

# THE ROLE OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN THE DEVELOPMENT OF OXALATE NEPHROPATHY IN CHILDREN (REVIEW)

Artikova M.A.<sup>1</sup>, Sharipov A.Sh.<sup>2</sup>, Abduraupova G.A.<sup>3</sup> (Republic of Uzbekistan)

Email: Artikova58@scientifictext.ru

<sup>1</sup>Artikova Magina Akmalovna – Researcher;

<sup>2</sup>Sharipov Alisher Mirhamidovich – Doctor of Medical Sciences, Professor,  
DEPARTMENT OF EMERGENCY PEDIATRICS AND CATASTROPHE MEDICINE,  
TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE;

<sup>3</sup>Abduraupova Gavhar Alievna - Chief Doctor,  
CENTRAL CLINICAL AND DIAGNOSTIC CLINIC № 1,  
CENTRAL MEDICAL DEPARTMENT AT THE OFFICE OF THE PRESIDENT OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN,  
TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN

**Abstract:** based on the analysis of modern literature, presented on new approaches in the treatment and prevention of oxalate nephropathy. It was shown that the study of the development of oxalate nephropathy depending on the state of the gastrointestinal tract and the colonization of *Oxalobacter formigenes*, which is directly involved in the metabolism of oxalic acid, can change the understanding of the etiopathogenesis of this pathology. The active use of antibiotic therapy in children leads to a decrease in colonization of the *oxalobacter formigenes* in the intestine, thereby increasing the risk of developing oxalate nephropathy. This is especially important for determining of therapy and the development of new pathogenetic drugs that prevent the development of diseases such as urolithiasis, interstitial nephritis, which may be complicated by chronic renal failure. Our review shows the role of the intestinal microbiome in the development of oxalate nephropathy, the effect of antibiotics on its colonization and on the potential efficacy of pro- and prebiotics in these patients.

**Keywords:** secondary oxalate nephropathy, metabolic nephropathy, oxalotrophy, *Oxalobacter formigenes*, nephrolithiasis, hyperoxaluria, probiotics, prebiotics.

## РОЛЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В РАЗВИТИИ ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Артикова М.А.<sup>1</sup>, Шарипов А.М.<sup>2</sup>, Абдураупова Г.А.<sup>3</sup> (Республика Узбекистан)

<sup>1</sup>Артикова Магина Акмаловна – аспирант;

<sup>2</sup>Шарипов Алишер Мирхамидович – доктор медицинских наук, профессор,  
кафедра неотложной педиатрии и медицины катастроф,  
Ташкентский педиатрический медицинский институт;

<sup>3</sup>Абдураупова Гавхар Алиевна - главный врач,  
Центральная клиничко-диагностическая поликлиника № 1,  
Главное медицинское управление при Аппарате Президента Республики Узбекистан,  
г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Аннотация:** на основании анализа современной литературы представлены обобщенные данные о новых подходах в лечении и профилактике оксалатной нефропатии. Показано, что изучение развития оксалатной нефропатии в зависимости от состояния желудочно-кишечного тракта и колонизации *Oxalobacter formigenes*, которая принимает непосредственное участие в метаболизме щавелевой кислоты, может изменить представление об этиопатогенезе данной патологии. Активное применение антибиотикотерапии у детей приводит к резкому уменьшению в кишечнике колонизации *Oxalobacter formigenes*, этим самым увеличивая риск развития оксалатной нефропатии. Это особенно важно для определения тактики терапии и разработки новых патогенетических препаратов, позволяющих предотвратить развитие таких заболеваний, как мочекаменная болезнь (МКБ), интерстициальный нефрит, которые могут осложниться хронической почечной недостаточностью (ХПН). В нашем обзоре показана роль микробиомы кишечника в развитии оксалатной нефропатии, а также влияние антибиотиков на его колонизацию и о потенциальной эффективности применения про- и пребиотиков у данных пациентов.

**Ключевые слова:** вторичная оксалатная нефропатия, обменная нефропатия, оксалотрофия, *Oxalobacter formigenes*, нефролитиаз, гипероксалурия, пробиотики, пребиотики.

