

Микробиом и мочекаменная болезнь: новые возможности профилактики

И.Н. Захарова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

И.М. Османов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>, osmanovim@zdrav.mos.ru

В.Д. Чурилова¹, <https://orcid.org/0009-0009-0335-0704>, vika.churilova.2020@yandex.ru

Г.Б. Бекмурзаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0168-2846>, gulfizat@inbox.ru

П.Д. Анисимова¹, <https://orcid.org/0009-0007-4550-1502>, amstaffanis@gmail.com

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Изучение мочекаменной болезни имеет многовековую историю. Лечение уrolитиаза эволюционировало от проведения тяжелых калечащих операций до современных малоинвазивных лечебных процедур. Эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости уrolитиазом во всем мире. Мочекаменная болезнь имеет эндемичный характер, что определяется влиянием разнообразных модифицируемых факторов, в т. ч. социально-экономических и климатических. Согласно статистическим данным, прирост заболеваемости уrolитиазом с 2005 по 2019 г. в Российской Федерации составил 35,45%, что диктует необходимость разработки эффективных профилактических мероприятий. Превентивные меры при мочекаменной болезни основаны главным образом на модификации факторов образа жизни и использования фармакотерапии. Современные данные подтверждают парадигму о том, что микробиом человека является полноценным органом, поскольку изменения его качественного и количественного состава в различных локусах могут оказывать существенное влияние на метаболизм и иммунитет. В исследованиях были установлены механизмы, посредством которых определенные компоненты микробиома мочи способны как ингибировать, так и стимулировать литогенез. Исследования показали, что в микробиоме мочевыводящих путей здоровых людей преобладают комменсальные бактерии, такие как *Lactobacillus* и *Streptococcus*, которые поддерживают гомеостаз микросреды. У пациентов с мочекаменной болезнью наблюдается значительное снижение разнообразия кишечного и мочевого микробиома, а также изменение численности отдельных таксонов. Изучение микробиома мочи и кишечника является плацдармом для разработки новых подходов к профилактике мочекаменной болезни. В данной статье представлены данные о взаимосвязи микробиома мочи и мочекаменной болезни и рассмотрены перспективы в развитии нового подхода к ее лечению и профилактике.

Ключевые слова: дети, мочекаменная болезнь, уrolитиаз, микробиом, уробиом, литогенез, профилактика

Для цитирования: Захарова ИН, Османов ИМ, Чурилова ВД, Бекмурзаева ГБ, Анисимова ПД. Микробиом и мочекаменная болезнь: новые возможности профилактики. *Медицинский совет.* 2025;19(19):201–211. <https://doi.org/10.21518/ms2025-392>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Microbiome and urolithiasis: New possibilities for prevention

Irina N. Zakharova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Ismail M. Osmanov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>, osmanovim@zdrav.mos.ru

Viktoriya D. Churilova¹, <https://orcid.org/0009-0009-0335-0704>, vika.churilova.2020@yandex.ru

Gulfizat B. Bekmurzaeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0168-2846>, gulfizat@inbox.ru

Polina D. Anisimova¹, <https://orcid.org/0009-0007-4550-1502>, amstaffanis@gmail.com

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Bashlyeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

The history of the scientific study of urolithiasis goes back many centuries. The treatment of urolithiasis has evolved from severe mutilating surgeries to modern minimally invasive procedures. Epidemiological data show that the global incidence rate of urolithiasis keeps steadily growing. Urolithiasis is endemic, which is determined by the influence of various modifiable factors, including socioeconomic and climatic factors. Statistics indicate that the incidence of urolithiasis in the Russian Federation has increased by 35.45% from 2005 to 2019, which necessitates the development of effective preventive measures. Preventive measures for urolithiasis are primarily based on lifestyle modification and pharmacotherapy. Current evidence supports the paradigm that the human microbiome constitutes a full-fledged organ, as changes in its qualitative and quantitative composition in different loci can have a significant impact on metabolism and immunity. Modern scientific research has established the mechanisms through which certain components of the urinary microbiome can both inhibit and stimulate

lithogenesis. Studies have shown that the urinary tract microbiome of healthy people is dominated by commensal bacteria, such as *Lactobacillus* and *Streptococcus*, which maintain microenvironmental homeostasis. Patients with urolithiasis have a significantly reduced diversity of the intestinal and urinary microbiomes, as well as changes in single taxa community levels. Studying the urinary and intestinal microbiome establishes a bridgehead for the development of new approaches to urolithiasis prevention. This article presents data on the relationship between the urinary microbiome and urolithiasis, and describes prospects for developing a new approach to its treatment and prevention.

Keywords: children, urinary stone disease, urolithiasis, microbiome, urobiome, lithogenesis, prevention

For citation: Zakharova IN, Osmanov IM, Churilova VD, Bekmurzaeva GB, Anisimova PD. Microbiome and urolithiasis: New possibilities for prevention. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(19):201–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-392>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

История изучения мочекаменной болезни восходит к заре цивилизации (рис. 1). Археологические и палеонтологические находки являются тому доказательством. Например, профессор Э. Смит в 1901 г. нашел камень мочевого пузыря при исследовании египетских мумий, найденных на месте доисторического захоронения Эль-Амра. Данная археологическая находка была датирована 4800 г. до н. э. [1]. Среди тысяч обследованных мумий сообщалось лишь о 4 случаях уролитиаза, следовательно, можно предположить, что мочекаменная болезнь в Древнем Египте имела меньшую распространенность по сравнению с современностью.

Первые литературные упоминания об уролитиазе были обнаружены в медицинских текстах Месопотамии, датированных между 3200 и 1200 гг. до н. э. Клинописные таблички, являясь визитной карточкой Месопотамии, содержат описание методов растворения камней почек и мочевого пузыря. Предполагалось, что селитра и скипидарное масло увеличивают выработку мочи, а измельченная яичная скорлупа из страусиных яиц с высоким содержанием карбоната кальция принималась внутрь для связывания литогенных веществ [2]. В древнейшей рукописи, являющейся основным источником знаний о традиционной египетской медицине, – папирусе Эберса

(1550 г. до н. э.) содержится описание схем лечения заболеваний мочевыводящих путей, включая уролитиаз [3].

Тексты традиционной аюрведической медицины (āyurveda) содержат подробное описание мочекаменной болезни. Известный индийский хирург Сушрута (VIII в. до н. э.), являясь автором древнейшего трактата «Сушрута Самхита», посвященного оперативному лечению, описал методы удаления камней через уретру с использованием шины, а также литотомию промежности. Сушрута ввел термин «Steinschnitt» для обозначения хирургической процедуры дробления камней мочевого пузыря. Данные способы лечения уролитиаза были ассоциированы с высоким уровнем летальности, в связи с чем их проведение было возможно после разрешения правителя [4].

Древнегреческий целитель Гиппократ (460–370 до н. э.) внес ценный вклад в развитие уроскопической диагностики и теории камнеобразования. «Отец медицины» на основании внешнего вида мочи судил о патологии мочевыводящих путей. Гиппократ справедливо полагал, что свойства воды, употребляемой человеком, могут способствовать формированию камней. Он высказал свои предупреждения и опасения по поводу рисков, связанных с проведением литотомии, в своей клятве: «Я не буду использовать нож, даже на страдальцах от камня, но предоставляю это делать практикующим врачам» [5]. Яркий представитель древнеримской медицины Авл Корнелий Цельс (ок. 25–50 гг. н. э.)

● **Рисунок 1.** Исторические вехи изучения мочекаменной болезни

● **Figure 1.** Historic milestones in the research of urolithiasis



описал типичную симптоматику почечной колики, а также разработал методику промежностной литотомии, что стало прорывом в урологии. Данная техника практиковалась с незначительными изменениями до конца XVIII в. Представляют интерес рекомендации Цельса, согласно которым перед проведением оперативного лечения нужны были длительные прогулки, соблюдение определенной диеты с последующим голоданием перед литотомией, которая проводилась в теплой комнате. Цельс сообщал об осложнениях хирургического лечения в виде уросепсиса, послеоперационных кровотечениях, свищах [1, 5].

