

# Роль кишечной микрофлоры в патогенезе вторичной гипероксалурии у детей

А.Н. Обухова, О.В. Халецкая, Е.В. Туш

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

## Intestinal micro biota and its role in the pathogenesis of secondary hyperoxaluria in children

A.N. Obukhova, O.V. Khaletskaya, E.V. Tush

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

**Цель исследования.** Изложение современных данных о роли кишечной микрофлоры в развитии вторичной гипероксалурии у детей.

**Материал и метод.** Критический анализ данных литературы с обобщением имеющихся в настоящее время результатов оригинальных исследований по вкладу микрофлоры кишечника *Oxalobacter formigenes*, бактерий рода *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в предупреждение развития и снижение клинических проявлений вторичной гипероксалурии.

**Результаты.** Представлен обзор современного состояния знаний о факторах риска развития и патогенезе вторичной гипероксалурии. В обзоре рассматривается вклад кишечной микробиоты в предупреждение вторичной гипероксалурии.

**Выводы.** Изучение вклада кишечной микробиоты (в первую очередь *O. formigenes*, бактерий рода *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*) в предупреждение вторичной гипероксалурии поможет рационализировать тактику ведения пациентов и разработать новые подходы к профилактике вторичной гипероксалурии.

**Ключевые слова:** дети, вторичная гипероксалурия, микрофлора кишечника, *Oxalobacter formigenes*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*.

**Для цитирования:** Обухова А.Н., Халецкая О.В., Туш Е.В. Роль кишечной микрофлоры в патогенезе вторичной гипероксалурии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(4): 41–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-41-46

**Objective.** To present modern data on the role of intestinal micro flora in the development of secondary hyperoxaluria in children.

**Material and method.** To analyze literature data and generalize the available results of original studies on intestinal micro flora *Oxalobacter formigenes*, *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* bacteria and their role in the prevention and reduction of clinical manifestations of secondary hyperoxaluria.

**Results.** The authors have presented the current data on the risk factors for the development and pathogenesis of secondary hyperoxaluria. They have described the intestinal micro biota and its role in prevention of secondary hyperoxaluria.

**Conclusions.** The study of the intestinal micro biota (especially *O. formigenes*, *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* bacteria) and its role in the prevention of secondary hyperoxaluria will help to rationalize the management of patients and to develop new approaches to the prevention of secondary hyperoxaluria.

**Key words:** children, secondary hyperoxaluria, intestinal micro flora, *Oxalobacter formigenes*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*.

**For citation:** Obukhova A.N., Khaletskaya O.V., Tush E.V. Intestinal micro biota and its role in the pathogenesis of secondary hyperoxaluria in children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2020; 65:(4): 41–46 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-41-46

**В** настоящее время происходит рост числа метаболических заболеваний, в том числе в педиатрической практике. Все большую распространенность приобретает обменная нефропатия, на долю которой, по данным разных авторов, приходится от 27 до 64% в структуре нефрологической патологии детского возраста [1].

Обменная нефропатия — группа заболеваний с различной этиологией и патогенезом, характеризующаяся

интерстициальным процессом с поражением канальцев почек вследствие нарушения обмена веществ, клиническим проявлением которого служит кристаллурия [2]. В большинстве случаев выявляется оксалатно-кальциевая кристаллурия (68–71% в структуре кристаллурии) [3]. Термин «дисметаболическая нефропатия» употребляется исключительно в русскоязычной литературе. Одна из причин непринятия этого термина в других странах — его неопределенность, так как дисметаболическая нефропатия объединяет множество метаболических заболеваний (таких как диабетическая, лекарственная и другие виды нефропатий), которые зачастую не имеют друг с другом ничего общего [4].

Следует различать первичную гипероксалурию (генетически обусловленное нарушение метаболизма глиоксиловой кислоты) и вторичную гипероксалурию (вторичные тубулярные синдромы, сопровождающиеся кристаллуриями) [1]. Именно вторичные формы обменной нефропатии с гипероксалурией часто встречаются в клинической практике [3, 5].