УДК:616.61-003.7-08-053

В последние годы проблема обменной нефропатии становится все более актуальной среди детского и взрослого населения. По данным литературы, удельный вес обменной нефропатии в структуре нефрологической патологии, превышает 60% [1]. Так в России, по данным эпидемиологического

исследования с охватом 100 000 детей, распространенность вторичной оксалатной нефропатии составляет 1,4:1000 детской популяции [2].

По данным узбекских ученых при исследовании детей с МКБ, оксалатурия была выявлена у 83,1% , а минеральный состав камней был следующим: оксалатный - 39,3% , фосфатный-17%, мочекислый - 16,2%, цистиновый - 0,3%, инфекционный - 12%, смешанный - 14,5% (Утегенов Н.А.,2011 г). При этом, установлено, что камень в мочевом пузыре чаще (43%) встречался у детей 1-3 летнего возраста ( Бекназаров Ж.Б., 2009 г). Немаловажно отметить, что частота почечной патологии среди родственников первой степени родства в семьях с гипероксалатурией составляет 34,2% (Ишкабулов Д.,1980).

Прогрессирование оксалатной нефропатии зачастую ведет к развитию абактериального интерстициального нефрита (ИН), а в результате присоединения к нему вторичной инфекции развивается пиелонефрит. Максимально выраженные метаболические расстройства могут обусловить возникновение МКБ, причем даже в первые годы жизни ребенка. Сочетание приобретенной патологии органов пищеварения и мочевыделения, которое достигает по разным данным 40-90% [3,4], отрицательно сказывается на течении и прогнозе дисфункции обеих систем. Особенно это проявляется в настоящее время, когда беспредельно используются антибактериальные средства, приводящие к нарушению микрофлоры кишечника и соответственно резистентным формам диарейного синдрома.

Изучение данной проблемы поможет внести необходимые коррективы в тактику лечения больных с сочетанием обеих данных патологий. В первую очередь это касается не только диетотерапии при оксалатной нефропатии, но и нарушения микробиомы желудочно-кишечного тракта, так как именно нарушения деятельности микрофлоры кишечника дополняют патогенетические изменения данного заболевания. Поэтому мы считаем, что появилась острая необходимость в проведении рандомизированных научных исследований по влиянию антибактериальных препаратов на не благоприятный прогноз развития оксалатной нефропатии, которая все чаще приводит к хронической дисфункции почек.

Подтверждением может служить то, что одной из причин развития оксалатной нефропатии, помимо нарушенной реабсорбции оксалатов из почечных канальцев, является повышенное всасывание оксалатов в кишечнике [4]. В обширном обзоре С.В. Бельмера и Т.В. Гасиловой представлен сложный механизм всасывания и реабсорбции углеводов и липидов, а также аминокислот, кальция, натрия, калия, фосфора и ксенобиотиков, которые также участвует в патогенетической цепи. Например, развитие оксалатной нефропатии у детей с целиакией было замечено еще много лет назад [4]. В патогенезе кристаллурии при целиакии основную роль играет потеря жидкости вследствие диареи. Это приводит к уменьшению объема мочи и соответственно увеличению её концентрации. В свою очередь, потеря бикарбонатов ведёт к ацидозу и закислению мочи, в результате чего снижается стабильность мочи, и создаются благоприятные условия для возникновения кристаллурии.

Нарушение всасывания жирных кислот и кальция приводит к образованию кальциевых мыл, а не оксалата кальция (как это наблюдается в норме), в результате чего, ставшие растворимыми оксалаты интенсивно всасываются в толстой кишке, поступают в кровь и в повышенных количествах оказываются в моче. Данный механизм, видимо, играет ключевую роль в развитии оксалатной кристаллурии. В ряде исследований было показано, что всасывание оксалатов значительно усиливается при фекальной потере липидов свыше 20 г в сутки, а основным местом их всасывания является толстая кишка [7, 8]. При этом была выявлена линейная зависимость между выведением жира со стулом и содержанием оксалатов в моче. Данный феномен был хорошо изучен у больных с резекцией тонкой кишки после травмы живота, а также при выполнении илеоно-илеального анастомоза [9, 10, 11].