В древней медицине методы удаления камней подробно описывались учеными, такими как Разес (865–925 гг. н. э.) и Авиценна (980–1037 гг. н. э.). Один из основоположников хирургии Абулкасис (936–1013 гг. н. э.) совершенствовал технику литотомии Цельса, что позволило снизить риски послеоперационных осложнений. Аз-Захрави изложил методику цистолитотомии промежности в «Китаб ат-Тасриф», который представляет собой энциклопедию о медицине и хирургии, состоящую из 30 томов. Абулкасис изобрел специальный инструмент для исследования мочеиспускательного канала и стал первым врачом, который раздробил камни в мочеиспускательном канале с помощью аппарата, являющего прототипом современного литотриптора [6].

Эпоха Возрождения ознаменовалась активным развитием интеллектуального творчества, произошли значительные изменения в хирургической практике. Например, Фарнсиско де Романис (1520 г.) усовершенствовал технику литотомии, описав способ определения локализации шейки мочевого пузыря, также он использовал ретракторы в своей практике. В 1561 г. Пьер Франко впервые осуществил надлобковую литотомию [7]. Жак де Болье (1651–1714 гг.) предложил «латеральную литотомию», в дальнейшем был описан и внебрюшинный доступ [6].

В конце XVIII в. благодаря междисциплинарному подходу и внедрению фундаментальной науки в медицину появилась возможность определять состав мочевых камней. Мочевая кислота рассматривалась в качестве одного из основных компонентов камней. Позже были выявлены и другие факторы, способствующие развитию уролитиаза, в т. ч. была установлена роль кальция, оксалата, а также ксантина и цистина, что расширило понимание механизмов формирования мочевых камней [8].

Продолжали совершенствоваться и хирургические инструменты, используемые при удалении камней. Французский хирург, уролог Жан Сивиаля (1792–1867 гг.) использовал специальный инструмент, который позволял осуществлять фрагментацию камней с последующим захватом. Данное изобретение стало значимым открытием в эндоурологии. В 1874 г. Бигелу при проведении литотрипсии применил анестезию, а также использовал более жесткий инструмент, который позволял раздробить и удалить камень мочевого пузыря. Внедрение методики, носившей название «литолопаксия» («litholopaxy»), привело к снижению послеоперационной смертности с 25 до 2,4% [9]. В дальнейшем предпринимались попытки применения альтернативных хирургических процедур для удаления камней почек. Так, первую нефролитотомию провел

Ле Дентю в 1881 г. [1], Кюммель и Барденхойер впервые выполнили частичную нефрэктомию при мочекаменной болезни в 1889 г. [10].

Интерес к мочекаменной болезни был обусловлен историческими фактами о том, что известные люди страдали данным заболеванием. Согласно общеизвестным данным, король Бельгии Леопольд I, Всероссийский император Петр Великий, король Франции Людовик XIV, американский дипломат Бенджамин Франклин, английский философ Фрэнсис Бэкон, ученый Исаак Ньютон, врачи Уильям Гарвей и Герман Бургаве имели данный недуг [7]. Активное изучение мочекаменной болезни в Российской империи началось с конца XVII столетия и связано с биографией первого Всероссийского императора Петра I Алексеевича (1672–1725 гг.). Исторические документы содержат информацию о том, что правитель страдал «каменной болезнью» [11]. Будучи великим реформатором, имеющим неподдельный интерес к медицине, Петр Великий применял различные лечебные методы. Собственный недуг царя стал причиной создания первых водолечебных курортов, таких как Марциальные Воды [12]. Итак, на протяжении многих веков проблема лечения мочекаменной болезни оставалась актуальной для ученых и врачей по всему миру. Были внедрены разнообразные методы удаления камней, совершенствовались техники проведения операций. Благодаря углублению медицинских знаний о причинах и факторах риска развития мочекаменной болезни стала возможной реализация провозглашенного Гиппократом профилактического принципа медицины.

Однако, несмотря на совершенствование подходов в лечении мочекаменной болезни, распространенность данной патологии во всем мире имеет четкую тенденцию к росту [13]. Заболевание носит эндемичный характер. Согласно статистическим данным, прирост заболеваемости уролитиазом в Российской Федерации с 2005 по 2019 г. составил 35,45%. С 2005 по 2019 г. количество новых случаев мочекаменной болезни увеличилось на 14,0% [14]. Распространенность у детей составляет около 5–10% (по данным разных источников в зависимости от региона) [15–17]. Заболеваемость среди подростков составляет 50–100 на 100 000 [18]. У 80% пациентов с мочекаменной болезнью конкременты состоят из оксалата или фосфата кальция [19]. Гиперкальциурия является основным фактором риска развития кальциевого уролитиаза [20].

Учитывая широкую распространенность, высокий риск рецидива и значимые затраты здравоохранения, имеется необходимость поиска новых стратегий лечения и профилактики мочекаменной болезни.

СИНДРОМ ПОВЫШЕННОЙ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ И МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Согласно современным представлениям уролитиаз – понятие, объединяющее большую группу неоднородных по этиологии и патогенезу синдромов и болезней, одним из клинко-морфологических проявлений которого является образование конкрементов в органах мочевыделительной системы. Мочекаменная болезнь считается

полиэтиологичным заболеванием, связанным со сложными физико-химическими процессами, происходящими как в целом в организме, так и на уровне мочевыводящей системы, врожденного или приобретенного характера [21].

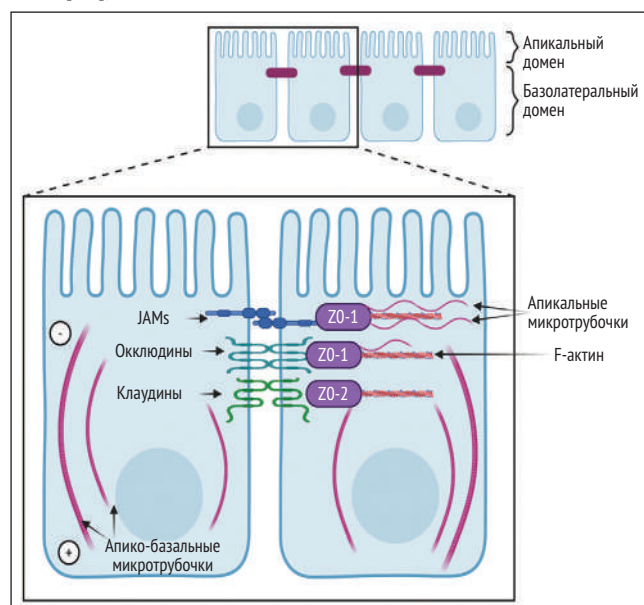
В соответствии с мультидисциплинарным национальным консенсусом синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) рассматривается в качестве одного из базовых механизмов развития патологии человека [22]. СПЭП играет ключевую роль в развитии заболеваний мочевыводящих путей и почек. Особенности нарушений межклеточных взаимодействий при заболеваниях почек связаны с рядом морфофункциональных характеристик данного органа: характер эндотелиально-эпителиальных взаимодействий в почках, особенности функционирования комплекса плотных контактов (ТЖ) при заболеваниях почек и клиническое значение формирования оси «почка – кишка» при заболеваниях почек. Ученые сходятся во мнении, что сопряжение эндотелиальной дисфункции и СПЭП определяет основу межклеточных взаимодействий в почках.

Комплекс плотных контактов (ТЖ) представляет собой совокупность мембранных белков, которые принадлежат нескольким семействам. Среди них выделяют клаудины, окклюдин, класс интегральных мембранных белков, соединительные молекулы адгезии (JAM-A, JAM-B, JAM-C), а также *marvelD3*, трицеллюлин и некоторые другие [23]. Комплекс ТЖ локализуется в апикальной зоне и соединяет эпителиальные клетки, обеспечивая механический и электрохимический барьер, препятствующий проникновению между клетками бактерий, токсинов и других веществ (рис. 2).