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** Обухова Анна Николаевна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8070-5785  
e-mail: obukhovaanna@mail.ru

Халецкая Ольга Владимировна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8531-3174

Туш Елена Валерьевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5961-9794

603950 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

## Распространенность вторичной гипероксалурии в детском возрасте

Согласно клиническим рекомендациям по детской урологии Европейской ассоциации урологов частота развития оксалатно-кальциевой кристаллурии составляет 32 случая на 1000 детского населения, что превышает распространенность одного из доминирующих заболеваний органов мочевыделительной системы — инфекции мочевыводящих путей (18 случаев на 1000 детского населения) [6]. Кроме высокой распространенности вторичной гипероксалурии в детском возрасте также важны возрастные аспекты ее формирования.

В литературе имеются противоречивые данные о возрасте дебюта заболевания. Отмечено, что начальные признаки могут наблюдаться уже на первом году жизни в виде появления в моче оксалатов [7]. Согласно исследованиям других авторов признаки заболевания чаще выявляются в возрасте 3–4 лет [1].

Таким образом, данная проблема часто встречается в детском возрасте и в настоящее время происходит смещение пика заболеваемости в сторону раннего возраста. Такая тенденция неблагоприятна в плане прогноза [5, 7]. В связи с этим важным представляется вопрос о предрасполагающих факторах, действие которых приводит к развитию данного состояния.

## Критерии диагностики вторичной гипероксалурии

Специфических проявлений вторичной гипероксалурии нет. Наличие кристаллов оксалата в моче часто служит единственным симптомом, который в сочетании с микрогематурией, микропротеинурией, абактериальной лейкоцитурией, носящей преимущественно мононуклеарный характер, и гиперстенурией позволяет диагностировать заболевание. Мочевому синдрому сопутствуют снижение антикристаллообразующей способности мочи, фосфолипидурия и повышение фосфолипидной активности мочи. Ультразвуковыми признаками заболевания служат очаговое повышение эхогенности почечной паренхимы либо уплотнение стенок лоханок почек [1, 7].

Клинически вторичная гипероксалурия мало выражена. Среди детей раннего возраста заболевание зачастую обнаруживается случайно по изменениям в анализах мочи. У детей старшего возраста в дебюте могут отмечаться симптомы вегетососудистой дистонии в виде частых головных болей и лабильности пульса (у 10%), боли в поясничной области (у 24%), в животе (у 13%) и дизурические явления (у 9%) [3, 7].

По обнаружению кристаллов оксалата в разовых порциях мочи нельзя диагностировать гипероксалурию. Диагноз правомерен при экскреции оксалата в суточной моче, превышающей 1 мг на 1 кг массы тела ребенка, сохраняющейся в динамике [3].

## Современные представления о механизмах развития вторичной гипероксалурии

В патогенезе вторичной гипероксалурии основное место отводится нарушению обмена оксалатов. В сыворотке крови оксалат можно разделить на экзогенный (на его долю приходится 30%) и эндогенный (70%) [4].

Большинство оксалатов, выводимых с мочой, образуется эндогенно, в процессе обмена веществ из аминокислот серина, глицина, оксипролина, частично — из аскорбиновой кислоты. В последнее время обсуждается локальное образование оксалатов в почках в связи с разрушением фосфолипидов клеточных мембран [5]. Непосредственными причинами распада мембранных фосфолипидов служат ишемия почек, активизация эндогенных или появление бактериальных фосфолипаз, воздействие мембранотоксичных соединений и токсичных форм кислорода [1].