Интересно, что ограничение кальция в питании ведет к увеличению экскреции оксалатов с мочой, что указывает на большое значение формирования оксалатов кальция в кишечнике на ограничение их всасывания [11]. Так, по данным проспективного исследования Curhan G. и соавт. [29], включавшего 45000 мужчин, низкое потребление кальция (менее 850 мг/сут) достоверно повышало риск образования камней в почках. Защитный эффект кальция, по мнению авторов, обусловлен тем, что он связывает оксалаты и фосфаты в кишечнике, предотвращая их избыточную экскрецию с мочой, способствующую формированию конкрементов. Было доказано, что чем выше концентрация оксалата в просвете кишечника, тем больше его абсорбция [24].

Желчные кислоты (дезоксихолевая кислота) и жирные кислоты (олеиновая кислота) в эксперименте повышают проницаемость тонкой и толстой кишки и способствуют всасыванию оксалатов [8]. В тонкой кишке человека всасывание оксалатов обусловлено также активным транспортом, который опосредован белком SLC26A6 – общим транспортером органических анионов. В кишечнике всасывается 3–8% оксалатов пищи, что составляет примерно 150–250 мг в день. Стимулируют всасывание оксалатов присутствие в просвете кишечника лактата, никотината, короткоцепочечных жирных кислот. Кальций и магний связывают оксалаты в кишечнике, причем кальций — в большей степени, чем магний. В значительной степени оксалаты связываются также пищевыми волокнами [13]. В своих исследованиях на крысах Ribeiro R. в 2004 г. показали, что применение ингибиторов липазы вместе с диетой, богатой

оксалатами, приводит к резкой гипероксалурии, уменьшению магния и кальция в крови, и увеличивает риск образования кальций-оксалатных камней [12].

Таким образом, представленные данные отражают сложный патогенетический механизм и роль отдельных игроков данного процесса. Однако, попытки по определению клинического протокола лечения, включающего корректоры по соответствующим патологическим изменениям до сих пор не разработан. Поэтому, в последнее время за рубежом активно обсуждается влияние микробиомы кишечника на концентрацию оксалата в моче.

Оксалотрофия- способность бактерий использовать углеродную часть оксалата в качестве источника энергии. Некоторых из этих бактерий часто используют в качестве пробиотика, в том числе лакто- и бифидобактерии, но в литературе представлены результаты единичных научных исследований по влиянию кишечной микрофлоры на гипероксалурию. По данным иранских ученых уменьшение содержания лактобактерий в кишечнике с одновременным повышением уровня паратгормона может привести к гипероксалурии, а у пациентов с МКБ может давать обострение болезни. Lieske, и Azcarate-Peril также указывают о положительном эффекте использования лактобактерий у пациентов с уролитиазом (43, 44, 45). Одной из наиболее важных оксалотрофных бактерий является *Oxalobacter formigenes*. Открытие бактерии в 1980 году дало начало многочисленным исследованиям, которые проводились с целью изучения роли *Oxalobacter formigenes* в развитии оксалатной нефропатии [14]. *Oxalobacter formigenes* проявляет симбиотические отношения с организмом человека путем снижения абсорбции оксалатов в просвете кишечника с дальнейшим снижением их концентрации в плазме и моче (рис. 1). Вследствие сравнения последовательности генов *O. formigenes* с другими бетапротеобактериями выяснилась значительное родство с *Telluria*, *Janthinobacterium* и *Duganella*, которые в настоящее время относятся к семейству *Oxalobacteraceae* [30]. Для организма человека характерны две группы штаммов *Oxalobacter formigenes*: I группа – HC1, и II группа – BA1, OхK, HOхBLS, HOхRW. I группа характеризуется содержанием циклических 17 углеродных жирных кислот и II группа циклических 19 углеродных кислот [30].