Эпителий почечных канальцев может быть поврежден за счет провоспалительных цитокинов, окислительного стресса, чужеродных веществ, таких как кристаллы конкрементов [24–26]. Разрушение ТЖ, в свою очередь,

● **Рисунок 2.** Комплекс ТЖ в эпителии почечных канальцев (адапт. из [23])

● **Figure 2.** TJ complex in renal tubular epithelium (adapted from [23])



является вариантом клеточного повреждения, приводящего к образованию камней. Исследование, проведенное в 2010 г., показало, что уровни окклюдина и ZO-1 (*zonulaoccludens*) в клетках почек собак Мадина – Дарби (MDCK) снижаются при обработке данной культуры моногидратом оксалата кальция (МОК). Метод иммунофлуоресценции также выявил перераспределение, диссоциацию белков ТЖ и уменьшение трансэпителиального сопротивления. С помощью субклеточного фракционирования и вестерн-блоттинга были получены данные, свидетельствующие о транслокации Na^+/K^+ -АТФазы- $\alpha 1$ из базолатеральной в апикальную мембрану в клетках, обработанных МОК, что указывает на нарушение барьерной функции ТЖ [27]. Другое исследование установило сигнальные пути, вовлеченные в МОК-опосредованное нарушение ТЖ (p38 MAPK и ROS/Akt/p38 MAPK) [28].

Важной структурой, обеспечивающей поддержание структурной целостности эпителиальной ткани, является полимеризованная форма актина (F-актин), который представляет внутриклеточную часть зоны адгезии. F-актин – необходимый компонент цитоскелета, который поддерживает форму и полярность клетки. Иммунофлуоресцентное исследование культуры клеток MDCK продемонстрировало, что при добавлении кристаллов МОК происходит разрушение плотных контактов посредством реорганизации F-актина [29].

Одними из основных компонентов цитоскелета являются микротрубочки (МТ), включающие субъединицы α -тубулина и β -тубулина, которые образуют гетеродимерную структуру [30]. МТ играют важную роль в регуляции морфологии клеток, служат местом внутриклеточного транспорта и участвуют в позиционировании органелл. В эпителиальных клетках один конец ТЖ прикреплен к F-актиновому филаменту цитоскелета, а другой конец взаимодействует с пучком МТ. В исследовании, проведенном S. Hadjilov, было показано: обработка клеток MDCK кристаллами МОК приводит к перемещению α -тубулина из апикальных мембран в цитоплазму, а также к снижению трансэпителиального сопротивления. Вследствие данных изменений происходит разрушение ZO-1 на границах клеток и нарушению барьерной функции эпителия [31].

Клаудины являются интегральными мембранными белками ТЖ, существует 24 изоформы клаудинов [32]. В почках клаудины экспрессируются по нефрон-специфическому паттерну и являются основными детерминантами параклеточной проницаемости ТЖ в различных сегментах нефронов [22]. Ключевую роль в нарушениях комплекса ТЖ при заболеваниях почек играет клаудиновое звено. Экспрессия клаудинов является генетически детерминированным признаком (*таблица*). Исследование ассоциаций по всему геному показало, что генетические полиморфизмы CLDN14 связаны с повышенным риском нефролитиаза и аутосомно-рецессивной формой сенсоневральной глухоты [33]. Были выявлены однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) CLDN14, которые достоверно связаны с мочекаменной болезнью: генотип CT rs219779 и генотип AG rs219780, а также был картирован новый гаплотип TA гена CLDN14, коррелирующий с повышенным риском нефролитиаза и, вероятно, участвующий в патогенезе данного заболевания [34]. Установлено, что дефекты

- **Таблица.** Клаудинопатии, связанные с нарушением обмена кальция в почках (адапт. из [38])
- **Table.** Claudinopathies associated with impaired calcium metabolism in the kidneys (adapted from [38])

Ген, содержащий мутацию	OMIM	Тип наследования	Белок, функция которого нарушена	Отдел нефрона, в котором экспрессируется белок с нарушенной функцией	Заболевания
CLDN2	301 060	Х-сцепленное рецессивное	Клаудин-2	Проксимальный извитой каналец, нисходящая часть петли Генле	Гиперкальциурия, нефролитиаз, азооспермия
CLDN10	617 671	Аутосомно-рецессивное	Клаудин-10b	Восходящая толстая часть петли Генле	HELIX-синдром
CLDN14	614 035	Аутосомно-рецессивное	Клаудин-14	Восходящая толстая часть петли Генле	Нефрокальциноз, остеопороз, глухота
CLDN16	248 250	Аутосомно-рецессивное	Клаудин-16	Восходящая толстая часть петли Генле	Семейная гипомagneмия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом
CLDN19	248 190	Аутосомно-рецессивное	Клаудин-19	Восходящая толстая часть петли Генле	Семейная гипомagneмия с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и нарушениями зрения

гена CLDN16 и CLDN19 приводят к семейной гипомagneмии, которая характеризуется гиперкальциурией и развитием нефрокальциноза [35].

Дефект белка клаудина-2, который экспрессируется эпителиальными клетками проксимального извитого канальца и регулирует параклеточный транспорт кальция, приводит к гиперкальциурии. Проведена детекция 9 SNPs в CLDN2, связанных с повышенным риском развития мочекаменной болезни [36]. Ген CLDN10 кодирует две изоформы – клаудин-10a и клаудин-10b, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга. Нарушения экспрессии CLDN10b вызывают синдром HELIX (синдром Барттера), характеризующийся гиперкальциемией, гипокальциурией, снижением функции потовых, слюнных, слезных желез, ихтиозом. В исследовании было показано, что гомозиготная миссенс-мутация (N48K) гена клаудина-10b приводит к гипермагнемии [37].

Таким образом, имеются убедительные доказательства того, что кристаллы МОК, являющегося основным веществом конкрементов, оказывают влияние на экспрессию и функцию белков TJ, осуществляют реорганизацию F-актина и релокализацию α -тубулина, что приводит к снижению барьерной функции почечного эпителия. Также, учитывая наличие генетических полиморфизмов, влияющих на экспрессию клаудинов, очевиден вклад СПЭП в формирование мочекаменной болезни. В качестве фактора, обеспечивающего целостность эпителиального барьера, рассматривается микробиом.

ОСЬ «КИШКА – ПОЧКИ»

Современные данные подтверждают парадигму о том, что микробиом человека является полноценным сложнорегулированным органом, состоящим из бактерий, вирусов, архей, простейших и грибов. Около 100 трл бактерий обитают в кишечнике человека, образуя микробиоту кишечника, основными представителями которой являются микроорганизмы, принадлежащие следующим типам: *Firmicutes*,

Bacteroides, *Ruminococcus* и *Bifidobacterium* [39, 40]. Микробиота кишечника играет важную роль в поддержании гомеостаза организма, оказывая существенное влияние на метаболические и иммунные процессы.

Появляются новые данные, свидетельствующие о влиянии микробиоты кишечника на функциональное состояние различных органов и систем через двунаправленные функциональные оси. Анатомо-функциональная связь кишечника и почек, именуемая «ось кишечник – почки», объясняет тот факт, что хронические заболевания почек ведут к глубоким изменениям микробной флоры кишечника и нарушению кишечного барьера. В свою очередь, бактериальная транслокация и дисбиоз кишечника способствуют прогрессированию патологии почек, замыкая петлю обратной связи [41]. Среди механизмов, опосредующих данное взаимодействие, описаны следующие: системное воспаление и иммунная активация, эндотоксемия и окислительный стресс, ферментация пищевых углеводов с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), образование конечных продуктов гликирования и кетоновых тел [42].

В настоящее время проводятся исследования, целью которых является установление влияния кишечного микробиома на всасывание и секрецию растворенных веществ, связанных с образованием камней в почках. Исследование J.M. Stern выявило особенности таксономического состава микробиома кишечника у пациентов с мочекаменной болезнью. Было показано, что микроорганизмы рода *Bacteroides* были наиболее многочисленными у пациентов, страдающих уролитиазом, в то время как в группе здоровых людей преобладали бактерии рода *Prevotella*. Также по результатам исследования установлено обратная корреляция рода *Eubacterium* с уровнем оксалата, а *Escherichia* – с уровнем цитратов [43].