Что касается экзогенного оксалата, то он поступает в организм с пищей, содержащей большое количество щавелевой кислоты, в результате абсорбции из желудочно-кишечного тракта [2, 7, 8]. Формированию гипероксалурии также способствует употребление продуктов, богатых ненасыщенными жирными кислотами, и недостаточность питьевого режима [1]. Однако в питании детей раннего возраста продукты, содержащие большое количество аскорбиновой и щавелевой кислот, используются редко. Рацион детей этого возраста ограничен. В связи с этим очевидной становится необходимость поиска и анализа альтернативных факторов и механизмов формирования вторичной гипероксалурии в детском возрасте.

## Вклад кишечной микробиоты в развитие вторичной гипероксалурии

*Oxalobacter formigenes* как ключевой микроорганизм в поддержании метаболизма оксалатов. Известно, что кишечная микрофлора играет одну из ключевых ролей в поддержании здоровья человека через воздействие на метаболические и иммунологические процессы. Кишечная микрофлора, в частности бактерии толстой кишки, рассматривается как основная детерминанта здоровья людей [9–14].

Большинство микроорганизмов содержится в толстой кишке —  $10^9$ – $10^{11}$  КОЕ/мл, а количество бактериальных клеток, заселяющих тонкую кишку, колеблется от  $10^4$  КОЕ/мл содержимого в тощей кишке до  $10^7$  КОЕ/мл в подвздошной кишке. До 90–95% микробов в толстой кишке составляют анаэробы, и только 5–10% всех бактерий приходится на строгую аэробную и факультативно анаэробную флору [15, 16]. При исследовании колонизации кишечника некоторыми бактериями была показана зависимость содержания тех или иных бактериальных родов от экскреции оксалата с мочой.

Попавшие в просвет кишечника оксалаты могут разрушаться под воздействием некоторых микро-

организмов, в частности *O. formigenes* [17, 18]. Данный микроорганизм относится к роду *Oxalobacter*, семейства *Oxalobacteraceae*, класса *Betaproteobacteria*, типа *Proteobacteria* [17, 19]. *O. formigenes* — грам-отрицательный, неспорообразующий, облигатный анаэроб, колонизирующий толстую кишку человека. Бактерия имеет форму стержня, часто изогнута, иногда составляет цепи в виде спиральных нитей. Жгутиков не содержит [20]. Впервые *O. formigenes* был выявлен К. Dawson и М. Allison в 1980 г. [21]. Исследователи обнаружили штамм ОхВ, полученный из рубца овцы. Несколько позже, в 1985 г. М. Allison [20] идентифицировал *O. formigenes* в испражнениях человека.

До сих пор неясно, при каких условиях человек подвергается колонизации этим микроорганизмом. По некоторым данным, *O. formigenes* встречается у 70–80% всех взрослых людей, но у 60% пациентов с гипероксалурией он отсутствует или его количество снижено [22].

Данный микроорганизм проявляет симбиотические отношения с организмом человека путем снижения абсорбции оксалатов в просвете кишечника с дальнейшим снижением их концентрации в плазме и моче [17, 23, 24]. *O. formigenes* в процессе своей жизнедеятельности использует экзогенный оксалат в качестве источника энергии для своего выживания. *O. formigenes* ежедневно катаболизирует 70–100 мг алиментарного оксалата. Для осуществления этого процесса *O. formigenes* имеет два важных фермента — оксалил-КоАдекарбоксилаза и формил-КоАтрансфераза [25–28]. По данным зарубежных публикаций, имеется прямая зависимость между уровнем экскреции оксалата с мочой и колонизацией кишечника *O. formigenes* [29]. *O. formigenes* значительно увеличивает поглощение оксалата из кишечника — более чем в 2,4 раза [30].

Существуют несколько способов выявления *O. formigenes*. Культуральный метод основывается на измерении зон просветления в среде, обогащенной оксалатом. Данный микроорганизм можно обнаружить и с помощью метода фотометрии, который заключается в количественном определении хлорида кальция в селективных средах. Этот метод позволяет косвенно судить о наличии бактерии [20, 25].