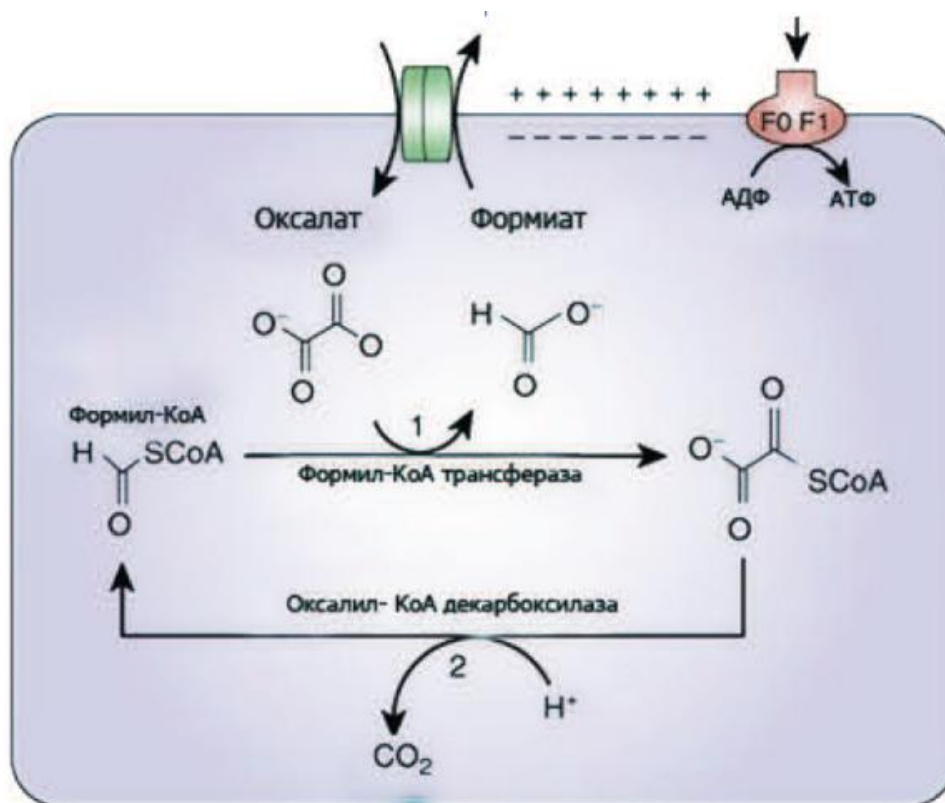


Рис. 1. Метаболизм оксалата бактерией *Oxalobacter formigenes* [46]

Распространенность *O. formigenes* колеблется от 46% до 77% среди взрослого населения [16]. Колонизация происходит в течение жизни, а не с самого рождения. До сих пор остается неясным, каким образом происходит заселение кишечника этим микроорганизмом. Анализы кала мальчиков 6-8 лет почти все дают положительные результаты на *O. formigenes*. Снижение колонизации происходит в зрелом возрасте. У 20-40% здоровых взрослых людей этот микроорганизм не обнаруживается [17]. Мало известно, при каких условиях человек подвергается колонизации данной бактерией.

Siener R. и др. своим исследованием ввели существенный вклад в понимание участия бактерии в метаболизме оксалатов. Авторы оценивали концентрацию оксалатов в плазме и в моче у пациентов с идиопатическим кальций-оксалатным нефролитиазом. Исследование являлось одним из первых, в котором в процессе колонизации бактерий контролировались диетические условия питания. Ученые исключили из пищи все факторы, вызывающие гипероксалурию. В предыдущих исследованиях этот фактор был упущен. Была доказана роль диетических факторов в развитии оксалатной нефропатии. В исследовании в первый раз показали, что у пациентов с оксалатно-кальциевыми камнями концентрация оксалата в плазме крови колонизированных в три раза выше, чем у пациентов без колонизации. Авторы выполнили тест на абсорбцию оксалата с меченым углеродом ( $^{13}\text{C}_2$ ). Но в обеих группах поглощение оксалата было в одинаковом соотношении [23]. В опытах на крысах M. Hatch и соавт. доказали, что, помимо влияния на абсорбцию оксалата, *O. formigenes* индуцируют его секрецию в просвете толстой кишки, тем самым вызывая снижение концентрации эндогенного и алиментарного оксалата в моче [19]. У больных с первичной гипероксалурией назначение внутрь *O. formigenes* в течение одного месяца приводило к снижению экскреции оксалатов в моче. А применение этого микроорганизма у детей с наследственным оксалаземией показало, что гипероксалурия значительно уменьшалась [20, 21]. Клиническое значение колонизации кишечника бактерией *O. formigenes* в первую очередь важно пациентам с кальций-оксалатным уролитиазом. Отсутствие или низкая колонизация *O. formigenes* в составе кишечной флоры способствует повышенной абсорбции алиментарного оксалата в просвете толстого кишечника, тем самым вызывая увеличение содержания оксалата в сыворотке крови и в моче, которое является предрасполагающим фактором образования кальций-оксалатных камней.