Одним из метаболических факторов риска развития мочекаменной болезни является гипероксалурия, которая часто сочетается с гиперкальциурией [44]. В исследованиях, посвященных взаимосвязи микробиоты кишечника и мочекаменной болезни, ведущая роль принадлежит

микроорганизму *Oxalobacterformigenes* (*O. formigenes*). Впервые штамм микроорганизма был выделен культуральным методом из рубца овцы в 1980 г. К. Dawson и M. Allison, в 1985 г. *O. formigenes* был обнаружен в человеческих фекалиях [45, 46]. *O. formigenes* – это грамотрицательный, облигатный анаэроб, представитель нормальной бактериальной флоры толстой кишки человека и других видов млекопитающих. Уникальность данного микроорганизма заключается в том, что *O. formigenes* использует оксалат как в качестве источника углерода, так и для образования АТФ [47]. Присутствие *O. formigenes* в кишечнике обеспечивает разрушение экзогенного оксалата, снижение его кишечной абсорбции, предотвращая гипероксалурию. Таким образом, осуществляется симбиотическое взаимодействие *O. formigenes* с организмом человека. Для реализации данных эффектов необходимо соблюдение условия – сниженное содержание кальция в диете.

O. formigenes имеет два основных фермента – оксалил-КоА-декарбоксилазу и формил-КоА-трансферазу, которые осуществляют химические превращения оксалата в просвете толстой кишки [48]. Метаболизм экзогенного оксалата начинается с его поглощения оксалат-редуцирующей бактерией в обмен на формиат. Данный процесс происходит с участием мембранного оксалатного транспортера (OxIT) (рис. 3). Формил-КоА-трансфераза активирует оксалат, присоединяя молекулу кофермента А с образованием оксалил-КоА. Затем оксалил-КоА под действием фермента оксалил-КоА-декарбоксилазы превращается в CO₂ и формиат. В свою очередь, формиат используется транспортером OxIT для поглощения большего количества оксалата [49]. В результате возникает входящий градиент для протонов, что стимулирует выработку АТФ.

Согласно многочисленным исследованиям у большинства населения отмечается колонизация кишечника *O. formigenes*. Например, в США данный показатель составляет 38–62%, в Индии распространенность была зарегистрирована на уровне около 60%, в Кореи – 77% [50, 51]. Также было показано, что снижение колонизации *O. formigenes* ассоциировано с рядом патологических состояний, включая воспалительные заболевания кишечника, мочекаменную болезнь, ожирение, муковисцидоз [47].

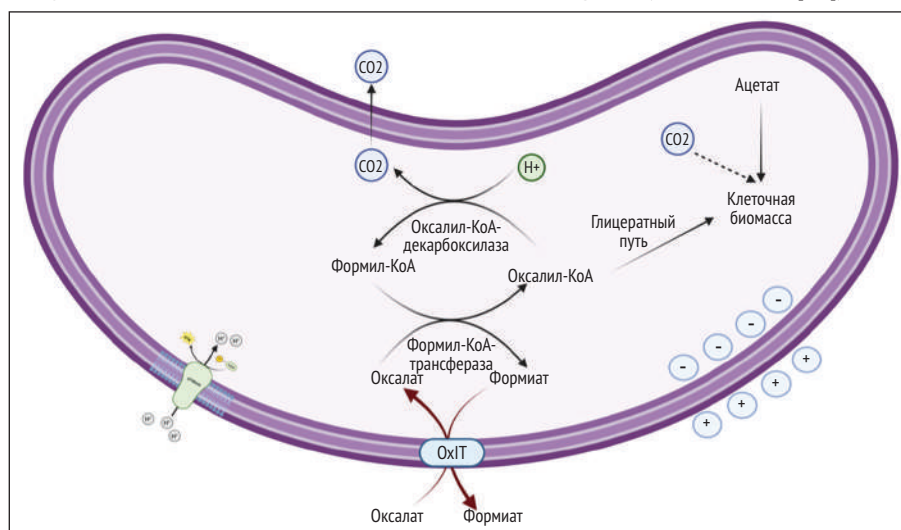
Протективное действие *O. formigenes* в отношении риска мочекаменной болезни было продемонстрировано в ряде исследований. Впервые обратная связь между колонизацией *O. formigenes* и риском уrolитиаза была установлена в 1995 г. J. Han [52]. Примером также является исследование J. Kelly, в ходе которого была установлена обратная связь между колонизацией *O. formigenes* и развитием кальций-оксалатной формы мочекаменной болезни. Согласно результатам у пациентов с колонизацией *O. formigenes* риск образования

камней снижался на 70% [53]. Другое исследование показало, что у пациентов, колонизированных *O. formigenes*, уровень 24-часовой экскреции оксалатов в моче и концентрация оксалата в плазме значительно ниже по сравнению с пациентами, у которых отсутствует колонизация, при условии стандартизированной диеты [54]. Также было установлено, что наличие оксалат-редуцирующей бактерии находится в обратной пропорциональной зависимости от количества эпизодов образования камней.

Однако, несмотря на обилие исследований, доказывающих вклад колонизации *O. formigenes* в развитии мочекаменной болезни, были получены противоречивые клинические результаты. Так, эксперименты с применением *O. formigenes* или других пробиотических штаммов, обладающих оксалат-редуцирующими свойствами, не всегда приводили к значимому снижению экскреции оксалата с мочой [55]. Рандомизированное многоцентровое исследование, изучающее эффективность и безопасность *O. formigenes* при первичной гипероксалурии, не выявило явного лечебного эффекта *O. formigenes* (Oxabact) в снижении экскреции оксалатов с мочой, что может быть связано с нарушением метаболизма оксалатов у пациентов или адаптацией штамма [56]. Вероятно, пробиотики на основе *O. formigenes* при изолированном приеме не способны перманентно колонизировать кишечный микробиом и реализовать свой оксалат-разрушающий потенциал.

Благодаря современным методам детекции микробиома появилась возможность комплексно оценивать таксономический состав и проводить полное профилирование микробиоты кишечника. В рамках концепции о микробиоте как о сложной и взаимосвязанной сети *O. formigenes* следует рассматривать в качестве одного из важных компонентов этой высокоорганизованной экосистемы. В исследованиях было показано, что фекальный микробиом у лиц, страдающих уrolитиазом, характеризуется сниженным биоразнообразием [57, 58]. Изучая особенности таксономического состава микробиоты кишечника у взрослых пациентов и детей с мочекаменной

● **Рисунок 3.** Схема метаболизма оксалатов *O. formigenes* (адапт. из [49])
● **Figure 3.** Schematic of oxalate metabolism by *O. formigenes* (adapted from [49])



болезнью, ученые выявили избирательное истощение *Faecalibacterium prausnitzii*, одного из ведущих производителей КЦЖК, а также снижение уровня *Prevotella*, *Dialister*, *Dorea* и *Enterobacter* [55, 59, 60]. В исследовании под руководством А. Miller была идентифицирована сеть бактериальных таксонов, сопутствующих *O. formigenes*. Ученые установили, что микробиота кишечника здоровых пациентов характеризуется увеличением не только *O. formigenes*, но и *Ruminococcus*, *Oscillospira*, что позволяет предположить их активную роль в метаболизме оксалатов [61].