В настоящее время широко распространен метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР-диагностика основывается на определении генов ферментов оксалил-КоАдекарбоксилазы и формил-КоАтрансферазы в образцах кала. Этот метод имеет более высокие чувствительность и специфичность по сравнению с культуральным методом [25, 31].

Применение антибактериальных средств влияет на колонизацию *O. formigenes* в толстой кишке. Установлено, что прием антибиотиков ведет к снижению колонизации кишечника *O. formigenes* [32]. Однако влияние антибиотиков на развитие оксалатного

уролитиаза недостаточно изучено. Предполагается, что именно с широким применением антибактериальных препаратов населением связана меньшая заселенность кишечника *O. formigenes* во взрослой популяции по сравнению с детской [19]. Это подтверждается исследованием, в котором у людей, часто принимавших антибиотики, выявлена низкая колонизация *O. formigenes* и высокая частота развития нефролитиаза [32]. Таким образом, низкое содержание *O. formigenes* в составе кишечной флоры приводит к повышенной абсорбции экзогенного оксалата в просвете толстой кишки, способствуя развитию вторичной гипероксалурии.

### Роль *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* в развитии вторичной гипероксалурии

В настоящее время обсуждается потенциальная роль и других микроорганизмов в кишечной деградации оксалатов, в том числе *Eubacterium lentum*, *Enterococcus faecalis* и *Lactobacillus acidophilus* [33, 34]. Представители рода *Lactobacillus* — облигатные анаэробы, практически не проявляющие патогенных свойств, являются представителями нормальной флоры ротовой полости, кишечника и влагалища человека. Наиболее широко они представлены в толстой кишке, где их содержание в 1 г кала достигает  $10^6$ – $10^{10}$  и более. К основным видам *Lactobacillus*, колонизирующим толстую кишку, относят *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. salivarius*, *L. brevis* [35].

Дефицит *Lactobacillus* может привести к нарушению деградации оксалатов в пищеварительном тракте, вследствие чего усиливается всасывание оксалатов в кишечнике и развивается гипероксалурия. Данный механизм в патогенезе гипероксалурии нашел отражение в новом подходе к терапии этого состояния — использовании пробиотиков [36, 37]. Исследования, проведенные *in vitro* и *in vivo*, показали, что длительное введение *Lactobacillus* приводит к изменениям в микробиоценозе кишечника человека [38].

P. Sasikumар и соавт. [39] исследовали способность генетически модифицированных *L. plantarum* к деградации оксалата с целью профилактики образования оксалатно-кальциевых камней у крыс. В эксперименте изучались штаммы WCFS1OxdC и NC8OxdC *L. plantarum*. Было показано, что в группе крыс, которым вводились данные бактерии, отмечалось значительное снижение мочевого экскреции оксалатов, а также уровня креатинина и мочевого кислоты в сыворотке крови [39]. Сходные данные по способности *L. plantarum* разлагать оксалаты в кишечнике были получены и в других экспериментальных исследованиях [40–42].

К деградации оксалатов способны и молочнокислые бактерии пищевого происхождения, такие как *L. rhamnosus* LbGG и *Enterococcus faecalis* штамм 59, которые могут быть использованы в качестве пробиотика, а также *L. salivarius* [43, 44]. Полученные

результаты способствуют разработке пробиотических штаммов *Lactobacillus* с целью оптимизации терапии вторичной гипероксалурии [43, 45–47].

Проведенные *in vitro* исследования показали перспективность применения некоторых штаммов *L. plantarum* PBS067, *L. acidophilus* LA-14, *B. breve* PBS077, *B. longum* PBS078. Было отмечено их положительное влияние не только на выведение оксалатов с мочой, но и на подавление выработки некоторых провоспалительных интерлейкинов [19].

