - *Clostridiaceae*, *Verrucomicrobiaceae* и *Enterobacteriaceae*. С другой стороны, Wang X. и др. [51] показали, что *Eggerthella lenta*, которая расщепляет полифенолы на предшественников гиппуровой кислоты: бензойную кислоту или 4-гидроксibenзойную кислоту, а также *Fusobacterium nucleatum*, участвующие в образовании индола и фенола, были наиболее часто встречающимися видами у пациентов с ХБП [51; 52]. Более того, среди бактерий были также идентифицированы *Alistipes shahii*, индол-положительная бактерия, и *Clostridium difficile* - главный производитель паракрезола сульфата [53; 54]. Однако некоторые исследования не смогли обнаружить существенных различий в количестве микроорганизмов, но они продемонстрировали вытеснение аэробных бактерий анаэробными бактериями и последующую стимуляцию распада азотистых соединений в ухудшающемся уремическом состоянии [55; 56]. В 2019 году обнаружили, что при ХБП состав микробиоты кишечника неоднороден, и в нем отсутствует характерная микробная идентификация. Наличие дисбиотического кишечного микробиома связано и с прекращением образования полезных метаболитов, например, короткоцепочечные жирные кислоты, которые поддерживают функцию кишечного барьера и ингибируют пролиферацию патогенных микробов в условиях кислого pH [57].

Дисбиоз кишечника, возникающий в результате потери функции почек, связан и с секрецией мочевины в желудочно-кишечный тракт и последующим гидролизом мочевины некоторыми кишечными микробами [58]. У пациентов с ХБП наблюдается обилие бактерий, имеющих ферменты, образующие уреазу, уриказу, индол и паракрезол [48]. Более того, высокие концентрации аммиака разрушают плотные контакты кишечного эпителия тем самым ухудшая барьерную функцию и увеличивает кишечную проницаемость [50]. Ухудшение функции кишечного барьера наблюдается и у тех пациентов с ХБП, кто проходит перитонеальный диализ [36]. Было доказано, что избыточные объемы ультрафильтрации и/или интрадиализная гипотензия, вызывающая эпизоды транзиторной кишечной ишемии, могут

усугубить дисфункцию и проницаемость кишечного барьера у пациентов с ХБП, находящихся на диализе [59; 60]. Нарушение целостности эпителия толстой кишки приводит к транслокации бактерий и эндотоксина через стенку кишечника в нижележащие тканевые слои, что может активировать иммунитет и вызвать местный воспалительный процесс, способствующий повреждению стенки кишечника [61; 62]. Экспериментальные исследования подтвердили значительное истощение жизненно важных белковых компонентов плотного контакта эпителия, усиление системного окислительного стресса и проникновение бактерий через стенку кишечника [63].

В целом изменения, связанные с ХБП, способствуют развитию микробиоты, вырабатывающей специфические уремические токсины, и снижают регуляцию микробиоты, вырабатывающей полезные продукты. Эта гипотеза подтверждена Poesen R. et al. [64], которые наблюдали высокую продукцию паракрезола, индолов, альдегидов, бензолов, фуранов и жирных кислот с разветвленной, средней и короткой цепью и сниженную продукцию кетонов в профилях фекальных метаболитов пациентов, получающих заместительную почечную терапию. Было предположение, что изменение метаболизма микробов толстой кишки, наблюдаемое при ХБП, было связано с диетой, но не с потерей почечной функции [64]. Или некоторые пациенты могут иметь большее количество специфических протеин-связанных предшественников уремических токсинов, чем другие, независимо от функции почек [65]. Однако результаты исследования, проведенного в 2020 году [51], подтвердили предположение о том, что значительно измененная кишечная микробиота у больных с ХБП связана с ускоренным биосинтезом токсичных соединений и последующим увеличением концентрации уремических токсинов в плазме при прогрессировании почечной дисфункции.