По результатам исследования, проведенного в 2023 г., была установлена причинно-следственная связь между микробиотой кишечника и уролитиазом с использованием менделевской рандомизации. К снижающим риск камнеобразования отнесены следующие идентифицированные таксономические группы: род *Barnesiella*, род *Clostridium sensu stricto 1*, род *Flavonifractor*, род *Hungatella*, род *Oscillospira*, семейство *Clostridiaceae 1*, класс *Deltaproteobacteria* – и порядок NB1n. Род *Eubacterium xylanophilum* оказывал противоположный эффект [62].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) эффективна для восстановления микробного пейзажа желудочно-кишечного тракта при различных состояниях. Основываясь на данном положении, группой ученых под руководством Y. Wang был проведен эксперимент на самцах морских свинок и самцах лабораторных крыс, заключающийся в трансплантации сообществ, обладающих оксалат-расщепляющей функцией. Было показано: микробная сеть, включающая *Muribaculaceae*, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, способна снижать экскрецию оксалатов с мочой и отложение кристаллов оксалатов кальция в почках за счет усиления деградации оксалатов в кишечнике [63]. По результатам исследования, опубликованного в 2024 г., обилие *Eubacterium siraeum* значительно выше у детей с гиперкальциурией [64]. В недавнем исследовании под руководством Y. Jia изучался дисбиоз кишечной и мочевой микробиоты у больных мочекаменной болезнью. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: здоровые лица (контроль), пациенты с мочекаменной болезнью и пациенты после операции. Среди трех групп были выявлены таксоны с разной репрезентативностью: *Enterobacteriaceae* и *Bacteroides* более многочисленны у пациентов с мочекаменной болезнью, напротив, обилие *Lactobacillus*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Faecalibacterium* и *Prevotella* связано со снижением риска уролитиаза [65].

Таким образом, подходы, направленные на уменьшение всасывания оксалатов в кишечнике, должны учитывать сложность микробиома как системы с многочисленными взаимодействиями.

МИКРОБИОТА МОЧИ И МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Исследования, использующие молекулярные методы, опровергли устоявшуюся догму о стерильности мочи у здоровых людей. Нормальная флора уретры и мочевого пузыря представлена *Lactobacillus*, *Streptococcus*. *Lactobacillus* является одним из доминирующих родов, колонизирующих нижние мочевыводящие пути здоровых женщин [66].

В составе микробиома мочи мужчин лактобактерии также представлены, но с меньшей численностью [67]. *Streptococcus* является распространенной группой комменсальных бактерий, на долю которой приходится около 11,9%. Представители рода *Streptococcus* поддерживают гомеостаз флоры и могут конкурентно подавлять колонизацию патогенов. *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Actinomyces* и другие микроорганизмы также являются частью микробиома здоровой мочевой системы [68].

Лактобактерии снижают pH мочи, секретируя молочную кислоту, что препятствует росту патогенов. Установлено, что *Lactobacillus* продуцируют соединения, обладающие способностью подавлять размножение микроорганизмов: бактериоцины и перекись водорода [69]. Благодаря стимуляции синтеза муцина и антимикробных пептидов уроэпителиальными клетками симбиотические бактерии обеспечивают барьерную функцию слизистой оболочки. *Lactobacillus* также поддерживает баланс микробиоты кишечника посредством различных механизмов, таких как иммунная регуляция, а снижение ее численности может увеличить риск образования конкрементов. Так, на 10-й конференции «Пробиотики, пребиотики и новые продукты питания для здоровья человека и его микробиоты» состоялось междисциплинарное обсуждение результатов исследования «Эффективность нутрицевтика Lactoflorene® ЦИСТ, в состав которого входят *Lactobacillus paracasei* LC 11, экстракт клюквы CranPure™ и D-манноза, направленного на предотвращение рецидивов инфекций мочевыводящих путей». Исследование проводило под руководством профессора F. Vicaritto из Миланского клинического института.

Выводы исследования послужили прекрасной отправной точкой для дискуссии о роли микробиоты у женщин с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей и возможным применением пробиотиков для решения этой проблемы, в частности на основе результатов, которые продемонстрировал пробиотический комплекс Lactoflorene® ЦИСТ [70].

Мультиштаммовые пробиотики (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *O. formigenes*) продемонстрировали эффективность в процессе разрушения кишечного оксалата и регуляции микробиоты у пациентов с мочекаменной болезнью [71].

Также известно, что дисбиоз мочи связан с рядом урологических заболеваний. Микробиом регулирует образование камней посредством таких механизмов, как метаболиты (например, КЦЖК, желчные кислоты), изменения физико-химических свойств мочи (повышение pH) и дисбаланс воспалительной и иммунной микросреды. Изучена роль бактерий, продуцирующих уреазу, в формировании микробиома мочи. К уреазопродуцирующим бактериям относятся *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* и *Morganella morganii*. Перечисленные микроорганизмы расщепляют мочевины, что стимулирует синтез аммиака и углекислого газа. Данные процессы могут привести к ощелачиванию мочи, повреждению почечных канальцев и последующему образованию фосфатных солей [69].

Проводилось исследование, направленное на изучение литогенного потенциала грамотрицательных и грамположительных бактерий в отношении камней оксалата кальция. В ходе работы было установлено, что жизнеспособные *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* и *S. pneumoniae* оказывали значительное стимулирующее действие на рост и агрегацию кристаллов оксалата кальция [72].

В 2015 г. проведено исследование, целью которого было определить, влияет ли присутствие уропатогенной кишечной палочки на отложение кальция в мочевыводящих путях мышей. Результаты продемонстрировали увеличение риска отложения кальция в 2,7 раза после заражения *E. coli* [73]. Агрегация кристаллических и органических веществ в моче у пациентов с мочекаменной болезнью может быть обусловлена адгезивными свойствами бактерий, а также их способностью к образованию биопленок [74]. Кроме того, *E. coli* способствует образованию камней оксалата кальция, усиливая регулируемое РРК1/флагеллин окислительное повреждение и воспаление [75]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что микробиом может быть вовлечен в развитие камней в почках через ось «кишечник – почки» или локальную колонизацию.

Так, объектом исследования F. Murina в 2021 г. стала женщины в возрасте от 18 до 50 лет с острой формой инфекций мочевыводящих путей и историей рецидивов несложных ИМП. Критериями включения были истории четырех эпизодов цистита за последний год или двух эпизодов ИМП за последние 6 мес. Все пациенты предварительно в течение двух дней проходили первичную терапию фосфомицином, после чего были разделены на три группы в течение 90 дней: 1-я группа – принимала Lactoflorene® ЦИСТ ежедневно в течение 10 дней каждый месяц в течение 3 мес. подряд; 2-я – принимала Lactoflorene® ЦИСТ ежедневно в течение 90 дней подряд; 3-я – контроль (без терапии). Результаты исследования оказались весьма многообещающими: коэффициент рецидива был значительно ниже в группах, принимающих Lactoflorene® ЦИСТ, по сравнению с контрольной группой (52,9% против 16,0% в группе 1 и 15,5% в группе 2; $p < 0,01$). Аналогично более высокая доля пациентов в группе 1 (65,8%) и группе 2 (68,7%) оставалась без ИМП во время исследования по сравнению с контрольной группой (период наблюдения 150 дней). О каких-либо неблагоприятных явлениях у пациентов, принимающих нутрицевтик, не сообщалось [70].

Исследование J. Xie, в ходе которого проводился анализ микробиома мочи, показало наличие выраженного нарушения уробиома у пациентов мужского пола с мочекаменной болезнью. Пациенты были распределены на три группы: 1-я – контрольная, 2-я – пациенты с мочекаменной болезнью, проба мочи которых была взята из мочевого пузыря, 3-я – пациенты с мочекаменной болезнью с забором мочи из почечной лоханки. Согласно полученным результатам уробиом пациентов с мочекаменной болезнью характеризовался сниженным относительным содержанием *Faecalibacterium* и *Lactobacillus*. Были выделены таксоны, которые в наибольшей степени

отличали три группы пациентов: *Prevotella* – 1-й группе, *Acinetobacter* – во 2-й группе и *Anoxybacillus* – в 3-й группе. Выявлено значительное снижение видового разнообразия, обогащение провоспалительными бактериями и недостаточное представительство противовоспалительных таксонов в микробиоте мочи пациентов с уролитиазом [76].