Ряд исследований показали, что антибиотикотерапия, может привести к потере колонизации [35, 36, 37]. Это подтверждается низкой распространенностью бактерии у пациентов с муковисцидозом (кистозный фиброз) [38] и с МКБ, которые неоднократно получали антибиотикотерапию [39-40]. Пациенты с МКБ часто получают антибиотикотерапию во время литотрипсии, при вторичном инфицировании.

Исследователями было проведено определение чувствительности к антибиотикам, 4-х штаммов *O. formigenes*. Выявлено устойчивость к амоксицилину, амоксициллин/клавулановая кислота (аугментин), цефтриаксону (роцефин) и ванкомицину (41). Эти исследования дали возможность выбор антибиотиков у больных с МКБ и муковисцидозом, в целях сохранения колонизации *O. formigenes*. Kaufman D.W. и др. в своих исследованиях показали, что существует сильная обратная связь между колонизацией *O. formigenes* и рецидивированием образования кальций оксалатных камней в почках. Риск рецидивирования снижался на 70% при колонизации этой бактерией. В данном исследовании у пациентов с МКБ *O. formigenes* был обнаружен у 17%, в контрольной группе у 38% [22].

Другие микробиомы кишечника тоже, имеют способность поглощать оксалаты [26]. Campieri C. в своих исследованиях в 2001 году показал, что молочнокислые бактерии при пероральном приеме, в условиях *in vitro* деградируют оксалат, тем самым уменьшая его экскрецию с мочой [27].

Lieske J. и другие в своем рандомизированном исследовании (2010 год) с целью изучения риска образования оксалатно-кальциевых камней использовали два вида пробиотика у пациентов со средней степенью гипероксалурии. Всем пациентам была назначена гипооксалатная диета (80-100 мг сутки). В качестве пробиотика был использован препарат под названием Oxadrop и синбиотик Agri-King Synbiotic (AKSB). Oxadrop содержит  $2 \times 10^{11}$  бактерий (*Lactobacillus acidophilus*, *L. brevis*, *Streptococcus thermophilus* и *bifidobacterium infantis*). Различные штаммы смешивали в пропорции 1: 1: 4: 4 и готовили в виде гранул. AKSB представляет из себя фруктоолигосахарид (115 мг), *E. faecium* (*E. faecium* SF68, 4,5 миллиарда), *Saccharomyces cerevisiae* subsp. *boulardi* (300 миллионов), *S. cerevisiae* (200 миллионов) и пищевые дрожжи. AKSB был разработан как синбиотик для животных для улучшения нарушенной микрофлоры кишечника вследствие частого использования антибиотиков. Анализ результатов показал, что применение обоих препаратов привело к увеличению лактобактерий в одинаковой степени, но на уровень оксалатов эти препараты положительно не повлияли в отличие от гипооксалатной диеты [28].

Норре В. и др. в своих исследованиях продемонстрировали, что лечение с использованием пробиотика *O. formigenes* безопасно. но при последующем наблюдении ни у одного из пациентов не было свидетельства о постоянной колонизации этой бактерией [25].