В настоящее время большой интерес вызывает исследование потенциальной возможности бактерий рода *Bifidobacterium* в метаболизме оксалатов в связи с их доминирующей ролью в структуре микробной флоры кишечника. Бактерии рода *Bifidobacterium* – облигатные анаэробы, не проявляющие патогенных свойств. Их основной экологической нишей служит толстая кишка, где они составляют от 90 до 98% всех микроорганизмов, составляя основу пристеночной и полостной флоры. Количество *Bifidobacterium* в кале меняется в зависимости от возраста человека. Так, их содержание у грудных детей составляет  $10^9$ – $10^{10}$  КОЕ/г кала, у детей старшего возраста и взрослых –  $10^8$ – $10^9$  КОЕ/г кала [48].

Вклад *Bifidobacterium* в гомеостаз оксалата изучался на мышах. Кишечник двух групп мышей был заселен одним из двух штаммов *Bifidobacterium*: *B. animalis* и *B. adolescentis*. Как и ожидалось, экскре-

ция мочевого оксалата была снижена в обеих группах мышей на 44 и 33% соответственно. Снижение содержания оксалата в моче у животных, колонизированных *Bifidobacterium*, происходило за счет внутритрипросветной деградации оксалата [49].

### Заключение

Таким образом, в настоящее время в зарубежной литературе большое внимание уделяется микрофлоре кишечника как одному из главных звеньев патогенеза вторичной гипероксалурии. Изучение колонизации толстой кишки микроорганизмами, метаболизирующими оксалат (в первую очередь *O. formigenes*, бактериями рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*), позволит углубить наши знания о роли кишечной микрофлоры в метаболизме оксалатов. Использование в практике лабораторной диагностики метода ПЦР для количественного анализа ДНК основных представителей микроорганизмов кишечника, участвующих в деградации оксалатов, может служить альтернативой стандартному культуральному методу.

Результаты современных исследований, свидетельствующие о роли микрофлоры кишечника в предотвращении вторичной гипероксалурии у детей, помогут оптимизировать тактику ведения пациентов и разработать новые подходы к профилактике прогрессирования вторичной гипероксалурии и развития оксалатного уролитиаза.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Длин В.В., Османов И.М. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия 2013; 42: 8–17. [Dlin V.V., Osmanov I.M. Dysmetabolic nephropathy with oxalate-calcium crystalluria. Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya 2013; 42: 8–17. (in Russ.)]
2. Борисова Т.П. Гипероксалурия и оксалатно-кальциевая кристаллурия: механизмы развития и возможности коррекции. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології Травень 2016; 9: (3): 51–57. [Borisova T.P. Hyperoxaluria and oxalate-calcium crystalluria: mechanisms of development and possibilities of correction. Mezhdunarodnyy zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii maya 2016; 9: (3): 51–57. (in Russ.)]
3. Степаненко В.М. Клинико-лабораторная характеристика обменной нефропатии у детей. Курортная медицина 2017; 3: 150–157. [Stepanenko V.M. Clinical and laboratory characteristics of metabolic nephropathy in children. Kurortnaya meditsina 2017; 3: 150–157. (in Russ.)]
4. Лойманн Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология: практическое руководство. Москва: Литтерра, 2010; 370. [Loymann E., Tsygin A.N., Sarkisyan A.A. Pediatric Nephrology: a practical handbook. Moscow: Litterra, 2010; 370. (in Russ.)]
5. Аверьянова Н.И., Балуева Л.Г., Иванова Н.В., Рудавина Т.И. Нарушения обмена щавелевой кислоты у детей. Современные проблемы науки и образования 2015; 3: 174–179. [Aver'yanova N.I., Baluyeva L.G., Ivanova N.V., Rudavina T.I. Oxalic acid metabolism disorders in children. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya 2015; 3: 174–179. (in Russ.)]
6. Tekgül S., Dogan H.S., Erdem E., Hobeke P., Kocvara R., Nijman J.M. et al. Guidelines on Paediatric Urology. European Society for Paediatric Urology, 2016; 136. <http://uroweb.org/> Ссылка активна на 10.12.2018.
7. Юрьева Э.А., Длин В.В., Кудин М.В., Новикова Н.Н., Воздвиженская Е.С., Харабадзе М.Н. и др. Обменные нефропатии у детей: причины развития, клинико-лабораторные проявления. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(2): 28–34. [Yur'yeva E.A., Dlin V.V., Kudin M.V., Novikova N.N., Vozdvizhenskaya E.S., Kharabadze M.N. et al. Metabolic nephropathies in children: causes of development, clinical and laboratory manifestations. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(2): 28–34. (in Russ.)]
8. Prezioso D., Strazzullo P., Lotti T., Bianchi G., Borghi L., Caimone P. et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. Arch Ital Urol Androl 2016; 88(1): 76. DOI: 10.4081/aiua.2016.1.76.
9. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В., Митиш М.Д., Потехина Т.В. Кишечная микробиота у недоношенных детей – современное состояние проблемы. Педиатрическая фармакология 2015; 12(3): 296–303. [Belyayeva I.A., Bombardirova Ye.P., Turti T.V., Mitish M.D., Potekhina T.V. Intestinal microbiota in preterm infants – current state of the problem. Pediatricheskaya farmakologiya 2015; 12(3): 296–303. (in Russ.)]
10. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? Педиатрическая фармакология 2015; 12(1): 38–45. [Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S.