Сравнительное клиническое исследование, проведенное A. Zampini, представило доказательства того, что микробиом мочевыводящих путей вносит больший вклад в возникновение уролитиаза по сравнению с микробиотой кишечника [77]. В ходе исследования статистический анализ выявил более значимые различия в таксономическом составе микробиоты мочевыводящих путей по сравнению с микробиотой кишечника. Также было показано, что уробиом более подвержен влиянию таких факторов, как применение антибиотиков, семейный анамнез и пол. В исследовании выявлены ключевые таксоны, которые лучше всего характеризуют различия между группами. Например, выделение представителей семейства *Lachnospiraceae* в составе микробиоты кишечника и *Enterobacteriaceae* в моче пациентов с уролитиазом указывает на возможное участие данных таксонов в патогенезе мочекаменной болезни. Отличием уробиома здоровых людей было преобладание *Lactobacilli*, что согласуется с результатами предыдущих исследований и предполагает потенциальную защитную роль данного микроорганизма. Авторы исследования провели интегрированный анализ микробиома и метаболомных данных, подтвердив следующую гипотезу: мочекаменная болезнь ассоциирована с нарушением микробиома, вызванным применением антибиотиков.

Антибактериальные препараты модулируют микробиоту кишечника, приводя к дисбиозу, который проявляется в виде как снижения общего микробного разнообразия, так и изменения численности отдельных таксонов [78]. Исследования доказали, что применение антибиотиков ассоциировано с высоким риском мочекаменной болезни [77, 79]. Обсуждаются механизмы, посредством которых антибиотики влияют на микробиом кишечника у людей с мочекаменной болезнью. Ранее было доказано, что применение антибиотиков может нарушить оксалат-разрушающую флору и увеличить риск образования камней. Например, скорость колонизации *O. formigenes* значительно ниже у лиц, длительно принимающих антибиотики широкого спектра действия [80]. В качестве другого возможного механизма рассматривается нарушение симбиоза *Ruminococcaceae* и *Oscillospira* – микроорганизмов, поддерживающих гомеостаз оксалатов, что приводит к повышению уровня оксалатов в моче и риску образования камней оксалатов кальция [81]. Также обсуждается влияние антибиотиков на развитие полирезистентности микроорганизмов, которые, встраиваясь в матрицу камня в качестве компонента, способствуют адгезии и росту кристаллов [82]. Необходимы дальнейшие исследования для выявления специфических нарушений микробиома кишечника и мочевыводящих путей, вызываемых антибиотиками [83].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиом играет ключевую роль в этиологии, патогенезе мочекаменной болезни у взрослых и детей, определяя стратегии терапии и профилактики. Профили микробиома у здоровых пациентов и пациентов с мочекаменной болезнью значительно отличаются. Основными признаками являются снижение колонизации оксалат-разрушающих организмов и увеличение количества патогенных. Микробиом влияет на образование камней посредством метаболической регуляции, воспалительной реакции и изменения микросреды мочевыводящих путей, особенно через ось «кишечник – почки». Необходимо проведение исследований, направленных на углубление знаний о вкладе синдрома повышенной эпителиальной проницаемости в развитие мочекаменной болезни, особенно в детском возрасте. Стратегии вмешательства, направленные на микробиом (например, пробиотики, модуляция метаболитов),

открывают новые возможности для снижения риска уролитиаза, но необходимо преодолеть технические ограничения и индивидуальную гетерогенность.

Так, можно обратить внимание на пробиотический комплекс Lactoflorene® Цист (*L. paracasei* LC11, экстракт клюквы CranPure™, D-манноза), который способен эффективно помогать в борьбе с рецидивами инфекций мочевыводящих путей у взрослых и может являться альтернативным подходом антимикробной терапии. Перспективным является применение мультиомных методов для анализа сетей взаимодействия микробов и хозяина, разработки точных диагностических протоколов и подтверждения причинно-следственной связи изменений микробиома. Данный подход позволит разработать эффективные персонализированные стратегии ведения пациентов.



Поступила / Received 25.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2025

Принята в печать / Accepted 18.09.2025

Список литературы / References

- Shah J, Whitfield HN. Urolithiasis through the ages. *BJU Int*. 2002;89(8):801–810. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.02769.x>.
- Dardioti V, Angelopoulos N, Hadjiconstantinou V. Renal diseases in the Hippocratic era. *Am J Nephrol*. 1997;17(3-4):214–216. <https://doi.org/10.1159/000169104>.
- Eknoyan G. History of urolithiasis. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2004;2(3):177–185. <https://doi.org/10.1385/BMM:2:3:177>.
- Lopez M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(1):49–59. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0960-5>.
- Sachs M. The prohibition of lithotomy within the Hippocratic Oath: historical and ethical considerations on the history of surgery. *Zentralbl Chir*. 2003;128(4):341–347. <https://doi.org/10.1055/s-2003-38802>.
- Tefekli A, Cezayirli F. The history of urinary stones: in parallel with civilization. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:423964. <https://doi.org/10.1155/2013/423964>.
- Ellis H. A history of bladder stone. *J R Soc Med*. 1979;72(4):248–251. <https://doi.org/10.1177/014107687907200403>.
- Richtel G. Nephrolithiasis at the turn of the 18th to 19th centuries: biochemical disturbances. A genuine cascade giving rise to clinical chemistry. *Am J Nephrol*. 2002;22(2-3):254–259. <https://doi.org/10.1159/000063770>.
- Bigelow HJ. Lithotripsy by a single operation. *Am J Med Sci*. 1879;75(149):117–134. <https://doi.org/10.1056/NEJM187802280980901>.
- Lingeman JE, Lifshitz DA, Evan AP. Surgical management of urinary lithiasis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds.). *Campbell's Urology*. 8th ed. 2002, pp. 3361–3451.
- Зимин ИВ, Смирнов АВ, Аль-шукри СХ, Лукичев БГ. Последняя болезнь и смерть Петра Великого. *Нефрология*. 2003;7(2):88–92. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2003-7-2-88-92>.
- Zimin IV, Smirnov AV, Al-Shukri S, Lukichev VG. The last disease and death of peter the great. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2003;7(2):88–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2003-7-2-88-92>.
- Неделько НФ. Медицинские и судебно-медицинские аспекты заболевания и смерти Петра Великого. *Байкальский медицинский журнал*. 2005;5(2):82–87. Режим доступа: <https://www.bmjour.ru/jour/issue/view/issue/103/95>.
- Nedeljko NF. Medical and forensic aspects of disease and death of peter the first. *Baikal Medical Journal*. 2005;5(2):82–87. (In Russ.) Available at: <https://www.bmjour.ru/jour/issue/view/issue/103/95>.
- Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol*. 2017;35(9):1301–1320. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2008-6>.
- Каприн АД, Аполихин ОИ, Сивков АВ, Анохин НВ, Гаджиев НК, Малхасян ВА и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 гг. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022;15(2):10–17. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17>.
- Kaprin AD, Apolikhin OI, Sivkov AV, Anokhin NV, Gadzhiev NK, Malkhasyan VA et al. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation from 2005 to 2020. *Experimental and Clinical Urology*. 2022;15(2):10–17. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17>.
- Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol*. 2003;44(6):709–713. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00415-9](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00415-9).
- Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012;62(1):160–165. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.052>.
- Novak TE, Lakshmanan Y, Trock BJ, Gearhart JP, Matlaga BR. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. *Urology*. 2009;74(1):104–107. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.12.079>.
- Sas DJ, Hulsey TC, Shatat IF, Orak JK. Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. *J Pediatr*. 2010;157(1):132–137. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.004>.
- Калабеков АА, Казаченко АВ, Иващенко ВВ. Факторы риска кальциевого и уратного нефролитиаза. Роль канальцевых дисфункций в камнеобразовании. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016;1(1):8–14. Режим доступа: <https://ecuro.ru/article/factory-riska-kaltsievogo-i-uratnogo-nefroli-tiaza-rol-kanaltsevykh-disfunktsii-v-kamneobrazovani>.
- Kalabekov AA, Kazachenko AV, Ivashchenko VV. Risk factors of calcium and urate nephrolithiasis. Role of the canalicular dysfunction in stone. *Experimental and Clinical Urology*. 2016;1(1):8–14. (In Russ.) Available at: <https://ecuro.ru/article/factory-riska-kaltsievogo-i-uratnogo-nefroli-tiaza-rol-kanaltsevykh-disfunktsii-v-kamneobrazovani>.
- Tostivint IN, Castiglione V, Alkouri R, Bertocchio JP, Inaoui R, Daudon M et al. How useful is an oral calcium load test for diagnosing recurrent calcium stone formers? *Urolithiasis*. 2022;50(5):577–587. <https://doi.org/10.1007/s00240-022-01355-w>.
- Акопьян АВ, Апакина АВ, Баранов АА, Борисова СА, Боровик ТЭ, Вардак АБ и др. Мочекаменная болезнь: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/374_2.
- Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА, Андреев ДН, Бордин ДС и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
- Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bordin DS et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
- Rungasameviriyi P, Santilino A, Atichartsintop P, Hadpech S, Thongboonkerd V. Tight junction and kidney stone disease. *Tissue Barriers*. 2024;12(1):2210051. <https://doi.org/10.1080/21688370.2023.2210051>.
- Chang J, Yan J, Li X, Liu N, Zheng R, Zhong Y. Update on the Mechanisms of Tubular Cell Injury in Diabetic Kidney Disease. *Front Med*. 2021;8:661076. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.661076>.
- An L, Wu W, Li S, Lai Y, Chen D, He Z et al. Escherichia coli Aggravates Calcium Oxalate Stone Formation via PPK1/Flagellin-Mediated Renal Oxidative Injury and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:9949697. <https://doi.org/10.1155/2021/9949697>.
- Vinaiphat A, Aluksanuwan S, Manissorn J, Sutthimethakorn S, Thongboonkerd V. Response of renal tubular cells to differential types and doses of calcium oxalate crystals: Integrative proteome network analysis and functional investigations. *Proteomics*. 2017;17(15-16). <https://doi.org/10.1002/pmic.201700192>.
- Peerapen P, Thongboonkerd V. Effects of calcium oxalate monohydrate crystals on expression and function of tight junction of renal tubular epithelial cells. *Lab Invest*. 2011;91(1):97–105. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.167>.
- Yu L, Gan X, Liu X, An R. Calcium oxalate crystals induces tight junction disruption in distal renal tubular epithelial cells by activating ROS/Akt/p38 MAPK signaling pathway. *Ren Fail*. 2017;39(1):440–451. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2017.1305968>.