Таким образом, в научной литературе представлены разноречивые результаты научных исследований по определению активности пробиотиков с содержанием *O. Formigenes* по уменьшению гипероксалурии, что ставит важную задачу по дальнейшей разработке включения пробиотиков в лечебный протокол гипероксалурии.

Процесс развития оксалатной нефропатии, а в итоге – оксалатно-кальциевого нефролитиаза, является сложным процессом, в котором задействована не одна система организма. Учитывая хронический характер течения и осложнения, необходима разработка новых эффективных путей лечения и профилактики нефролитиаза уже в детском возрасте. Частая и/или продолжительная антибиотикотерапия, может способствовать к потере *Oxalobacter formigenes* из кишечной микробиомы, и

тем самым увеличивая интенсивность образования камней у детей с вторичной оксалатной нефропатией. Колонизация бактериями, возможно, представляет собой самый действенный метод профилактики и лечения нефропатии.

Таким образом, мы считаем, что необходимы дальнейшие исследования в целях выявления факторов, улучшающих постоянную колонизацию, и влияние рецидивирования кальций оксалатных камней. Показанные нами данные ученых, свидетельствуют о том, что в будущем дальнейшее изучение микробиомы кишечника, таких как *Oxalobacter formigenes*, могут найти терапевтическое и профилактическое применение у пациентов с вторичной оксалатной нефропатией и оксалатным нефролитиазом.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

None of the authors has conflicts of interest.

### *Список литературы / References*

1. Багдасарова И.В., Стоева Т.В., Желтовская Н.И. Изучение клинико-лабораторных особенностей при дисметаболических нефропатиях у детей. Перинатология и педиатрия, 2009. 3 (39):71–73 с.
2. Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и патологические факторы развития нефропатий) / Лекция. М., 1996. 61 с.
3. Вема М.В. Взаимосвязь патологии мочевой системы и органов пищеварения у детей // Бюл. ВСНЦ СО РАМН, 2012. № 2 (84). С. 17–19.
4. Фадеева М.А., Лебедев В.П., Вербицкий В.И., Вельтищева И.И., Юшков С.А. Патология мочевой системы при синдроме нарушенного кишечного всасывания // Синдром нарушенного кишечного всасывания у детей. Сб. науч. тр. М., 1985. С. 51–55.
5. Coresh J., Balk E. et al. National Kidney Foundation practice guideline for chronic kidney disease evaluation? Classification and stratification // Ann. intern. med., 2003. Jul. 15. Vol. 139 (2). P. 137–147.
6. Verkoelen C.F., Romijn J.C. Oxalate transport and calcium oxalate renal stone disease [editorial] // Urol Res.. 1996. Vol. 24. № 4. P. 183–191.
7. Stauffer J. Q. Hyperoxaluria and calcium oxalate nephrolithiasis after jejunioleal bypass // Am. J. Clin. Nutr. 1977. Vol. 30. P. 64–71.
8. Dobbins J.W., Binder H.J. Effect of bile salts and fatty acids on the colonic absorption of oxalate // Gastroenterology, 1976. Vol. 70. P. 1096.
9. Eversmann J.J., Farmer R.G., Brown C.H. et al. Gastrointestinal manifestations of hyperparathyroidism // Arch. Internal Med., 1967. Vol. 119. P. 605.
10. Saunders D.R., Sillery J., McDonald G.B. Regional differences in oxalate absorption by rat intestine: evidence for excessive absorption by the colon in steatorrhea // Gut., 1975. Vol. 16. P. 543.
11. Stauffer J.Q. Hyperoxaluria and calcium oxalate nephrolithiasis after jejunioleal bypass // Am. J. Clin. Nutr., 1977. Vol. 30. P. 64–71.
12. Ribeiro R., Ferraz N., Tiselius R. Fat malabsorption induced by gastrointestinal lipase inhibitor leads to an increase in urinary oxalate excretion // Kidney International. Vol. 66 (2004). Pp. 676–682.
13. Massey L.K. Dietary influences on urinary oxalate and risk of kidney stones // Front Biosci., 2003. Vol. 8. P. s584-s594.
14. Dawson K.A., Allison M.J., Hartman P.A. Isolation and some characteristics of anaerobic oxalate-degrading bacteria from the rumen. Appl Environ Microbiol, 1980. 40: 833–839.
15. Allison M.J., Dawson K.A., Mayberry W.R. et al. Oxalobacter formigenes gen. nov., sp. nov.: oxalate-degrading anaerobes that inhabit the gastrointestinal tract. Arch Microbiol, 1985. 141: 1–7.
16. Sidhu H., Schmidt M.E., Cornelius J.G. et al. Direct correlation between hyperoxaluria/oxalate stone disease and the absence of the gastrointestinal tract-dwelling bacterium Oxalobacter formigenes: possible prevention by gut recolonization or enzyme replacement therapy. J Am Soc Nephrol, 1999. 10 (Suppl 14): S. 334–340.
17. Sidhu H.L., Enatska L., Ogden S., Williams W.N., Allison M.J., Peck A.B. Evaluating children in the Ukraine for colonization with the intestinal bacterium Oxalobacter formigenes, using a polymerase chain reaction-detection system. // Mol Diagn., 1997. Vol. 2. P. 89–97.
18. Lange J.N., Wood K.D., Wong H. et al. Sensitivity of human strains of Oxalobacter formigenes to commonly prescribed antibiotics. Urology, 2012. 79: 1286–1289.
19. Hatch M., Cornelius J., Allison M. et al. Oxalobacter sp. reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. Kidney Int., 2006. 69: 691–698.
20. Hoppe B., Dittlich K., Fehrenbach H., Plum G., Beck B.B. Reduction of plasma oxalate levels by oral application of Oxalobacter formigenes in patients with infantile oxalosis. // Am J Kidney Dis., 2011. Vol. 58. P. 453-455.
21. Hoppe B., von Unruh G., Laube N., Laube N., Hesse A., Sidhu H. Oxalate degrading bacteria: new treatment option for patients with primary and secondary hyperoxaluria? // Urol Res., 2005. Vol. 33. № 5. P. 372-375.