- Intestinal microbiota and the use of probiotics in pediatrician's practice. What's new? *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 12(1): 38–45. (in Russ.)]
11. *Holscher H.D.* Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes* 2017; 8(2): 172–184. DOI: 10.1080/19490976.2017.1290756
  12. *Singh R.K., Chang H-W., Yan D., Lee K.M., Ucmak D., Wong K. et al.* Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* 2017; 15(1): 73–90. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y
  13. *Yang A.L., Kashyap P.C.* A clinical primer of the role of gut microbiome in health and disease. *Trop Gastroenterol* 2015; 36(1): 1–13.
  14. *Milani C., Duranti S., Bottacini F., Casey E., Turrone F., Mahony J. et al.* The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* 2017; 81(4): 1–67. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17
  15. *Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н. и др.* Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 5: (117):13–50. [*Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P., Zakharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N. et al.* Intestinal dysbiosis: current state of the problem, complex diagnostics and therapeutic correction. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2015; 5: (117):13–50. (in Russ.)]
  16. *Власов В.В., Мошкин М.П.* Микробный «орган» человека. Наука из первых рук 2014; 1(55): 32–35. [*Vlasov V.V., Moshkin M.P.* Microbial «organ» of the human. *Nauka iz pervykh ruk* 2014; 1(55): 32–35. (in Russ.)]
  17. *Siener R., Bangen U., Sidhu H., Honow R., Von Unruh G., Hesse A.* The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int* 2013; 83(6): 1144–1149. DOI: 10.1038/ki.2013.104.
  18. *Torzewska A.* Oxalobacter formigenes-characteristics and role in development of calcium oxalate urolithiasis. *Postepy Hig Med Dosw* 2013; 27: 1144–1153.
  19. *Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., Деркач И.А., Чечула Ю.В.* Заболевания кишечника и почки. Гастроэнтерология 2015; 3: (57): 101–105. [*Dorofeyev A.E., Rudenko N.N., Derkach I.A., Chechula Yu.V.* Diseases of the intestines and kidneys. *Gastroenterologiya* 2015; 3: (57): 101–105. (in Russ.)]
  20. *Allison M.J., Dawson K.A., Mayberry W.R., Foss J.G.* Oxalobacter formigenes gen. nov., sp. nov.: oxalate-degrading anaerobes that inhabit the gastrointestinal tract. *Arch Microbiol* 1985; 141: 1–7.
  21. *Dawson K.A., Allison K.A., Hartman P.A.* Isolation and some characteristics of anaerobic oxalate-degrading bacteria from the rumen. *Appl Environ Microbiol* 1980; 40(4): 833–839.
  22. *Knight J., Deora R., Assimos D.G., Holmes R.P.* The genetic composition of Oxalobacter formigenes and its relationship to colonization and calcium oxalate stone disease. *Urolithiasis* 2013; 41(3): 187–196.
  23. *Mehta M., Nazzal L.* The role of the microbiome in kidney stone formation. *Int J Surg* 2016; 36: 607–612. DOI: 10.1016/j.ijisu.2016.11.024
  24. *Miller A.W., Oakeson K.F., Dale C., Dearing M.D.* Microbial community transplant results in increased and long-term oxalate degradation. *Microb Ecol* 2016; 72(2): 470–478. DOI: 10.1007/s00248-016-0800-2.
  25. *Шестаев А.Ю., Паронников М.В., Протошчак В.В., Бабкин П.А., Гулько А.М.* Метаболизм оксалата и роль Oxalobacter formigenes в развитии мочекаменной болезни. Экспериментальная и клиническая урология 2013; 2: 68–73. [*Shestayev A.Yu., Paronnikov M.V., Protoshchak V.V., Babkin P.A., Gul'ko A.M.* Oxalate metabolism and the role of Oxalobacter formigenes in the development of urolithiasis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2013; 2: 68–73. (in Russ.)]