29. Peerapen P, Thongboonkerd V. Calcium oxalate monohydrate crystal disrupts tight junction via F-actin reorganization. *Chem Biol Interact.* 2021;345:109557. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109557>.
30. Goodson HV, Jonasson EM. Microtubules and Microtubule-Associated Proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(6):a022608. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022608>.
31. Hadpech S, Peerapen P, Thongboonkerd V. Alpha-tubulin relocation is involved in calcium oxalate-induced tight junction disruption in renal epithelial cells. *Chem Biol Interact.* 2022;368:110236. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110236>.
32. Plain A, Alexander RT. Claudins and nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27(4):268–276. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000426>.
33. Palsson R, Indridason OS, Edvardsson VO, Oddsson A. Genetics of common complex kidney stone disease: insights from genome-wide association studies. *Urolithiasis.* 2019;47(1):11–21. <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1094-2>.
34. Ullah I, Murtaza K, Ammar H, Misbah, Bhinder MA, Riaz A et al. Association study of CLDN14 variations in patients with kidney stones. *Open Life Sci.* 2022;17(1):81–92. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0134>.
35. Negri AL, Del Valle EE. Role of claudins in idiopathic hypercalciuria and renal lithiasis. *Int Urol Nephrol.* 2022;54(9):2197–2204. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03119-2>.
36. Curry JN, Saurette M, Askari M, Pei L, Filla MB, Beggs MR et al. Claudin-2 deficiency associates with hypercalciuria in mice and human kidney stone disease. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1948–1960. <https://doi.org/10.1172/JCI127750>.
37. Klar J, Piontek J, Milatz S, Tariq M, Jameel M, Breiderhoff T et al. Altered paracellular cation permeability due to a rare CLDN10B variant causes anhidrosis and kidney damage. *PLoS Genet.* 2017;13(7):e1006897. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006897>.
38. Попов СВ, Улитина АС, Гусейнов РГ, Сивак КВ, Перепелица ВВ, Надеин КА, Буненков НС. Роль эпигенетических факторов в патогенезе мочекаменной болезни: фокус на систему «клаудины – микроРНК». *Медицинский вестник Башкортостана.* 2023;18(1):79–82. Режим доступа: https://mvb-bsmu.ru/files/journals/1_2023.pdf.
39. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, LePaslier D, Yamada T, Mende DR et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473(7346):174–180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>.
40. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>.
41. Прокопьева НЭ, Новикова ВП, Хавкин АИ. Ось кишечная микробиота – почки. Особенности при заболеваниях мочевыделительной системы и урогенитального тракта. *Медицина: теория и практика.* 2022;7(4):68–77. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/5510>.
42. Tsuji K, Uchida N, Nakanoh H, Fukushima K, Haraguchi S, Kitamura S, Wada J. The Gut-Kidney Axis in Chronic Kidney Diseases. *Diagnostics.* 2024;15(1):21. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15010021>.
43. Stern JM, Moazami S, Qiu Y, Kurland I, Chen Z, Agalliu I et al. Evidence for a distinct gut microbiome in kidney stone formers compared to non-stone formers. *Urolithiasis.* 2016;44(5):399–407. <https://doi.org/10.1007/s00240-016-0882-9>.
44. Симанов РН, Барышева ОЮ. Оксалурия при воспалительных заболеваниях кишечника (обзор литературы). *Колорпроктология.* 2024;23(3):126–135. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-126-135>.
45. Simanov RN, Barysheva OY. Oxaluria in inflammatory bowel diseases (review). *Koloproktologia.* 2024;23(3):126–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-126-135>.
46. Dawson KA, Allison MJ, Hartman PA. Isolation and some characteristics of anaerobic oxalate-degrading bacteria from the rumen. *Appl Environ Microbiol.* 1980;40(4):833–839. <https://doi.org/10.1128/aem.40.4.833-839.1980>.
47. Allison MJ, Dawson KA, Mayberry WR, Foss JG. Oxalobacterformigenes gen. nov., sp. nov.: oxalate-degrading anaerobes that inhabit the gastrointestinal tract. *Arch Microbiol.* 1985;141(1):1–7. <https://doi.org/10.1007/BF00446731>.
48. Mehta M, Goldfarb DS, Nazzari L. The role of the microbiome in kidney stone formation. *Int J Surg.* 2016;36:607–612. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.11.024>.
49. Siva S, Barrack ER, Reddy GP, Thamilselvan V, Thamilselvan S, Menon M, Bhandari M. A critical analysis of the role of gut Oxalobacterformigenes in oxalate stone disease. *BJU Int.* 2009;103(1):18–21. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08122.x>.
50. Daniel SL, Moradi L, Paiste H, Wood KD, Assimios DG, Holmes RP et al. Forty Years of Oxalobacterformigenes, a Gutsy Oxalate-Degrading Specialist. *Appl Environ Microbiol.* 2021;87(18):e0054421. <https://doi.org/10.1128/AEM.00544-21>.
51. Mittal RD, Kumar R, Mittal B, Prasad R, Bhandari M. Stone composition, metabolic profile and the presence of the gut-inhabiting bacterium Oxalobacterformigenes as risk factors for renal stone formation. *Med Princ Pract.* 2003;12(4):208–213. <https://doi.org/10.1159/000072285>.
52. Kwak C, Jeong BC, Kim HK, Kim EC, Choo MS, Kim HH. Molecular epidemiology of fecal Oxalobacterformigenes in healthy adults living in Seoul, Korea. *J Endourol.* 2003;17(4):239–243. <https://doi.org/10.1089/089277903765444384>.
53. Han JZ, Zhang X, Li JG, Zhang YS. The relationship of Oxalobacterformigenes and calcium oxalate calculi. *J Tongji Med Univ.* 1995;15(4):249–252. <https://doi.org/10.1007/BF02887957>.
54. Kelly JP, Curhan GC, Cave DR, Anderson TE, Kaufman DW. Factors related to colonization with Oxalobacterformigenes in U.S. adults. *J Endourol.* 2011;25(4):673–679. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0462>.
55. Siener R, Bangen U, Sidhu H, Hönow R, von Unruh G, Hesse A. The role of Oxalobacterformigenes colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int.* 2013;83(6):1144–1149. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.104>.
56. Ticinesi A, Milani C, Guerra A, Allegri F, Lauretani F, Nouvenne A et al. Understanding the gut-kidney axis in nephrolithiasis: an analysis of the gut microbiota composition and functionality of stone formers. *Gut.* 2018;67(12):2097–2106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315734>.
57. Hoppe B, Grothoff JW, Hulton SA, Cochat P, Naudet P, Kemper MJ et al. Efficacy and safety of Oxalobacterformigenes to reduce urinary oxalate in primary hyperoxaluria. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(11):3609–3015. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr107>.
58. Tang R, Jiang Y, Tan A, Ye J, Xian X, Xie Y et al. 16S rRNA gene sequencing reveals altered composition of gut microbiota in individuals with kidney stones. *Urolithiasis.* 2018;46(6):503–514. <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1037-y>.
59. Stern JM, Moazami S, Qiu Y, Kurland I, Chen Z, Agalliu I et al. Evidence for a distinct gut microbiome in kidney stone formers compared to non-stone formers. *Urolithiasis.* 2016;44(5):399–407. <https://doi.org/10.1007/s00240-016-0882-9>.
60. Denburg MR, Koepsell K, Lee JJ, Gerber J, Bittinger K, Tasian GE. Perturbations of the Gut Microbiome and Metabolome in Children with Calcium Oxalate Kidney Stone Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1358–1369. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019101131>.
61. Kim HN, Kim JH, Chang Y, Yang D, Joo KJ, Cho YS et al. Gut microbiota and the prevalence and incidence of renal stones. *Sci Rep.* 2022;12(1):3732. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07796-y>.
62. Miller AW, Choy D, Penniston KL, Lange D. Inhibition of urinary stone disease by a multi-species bacterial network ensures healthy oxalate homeostasis. *Kidney Int.* 2019;96(1):180–188. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.012>.
63. Zhang R, Zhao W, Zhao R, Zhao Y, Zhang Y, Liang X. Causal relationship in gut microbiota and upper urinary urolithiasis using Mendelian randomization. *Front Microbiol.* 2023;14:1170793. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1170793>.
64. Wang Y, Sun J, Xie S, Zhou Y, Wang T, Liu Z et al. Increased abundance of bacteria of the family Muribaculaceae achieved by fecal microbiome transplantation correlates with the inhibition of kidney calcium oxalate stone deposition in experimental rats. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1145196. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1145196>.
65. Ellison JS, Atkinson SN, Hayward M, Hokanson E, Sheridan KR, Salzman N. The intestinal microbiome of children with initial and recurrent nephrolithiasis: A pilot study and exploratory analysis. *J Pediatr Urol.* 2024;20(1):18–25. <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2023.09.015>.
66. Jia Y, Han M, Ge H, Qiao J, Chen R, Li C et al. Dysbiosis of gut and urinary microbiota in urolithiasis patients and post-surgical cases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1633783. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1633783>.
67. Zheng H, Wang C, Yu X, Zheng W, An Y, Zhang J et al. The Role of Metabolomics and Microbiology in Urinary Tract Infection. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3134. <https://doi.org/10.3390/ijms25063134>.
68. Xia B, Wang J, Zhang D, Hu X. The human microbiome links to prostate cancer risk and treatment (Review). *Oncol Rep.* 2023;49(6):123. <https://doi.org/10.3892/or.2023.8560>.
69. Brubaker L, Wolfe AJ. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann Transl Med.* 2017;5(2):34. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.11.62>.
70. Wang Z, Zhang Y, Zhang J, Deng Q, Liang H. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review). *Int J Mol Med.* 2021;48(2):149. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4982>.
71. Murina F, Vicariotto F, Lubrano C. Efficacy of an orally administered combination of *Lactobacillus paracasei* LC11, cranberry and D-mannose for the prevention of uncomplicated, recurrent urinary tract infections in women. *Urologia.* 2021;88(1):64–68. <https://doi.org/10.1177/0391560320957483>.
72. Taheri H, Feizabadi MM, Keikha R, Afkari R. Therapeutic effects of probiotics and herbal medications on oxalate nephrolithiasis: a mini systematic review. *Iran J Microbiol.* 2024;16(1):4–18. <https://doi.org/10.18502/ijm.v16i1.14866>.
73. Chutipongtanate S, Sutthimethakorn S, Chiangjong W, Thongboonkerd V. Bacteria can promote calcium oxalate crystal growth and aggregation. *J Biol Inorg Chem.* 2013;18(3):299–308. <https://doi.org/10.1007/s00775-012-0974-0>.
74. Barr-Beare E, Saxena V, Hilt EE, Thomas-White K, Schober M, Li B et al. The Interaction between Enterobacteriaceae and Calcium Oxalate Deposits. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0139575. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139575>.
75. Jung HD, Cho S, Lee JY. Update on the Effect of the Urinary Microbiome on Urolithiasis. *Diagnostics.* 2023;13(5):951. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050951>.