Уремическая энцефалопатия – это тяжелое осложнение у пациентов с ХБП в терминальной стадии. Патофизиологические механизмы, вовлеченные в этот процесс, многофакторны и сложны, как упоминалось выше. Они протекают с вовлечением в патологический процесс ряда патофизиологических механизмов. У больных, получающих гемодиализ, нарушается взаимодействие между различными регуляторными механизмами, возникает воспалительный процесс в системах и развитие сопутствующих заболеваний. Осложнения уремии на нервную систему способствуют повышению смертности пациентов. Оптимизация заместительной почечной терапии, коррекция сопутствующих метаболических нарушений, а также улучшение понимания возможных патогенетических механизмов

этих осложнений являются основными целями лечения и их профилактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Webster A. C., Nagler E. V., Morton R. L., Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-1252. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
2. Baumgaertel M. W., Kraemer M., Berlitz P. Neurologic complications of acute and chronic renal disease. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:383-93. doi:10.1016/B978-0-7020-4086-3.00024-2.
3. Lohia S., Vlahou A., Zoidakis J. Microbiome in Chronic Kidney Disease (CKD): An Omics Perspective. *Toxins (Basel)*. 2022;14(3):176. doi:10.3390/toxins14030176.
4. Hamed S. A. Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease: presentations, causes, and treatment strategies. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(1):61-90. doi:10.1080/17512433.2019.1555468.
5. Rosner M. H., Husain-Syed F., Reis T., Ronco C., Vanholder R. Uremic encephalopathy. *Kidney Int*. 2022;101(2):227-241. doi:10.1016/j.kint.2021.09.025.
6. Jankowski J., Floege J., Fliser D., Böhm M., Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021;143(11):1157-1172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686.
7. Greco F., Buoso A., Cea L., D'Andrea V., Bernetti C., Beomonte Zobel B., Mallio C. A. Magnetic Resonance Imaging in Uremic Encephalopathy: Identifying Key Imaging Patterns and Clinical Correlations. *J Clin Med*. 2024;13(14):4092. doi:10.3390/jcm13144092.
8. Jabbari B., Vaziri N. D. The nature, consequences, and management of neurological disorders in chronic kidney disease. *Hemodial Int*. 2018;22(2):150-160. doi:10.1111/hdi.12587.
9. Greenberg K. I., Choi M. J. Hemodialysis Emergencies: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(5):796-809. doi:10.1053/j.ajkd.2020.11.024.
10. Viggiano D., Wagner C. A., Martino G., Nedergaard M., Zoccali C., Unwin R., Capasso G. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(8):452-469. doi:10.1038/s41581-020-0266-9.
11. Lizarazo D. A., Lizarazo J. Uremic Encephalopathy. *Radiology*. 2023;307(1):e221602. doi:10.1148/radiol.221602.
12. Tanaka S., Okusa M. D. Crosstalk between the nervous system and the kidney. *Kidney Int*. 2020;97(3):466-476. doi:10.1016/j.kint.2019.10.032.
13. Nishi E. E., Bergamaschi C. T., Campos R. R. The crosstalk between the kidney and the central nervous system: the role of renal nerves in blood pressure regulation. *Exp Physiol*. 2015;100(5):479-84. doi:10.1113/expphysiol.2014.079889.
14. Assem M., Lando M., Grissi M., Kamel S., Massy Z. A., Chillon J. M., Hénaut L. The Impact of Uremic Toxins on Cerebrovascular and Cognitive Disorders. *Toxins (Basel)*. 2018;10(7):303. doi:10.3390/toxins10070303.
15. Liabeuf S., Pepin M., Franssen C. F. M., Viggiano D., Carriazo S., Gansevoort R. T., Gesualdo L., Hafez G., Malyszko J., Mayer C., Nitsch D., Ortiz A., Pešić V., Wiecek A., Massy Z. A.; CONNECT Action (Cognitive Decline in Nephro-Neurology European Cooperative Target). Chronic kidney disease and neurological disorders: are uraemic toxins the missing piece of the puzzle? *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(8):1589. doi:10.1093/ndt/gfac015.
16. Lowenstein J., Grantham J. J. Residual renal function: a paradigm shift. *Kidney Int*. 2017;91(3):561-565. doi:10.1016/j.kint.2016.09.052.
17. Masereeuw R., Verhaar M. C. Innovations in approaches to remove uraemic toxins. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(10):552-553. doi:10.1038/s41581-020-0299-0.
18. Abbott N. J., Patabendige A. A., Dolman D. E., Yusof S. R., Begley D. J. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis*. 2010;37(1):13-25. doi:10.1016/j.nbd.2009.07.030.
19. Morris M. E., Rodriguez-Cruz V., Felmlee M. A. SLC and ABC Transporters: Expression, Localization, and Species Differences at the Blood-Brain and the Blood-Cerebrospinal Fluid Barriers. *AAPS J*. 2017;19(5):1317-1331. doi:10.1208/s12248-017-0110-8.
20. Six I., Gross P., Rémond M. C., Chillon J. M., Poirot S., Drueke T. B., Massy Z. A. Deleterious vascular effects of indoxyl sulfate and reversal by oral adsorbent AST-120. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):248-56. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.019.
21. Kamiński T. W., Pawlak K., Karbowska M., Myśliwiec M., Pawlak D. Indoxyl sulfate - the uremic toxin linking hemostatic system disturbances with the prevalence of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):35. doi:10.1186/s12882-017-0457-1.
22. Watanabe K., Sato E., Mishima E., Watanabe M., Abe T., Takahashi N., Nakayama M. Effect of uremic toxins on hippocampal cell damage: analysis in vitro and in rat model of chronic kidney