  26. *Herve V., Junier T., Bindschedler S., Verrecchia E., Junier P.* Diversity and ecology of oxalotrophic bacteria. *World J Microbiol Biotechnol* 2016; 32(2): 28–36. DOI: 10.1007/s11274-015-1982-3
  27. *Peck A.B., Canales B.K., Nguyen C.Q.* Oxalate-degrading microorganisms or oxalate-degrading enzymes: which is the future therapy for enzymatic dissolution of calcium-oxalate uroliths in recurrent stone disease? *Urolithiasis* 2016; 44(1): 45–50. DOI: 10.1007/s00240-015-0845-6
  28. *Whittamore J., Hatch M.* The role of intestinal oxalate transport in hyperoxaluria the formation of kidney stones in animals and man. *Urolithiasis* 2017; 45(1): 89–108. DOI: 10.1007/s00240-016-0952-z
  29. *PeBenito A., Nazzal L., Wang C., Li H., Noya-Alarcon O., Contreras M. et al.* Comparative prevalence of Oxalobacter formigenes in three human populations. *Sci Rep* 2019; 9(1): 574. DOI: 10.1038/s41598-018-36670-z
  30. *Arvans D., Jung Y.C., Antonopoulos D., Koval J., Granja I., Bashir M. et al.* Oxalobacter formigenes – derived bioactive factors stimulate oxalate transport by intestinal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(3): 876–887. DOI: 10.1681/ASN.2016020132
  31. *Krawczyk B., Kur J., Stojowska-Swedrzyńska K., Spibida M.* Principles and applications of ligation mediated PCR methods for DNA-based typing of microbial organisms. *Acta Biochim Pol* 2016; 63(1): 39–52. DOI: 10.18388/abp.2015\_1192
  32. *Assimos D.* Sensitivity of human strains of Oxalobacter formigenes to commonly prescribed antibiotics. *J Urol* 2013; 189(1): 171–172. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.124
  33. *Mehta M., Goldfarb D., Nazzal L.* The role of the microbiome in kidney stone formation. *Int J Surg* 2016; 36: 607–612. DOI: 10.1016/j.ijisu.2016.11.024
  34. *Sadaf H., Raza S., Hassan S.* Role of gut microbiota against calcium oxalate. *Microb Pathog* 2017; 109: 287–291. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.06.009
  35. *Goldstein E.J., Tyrrell K.L., Citron D.M.* Lactobacillus species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 98–107. DOI: 10.1093/cid/civ072
  36. *Bull M., Plummer S., Marchesi J., Mahenthiralingam E.* The life history of Lactobacillus acidophilus as a probiotic: a tale of revisionary taxonomy, misidentification and commercial success. *FEMS Microbiol Lett* 2013; 349(2): 77–87. DOI: 10.1111/1574-6968.12293
  37. *Zhao C., Yang H., Zhu X., Li Y., Wang N., Han S. et al.* Oxalate-degrading enzyme recombinant lactic acid bacteria strains reduce hyperoxaluria. *Urology* 2018; 113: 253.e1–253.e7. DOI: 10.1016/j.urology.2017.11.038
  38. *Di Cerbo A., Palmieri B., Aponte M., Morales-Medina J.C., Lannitti T.* Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. *J Clin Pathol* 2016; 69(3): 187–203. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202976
  39. *Sasikumar P., Gomathi S., Anbazhagan K., Abhishek A., Paul E., Vasudevan V. et al.* Recombinant Lactobacillus plantarum expressing and secreting heterologous oxalate decarboxylase prevents renal calcium oxalate stone deposition in experimental rats. *J Biomed Sci* 2014; 30: 86–99. DOI: 10.1186/s12929-014-0086-y
  40. *Paul E., Albert A., Ponnusamy S., Srishiti R.M., Amalraj G.V., Selvi M.S. et al.* Designer probiotic Lactobacillus plantarum expressing oxalate decarboxylase developed using group II intron degrades intestinal oxalate in hyperoxaluric rats. *Microbiol Res* 2018; 215: 65–75.
  41. *Anbazhagan K., Sasikumar P., Sivasamy G., Palaniswamy H.* In vitro degradation of oxalate by recombinant Lactobacillus plantarum expressing heterologous oxalate decarboxylase. *J Appl Microbiol* 2013; 115(3): 880–887. DOI: 10.1111/jam.12269