22. Kaufman D.W., Kelly J.P., Curhan G.C. et al. Oxalobacter formigenes may reduce the risk of calcium oxalate kidney stones. *J Am Soc Nephrol.*, 2008. 19: 1197–1203.
23. Siener R., Bangen U., Sidhu H. et al. The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int.*, 2013. 83: 1144–1149.
24. Knauf F., Ko N., Jiang Z. et al. Net intestinal transport of oxalate reflects passive absorption and SLC26A6-mediated secretion. *J Am Soc Nephrol.*, 2011. 22: 2247–2255.
25. Hoppe B., Beck B., Gatter N. et al. Oxalobacter formigenes: a potential tool for the treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.*, 2006. 70: 1305–1311.
26. Argenzio R.A., Liacos J.A., Allison M.J. Intestinal oxalate-degrading bacteria reduce oxalate absorption and toxicity in guinea pigs. *J Nutr.*, 1988. 118:787–792 [PubMed: 3373343].
27. Campieri C., Campieri M., Bertuzzi V. et al. Reduction of oxaluria after an oral course of lactic acid bacteria at high concentration. *Kidney Int.* 2001. 60:1097–1105 [PubMed: 11532105].
28. Lieske J.S., Tremaine W.J., Simone C., O'Connor S., Helen M., Xujian L., Bergstralh E.J., Goldfarb D.S. Diet, but not oral probiotics, effectively reduces urinary oxalate excretion and calcium oxalate supersaturation *Kidney Int.*, 2010. December. 78 (11): 1178–1185.
29. Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B., Rimm E.B., Stampfer M.J. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. // *N Engl J Med.*, 1993. Vol. 328. № 12. P. 833–838.
30. MJ A, KA D, WR M, JG F. Oxalobacter formigenes gen. nov., sp. nov.: oxalate-degrading anaerobes that inhabit the gastrointestinal tract. *Arch Microbiol.*, 1985. 141:1–7 [PubMed: 3994481]
31. Muller J.A., Ross R.P., Sybesma W.F., Fitzgerald G.F., Stanton C. Modification of the technical properties of *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 by supplementing the growth medium with unsaturated fatty acids. *Appl Environ Microbiol.*, 2011. 77:6889–6898 [PubMed: 21821758].
32. Knight J., Deora R., Assimos D.G. et al. The genetic composition of Oxalobacter formigenes and its relationship to colonization and calcium oxalate stone disease, *Urolithiasis* 41, 2013. 187.
33. Cornick N.A., Allison M.J. Anabolic Incorporation of Oxalate by Oxalobacter formigenes. *Appl Environ Microbiol.*, 1996. 62:3011–3013 [PubMed: 16535386].
34. Anantharam V., Allison M.J., Maloney P. C.: Oxalate:formate exchange. The basis for energy coupling in Oxalobacter, *J. Biol. Chem.* 264, 1989. 7244.