disease. *Heliyon*. 2021;7(2):e06221. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06221.

23. Adesso S., Magnus T., Cuzzocrea S., Campolo M., Rissiek B., Paciello O., Autore G., Pinto A., Marzocco S. Indoxyl Sulfate Affects Glial Function Increasing Oxidative Stress and Neuroinflammation in Chronic Kidney Disease: Interaction between Astrocytes and Microglia. *Front Pharmacol*. 2017;8:370. doi: 10.3389/fphar.2017.00370.

24. Li L. C., Chen W. Y., Chen J. B., Lee W. C., Chang C. C., Tzeng H. T., Huang C. C., Chang Y. J., Yang J. L. The AST-120 Recovers Uremic Toxin-Induced Cognitive Deficit via NLRP3 Inflammasome Pathway in Astrocytes and Microglia. *Biomedicines*. 2021;9(9):1252. doi:10.3390/biomedicines9091252.

25. Bobot M., Thomas L., Moyon A., Fernandez S., McKay N., Balasse L., Garrigue P., Brige P., Chopinet S., Poitevin S., Cérimini C., Brunet P., Dignat-George F., Burtey S., Guillet B., Hache G. Uremic Toxic Blood-Brain Barrier Disruption Mediated by AhR Activation Leads to Cognitive Impairment during Experimental Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1509-1521. doi:10.1681/ASN.2019070728.

26. Hernandez L., Ward L.J., Arefin S., Ebert T., Laucyte-Cibulskiene A.; GOING-FWD Collaborators; Heimbürger O., Barany P., Wennberg L., Stenvinkel P., Kublickiene K. Blood-brain barrier and gut barrier dysfunction in chronic kidney disease with a focus on circulating biomarkers and tight junction proteins. *Sci Rep*. 2022;12(1):4414. doi:10.1038/s41598-022-08387-7.

27. Sato E., Saigusa D., Mishima E., Uchida T., Miura D., Morikawa-Ichinose T., Kisu K., Sekimoto A., Saito R., Oe Y., Matsumoto Y., Tomioka Y., Mori T., Takahashi N., Sato H., Abe T., Niwa T., Ito S. Impact of the Oral Adsorbent AST-120 on Organ-Specific Accumulation of Uremic Toxins: LC-MS/MS and MS Imaging Techniques. *Toxins (Basel)*. 2017;10(1):19. doi: 10.3390/toxins10010019.

28. Karbowska M., Hermanowicz J. M., Tankiewicz-Kwedlo A., Kalaska B., Kaminski T. W., Nosek K., Wisniewska R. J., Pawlak D. Neurobehavioral effects of uremic toxin-indoxyl sulfate in the rat model. *Sci Rep*. 2020;10(1):9483. doi: 10.1038/s41598-020-66421-y.

29. Wakamatsu T., Yamamoto S., Yoshida S., Narita I. Indoxyl Sulfate-Induced Macrophage Toxicity and Therapeutic Strategies in Uremic Atherosclerosis. *Toxins (Basel)*. 2024;16(6):254. doi:10.3390/toxins16060254.

30. Lin Y. T., Wu P. H., Tsai Y. C., Hsu Y. L., Wang H. Y., Kuo M. C., Kuo P. L., Hwang S. J. Indoxyl Sulfate Induces Apoptosis Through Oxidative Stress and Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway Inhibition in Human Astrocytes. *J Clin Med*. 2019;8(2):191. doi:10.3390/jcm8020191.

31. Vijay K., Neuen B. L., Lerma E.V. Heart Failure in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Cardiorenal Med*. 2022;12(1):1-10. doi:10.1159/000520909.