42. Sasikumar P., Gomathi S., Anbazhagan K., Selvam G.S. Secretion of biologically active heterologous oxalate decarboxylase (OxdC) in *Lactobacillus plantarum* WCFS1 using homologous signal peptides. *Biomed Res Int* 2013; 1–9. DOI: 10.1155/2013/280432
43. Gomathi G., Sasikumar P., Anbazhagan K., Sasikumar S., Kavitha M., Selvi M.S. Screening of indigenous oxalate degrading lactic acid bacteria from human faeces and South Indian fermented foods: assessment of probiotic potential. *Sci World J* 2014; 4: 1–11. DOI: 10.1155/2014/648059
44. Murru N., Blaiotta G., Peruzi M.F., Santonicola S., Mercogliano R., Aponte M. Screening of oxalate degrading lactic acid bacteria of food origin. *Ital J Food Saf* 2017; 6(2): 61–64. DOI: 10.4081/ijfs.2017.6345
45. Sanders M.E. Probiotics and microbiota composition. *BMC Med* 2016; 14(1): 82–84. DOI: 10.1186/s12916-016-0629-z
46. Mogna L., Pane M., Nicola S., Raiteri E. Screening of different probiotic strains for their in vitro ability to metabolise oxalates: any prospective use in humans? *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 91–95. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000228
47. Fontana L., Bermudez-Brito M., Plasa-Diaz J., Munoz-Quezada S., Gil A. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. *Br J Nutr* 2013; 109: 35–50. DOI: 10.1017/S0007114512004011
48. Esaiassen E., Hjerde E., Cavanagh J.P., Simonsen G.S., Klengenberg C. et al. *Bifidobacterium* bacteremia: clinical characteristics and a genomic approach to assess pathogenicity. *J Clin Microbiol* 2017; 55(7): 2234–2248. DOI: 10.1128/JCM.00150-17
49. Klimesova K., Whittamore J., Hatch M. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* decreases urinary oxalate excretion in a mouse model of primary hyperoxaluria. *Urolithiasis* 2015; 43(2): 107–117. DOI: 10.1007/s00240-014-0728-2

Поступила: 11.06.19

Received on: 2019.06.11

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.