75. Choi HW, Lee KW, Kim YH. Microbiome in urological diseases: Axis cross-talk and bladder disorders. *Investig Clin Urol.* 2023;64(2):126–139. <https://doi.org/10.4111/icu.20220357>.
76. Xie J, Huang JS, Huang XJ, Peng JM, Yu Z, Yuan YQ et al. Profiling the urinary microbiome in men with calcium-based kidney stones. *BMC Microbiol.* 2020;20(1):41. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01734-6>.
77. Zampini A, Nguyen AH, Rose E, Monga M, Miller AW. Defining Dysbiosis in Patients with Urolithiasis. *Sci Rep.* 2019;9(1):5425. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41977-6>.
78. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4212–4218. <https://doi.org/10.1172/JCI72333>.
79. Ferraro PM, Curhan GC, Gambaro G, Taylor EN. Antibiotic Use and Risk of Incident Kidney Stones in Female Nurses. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(6):736–741. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.06.005>.
80. Liu M, Devlin JC, Hu J, Volkova A, Battaglia TW, Ho M et al. Microbial genetic and transcriptional contributions to oxalate degradation by the gut microbiota in health and disease. *Elife.* 2021;10:e63642. <https://doi.org/10.1101/2020.01.27.20018770>.
81. Miller AW, Orr T, Dearing D, Monga M. Loss of function dysbiosis associated with antibiotics and high fat, high sugar diet. *ISME J.* 2019;13(6):1379–1390. <https://doi.org/10.1038/s41396-019-0357-4>.
82. Tavichakorntrakool R, Prasongwattana V, Sungkeeree S, Saisud P, Sribenjalux P, Pimratana C et al. Extensive characterizations of bacteria isolated from catheterized urine and stone matrices in patients with nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(11):4125–4130. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs057>.
83. Pei X, Liu M, Yu S. How is the human microbiome linked to kidney stones? *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1602413. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1602413>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., профессор, главный врач Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; директор Университетской педиатрической клиники, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; osmanovim@zdrav.mos.ru

Чурилова Виктория Дмитриевна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; vika.churilova.2020@yandex.ru

Бекмурзаева Гульфижат Баудиновна, к.м.н., заведующая нефрологическим отделением, врач-нефролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; gulfizat@inbox.ru

Анисимова Полина Дмитриевна, клинический ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; amstaffanis@gmail.com

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

Ismail M. Osmanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Director of the University Pediatric Clinic, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; osmanovim@zdrav.mos.ru

Viktoria D. Churilova, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; vika.churilova.2020@yandex.ru

Gulfizat B. Bekmurzaeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Nephrology Department, nephrologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; gulfizat@inbox.ru

Polina D. Anisimova, Clinical Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; amstaffanis@gmail.com