32. Lu R., Kiernan M.C., Murray A., Rosner M. H., Ronco C. Kidney-brain crosstalk in the acute and chronic setting. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(12):707-19. doi:10.1038/nrneph.2015.131.

33. Karunaratne K., Taube D., Khalil N., Perry R., Malhotra P. A. Neurological complications of renal dialysis and transplantation. *Pract Neurol*. 2018;18(2):115-125. doi:10.1136/practneurol-2017-001657.

34. Mistry K. Dialysis disequilibrium syndrome prevention and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019;12:69-77. doi:10.2147/IJNRD.S165925.

35. Parsons A. D., Sanscrainte C., Leone A., Griep D. W., Rahme R. Dialysis Disequilibrium Syndrome and Intracranial Pressure Fluctuations in Neurosurgical Patients Undergoing Renal Replacement Therapy: Systematic Review and Pooled Analysis. *World Neurosurg*. 2023;170:2-6. doi:10.1016/j.wneu.2022.11.142.

36. Evans A. R., Zhao X., Ernst G. L., Ortiz-Garcia J., Dunn I. F., Burke J. Dialysis disequilibrium syndrome in neurosurgery: literature review and illustrative case example. *Geroscience*. 2024;46(6):5431-5437. doi:10.1007/s11357-024-01109-z.

37. Hobby G. P., Karaduta O., Dusio G. F., Singh M., Zybailev B. L., Arthur J. M. Chronic kidney disease and the gut microbiome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;316(6):F1211-F1217. doi:10.1152/ajprenal.00298.2018.

38. Cigarran Guldreis S., González Parra E., Cases Amenós A. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2017;37(1):9-19. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2016.05.008.

39. Valdes A. M., Walter J., Segal E., Spector T. D. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018;361:k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179.

40. Duttaroy A. K. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: a review. *Nutrients*. 2021;13(1):144. doi:10.3390/nu13010144.

41. Glorieux G., Gryp T., Perna A. Gut-derived metabolites and their role in immune dysfunction in chronic kidney disease. *Toxins (Basel)*. 2020;12(4):245. doi:10.3390/toxins12040245.

42. Mihajlovic M., Krebber M. M., Yang Y., Ahmed S., Lozovanu V., Andreeva D., Verhaar M. C., Masereeuw R. Protein-bound uremic toxins induce reactive oxygen species-dependent and inflammasome-mediated il-1 β production in kidney proximal tubule cells. *Biomedicines*. 2021;9(10):1326. doi:10.3390/biomedicines9101326.