35. Kelly J.P., Curhan G.C., Cave D.R., Anderson T.E., Kaufman D.W. Factors related to colonization with Oxalobacter formigenes in U.S. adults. *J Endourol.*, 2011. 25:673–679 [PubMed: 21381959].
36. Kharlamb V., Schelker J., Francois F., Jiang J., Holmes R.P., Goldfarb D.S. Oral antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* leads to persistently reduced intestinal colonization rates with Oxalobacter formigenes. *J Endourol.*, 2011. 25:1781–1785 [PubMed: 22017284].
37. Mittal R.D., Kumar R., Bid H.K., Mittal B. Effect of antibiotics on Oxalobacter formigenes colonization of human gastrointestinal tract. *J Endourol.*, 2005. 19:102–106 [PubMed: 15735393].
38. Sidhu H., Hoppe B., Hesse A., Tenbrock K., Bromme S., Rietschel E., Peck A.B. Absence of Oxalobacter formigenes in cystic fibrosis patients: a risk factor for hyperoxaluria. *Lancet.*, 1998. 352:1026–1029 [PubMed: 9759746].
39. Mittal R.D., Kumar R., Bid H.K., Mittal B. Effect of antibiotics on Oxalobacter formigenes colonization of human gastrointestinal tract. *J Endourol.*, 2005. 19:102–106 [PubMed: 15735393].
40. Sidhu H., Schmidt M.E., Cornelius T. J.G., Thamiselvam S., Khan S.R., Hesse A., Peck A.B. Direct correlation between hyperoxaluria/oxalate stone disease and the absence of the gastrointestinal tract dwelling bacterium Oxalobacter formigenes: Possible prevention by gut recolonization or enzyme replacement therapy. *J Am Soc Nephrol.*, 1999. 10: S334–S340 [PubMed: 10541258].
41. Lange J.N., Wood K.D., Wong H., Otto R., Mufarrij P.W., Knight J., Akpınar H., Holmes R.P., Assimos D.G. Sensitivity of human strains of Oxalobacter formigenes to commonly prescribed antibiotics. *Urology*, 2012. 79:1286–1289 [PubMed: 22656407].
42. Kargar M., Afkari R., Ghorbani-Dalini S. Oxalate-degrading capacities of gastrointestinal lactic acid bacteria and urinary tract stone formation. *Zahedan J Res Med Sci (ZJRMS)*, 2013. 15 (10): 54-58.
43. Campieri C., Campieri M., Bertuzzi V. et al. Reduction of oxaluria after an oral course of lactic acid bacteria at high concentration. *Kidney Int.*, 2001. 60 (3): 1097-105.
44. Lieske J.C., Goldfarb D.S., De Simone C. and Regnier C. Use of a probiotic to decrease enteric hyperoxaluria. *Kidney Int.*, 2005. 68 (3): 1244-9.
45. Federici F., Vitali B., Gotti R. et al. Characterization and heterologous expression of the oxalyl coenzyme A decarboxylase gene from *Bifidobacterium lactis*. *Appl Environ Microbiol.*, 2004. 70 (9): 5066-73.
46. Anantharam V., Allison M.J., Maloney P.C. Oxalate:formate exchange. The basis for energy coupling in Oxalobacter. *J Biol Chem.*, 1989. 264:7244 [PubMed].