43. Gong J., Noel S., Pluznick J. L., Hamad A. R. A., Rabb H. Gut microbiota-kidney cross-talk in acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2019;39(1):107-116. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.009.
44. Yang J., Kim C. J., Go Y. S., Lee H. Y., Kim M. G., Oh S. W., Cho W. Y., Im S. H., Jo S. K. Intestinal microbiota control acute kidney injury severity by immune modulation. *Kidney Int.* 2020;98(4):932-946. doi:10.1016/j.kint.2020.04.048.
45. Noel S., Martina-Lingua M. N., Bandapalle S., Pluznick J., Hamad A. R., Peterson D. A., Rabb H. Intestinal microbiota-kidney cross talk in acute kidney injury and chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2014;127(1-4):139-43. doi:10.1159/000363209.
46. Saranya G. R., Viswanathan P. Gut microbiota dysbiosis in AKI to CKD transition. *Biomed Pharmacother.* 2023;161:114447. doi:10.1016/j.biopha.2023.114447.
47. Vaziri N. D., Wong J., Pahl M., Piceno Y. M., Yuan J., DeSantis T. Z., Ni Z., Nguyen T. H., Andersen G. L. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int.* 2013;83(2):308-15. doi:10.1038/ki.2012.345.
48. Wong J., Piceno Y. M., DeSantis T. Z., Pahl M., Andersen G. L., Vaziri N. D. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol.* 2014;39(3):230-237. doi:10.1159/000360010.
49. Rysz J., Franczyk B., Ławiński J., Olszewski R., Ciałkowska-Rysz A., Gluba-Brzózka A. The impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota. *Toxins (Basel).* 2021;13(4):252. doi:10.3390/toxins13040252.
50. Hida M., Aiba Y., Sawamura S., Suzuki N., Satoh T., Koga Y. 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. doi: 10.1159/000189334.
51. Wang X., Yang S., Li S., Zhao L., Hao Y., Qin J., Zhang L., Zhang C., Bian W., Zuo L., Gao X., Zhu B., Lei X. G., Gu Z., Cui W., Xu X., Li Z., Zhu B., Li Y., Chen S., Guo H., Zhang H., Sun J., Zhang M., Hui Y., Zhang X., Liu X., Sun B., Wang L., Qiu Q., Zhang Y., Li X., Liu W., Xue R., Wu H., Shao D., Li J., Zhou Y., Li S., Yang R., Pedersen O. B., Yu Z., Ehrlich S. D., Ren F. Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents. *Gut.* 2020;69(12):2131-2142. doi:10.1136/gutjnl-2019-319766.
52. Moco S., Martin F. P., Rezzi S. Metabolomics view on gut microbiome modulation by polyphenol-rich foods. *J Proteome Res.* 2012;11(10):4781-90. doi: 10.1021/pr300581s.
53. Hugon P., Ramasamy D., Lagier J. C., Rivet R., Couderc C., Raoult D., Fournier P. E. Non contiguous-finished genome sequence and description of *Alistipes obesi* sp. nov. *Stand Genomic Sci.* 2013;7(3):427-39. doi: 10.4056/sigs.3336746.
54. Dawson L. F., Stabler R. A., Wren B. W. Assessing the role of p-cresol tolerance in *Clostridium difficile*. *J Med Microbiol.* 2008;57(Pt 6):745-749. doi: 10.1099/jmm.0.47744-0.
55. Vaziri N. D., Goshtasbi N., Yuan J., Jellbauer S., Moradi H., Raffatellu M., Kalantar-Zadeh K. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. *Am J Nephrol.* 2012;36(5):438-43. doi:10.1159/000343886.
56. Nakabayashi I., Nakamura M., Kawakami K., Ohta T., Kato I., Uchida K., Yoshida M. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(3):1094-8. doi: 10.1093/ndt/gfq624.
57. Joossens M., Faust K., Gryp T., Nguyen A. T. L., Wang J., Eloit S., Schepers E., Dhondt A., Pletinck A., Vieira-Silva S., Falony G., Vanechoutte M., Vanholder R., Van Biesen W., Huys G. R. B., Raes J., Glorieux G. Gut microbiota dynamics and uraemic toxins: one size does not fit all. *Gut.* 2019;68(12):2257-2260. doi:10.1136/gutjnl-2018-317561.
58. Ramezani A., Raj D. S. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(4):657-70. doi: 10.1681/ASN.2013080905.
59. Ritz E. Intestinal-renal syndrome: mirage or reality? *Blood Purif.* 2011;31(1-3):70-6. doi:10.1159/000321848.
60. Sabatino A., Regolisti G., Brusasco I., Cabassi A., Morabito S., Fiaccadori E. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(6):924-33. doi:10.1093/ndt/gfu287.
61. de Almeida Duarte J. B., de Aguilar-Nascimento J. E., Nascimento M., Nochi R. J. Jr. Bacterial translocation in experimental uremia. *Urol Res.* 2004;32(4):266-70. doi:10.1007/s00240-003-0381-7.
62. Baumgart D. C., Dignass A. U. Intestinal barrier function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002;5(6):685-94. doi:10.1097/00075197-200211000-00012.
63. Vaziri N. D., Yuan J., Nazertehrani S., Ni Z., Liu S. Chronic kidney disease causes disruption of gastric and small intestinal epithelial tight junction. *Am J Nephrol.* 2013;38(2):99-103. doi:10.1159/000353764.

64. Poesen R., Windey K., Neven E., Kuypers D., De Preter V., Augustijns P., D'Haese P., Evenepoel P., Verbeke K., Meijers B. The influence of CKD on colonic microbial metabolism. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(5):1389-99. doi: 10.1681/ASN.2015030279.
65. Gryp T., De Paepe K., Vanholder R., Kerckhof F. M., Van Biesen W., Van de Wiele T., Verbeke F., Speeckaert M., Joossens M., Couttenye M. M., Vanechoutte M., Glorieux G. Gut microbiota generation of protein-bound uremic toxins and related metabolites is not altered at different stages of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;97(6):1230-1242. doi: 10.1016/j.kint.2020.01.028.