

МИКРОБИОМ И АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПИЕЛОНЕФРИТА**Курбанова Санобар Юлдашевна***Ташкентский государственный медицинский университет***Аннотация**

Микробиом кишечника человека является одним из наиболее активно исследуемых микробных сообществ. Это связано с невероятной сложностью его состава и изобилием его взаимодействий с организмом человека. Все чаще формулируются гипотезы о вовлеченности кишечной микробиоты в патогенез различных заболеваний, чему с каждым годом появляется все больше подтверждений. Медицинские и клинические аспекты изучения микробиоты затрагивают, прежде всего, уточнение взаимосвязи вариативности микроорганизмов с риском развития заболеваний - сердечно-сосудистых, аллергических, урологических, онкологических и т.д. Предметом наибольшего числа работ является микробиота кишечника человека как наиболее многочисленная и разнообразная по сравнению с другими локусами организма. Значительный прогресс в области изучения микробиоты и биологии стал возможным благодаря внедрению метода секвенирования генов с использованием консервативной 16S рРНК. Эти исследования раскрыли перспективы для обнаружения некультивируемых бактерий, и уже сегодня значительно продвинули понимание кишечного микробиома.

Ключевые слова: микробиология, микробиом, микробиота кишечника, пиелонефрит.

Annotatsiya

Odam ichagi mikrobiomasi eng faol o'rganilayotgan mikrob jamoalaridan biridir. Bu uning tarkibining aql bovar qilmaydigan darajada murakkabligi va inson organizmi bilan o'zaro ta'sirining ko'pligi bilan bog'liq. Ichak mikrobiotasining turli kasalliklar patogenezida ishtirok etishi haqidagi farazlar tobora ko'proq shakllanmoqda, bu yil sayin ko'proq tasdiqlanmoqda. Mikrobiotani o'rganishning tibbiy va klinik jihatlari, birinchi navbatda, mikroorganizmlar o'zgaruvchanligining kasalliklar - yurak-qon tomir, allergik, urologik, onkologik va boshqalarning rivojlanish xavfi bilan o'zaro bog'liqligini aniqlashga ta'sir qiladi. Eng ko'p sonli ishlarning predmeti organizmning boshqa lokuslariga nisbatan eng ko'p sonli va xilma-xil bo'lgan inson ichak mikrobiotasi hisoblanadi. Mikrobiota va biologiyani o'rganish sohasidagi sezilarli yutuqlar konservativ 16S rRNK yordamida genlarni sekvenirlash usulini joriy etish orqali amalga oshirildi. Bu tadqiqotlar sun'iy muhitda o'stirilmaydigan bakteriyalarni aniqlash istiqbollari ochib berdi va bugungi kunda ichak mikrobiomasi haqidagi tushunchani sezilarli darajada rivojlantirdi.

Kalit so'zlar: mikrobiologiya, mикrобиом, ichak mikrobiotasi, piyelonefrit.

Abstract

The human gut microbiome is one of the most actively studied microbial communities. This is due to the incredible complexity of its composition and the abundance of its

interactions with the human body. Increasingly, hypotheses are being formulated about the involvement of the gut microbiota in the pathogenesis of various diseases, which are supported by a growing body of evidence each year. The medical and clinical aspects of microbiota research primarily address the clarification of the relationship between microbial variability and the risk of developing diseases—cardiovascular, allergic, urological, oncological, and others. The subject of the largest number of studies is the human gut microbiota, as it is the most abundant and diverse compared to other body loci. Significant progress in the study of microbiota and biology has been made possible by the introduction of gene sequencing methods using conserved 16S rRNA. These studies have opened prospects for the detection of uncultivable bacteria and have already significantly advanced the understanding of the gut microbiome.

Key words: *microbiology, microbiome, gut microbiota, pyelonephritis.*

В организме человека обитает большое количество разнообразных микроорганизмов, находящихся в симбиотических отношениях друг с другом и с организмом хозяина. Все они объединены в собирательное понятие «микробиота», которое более точно характеризует совокупность микробных сообществ, чем термин микрофлора, по смыслу относящийся к растениям. Выделяют микробиоту отдельных органов и систем - кишечника, кожи, влагалища, желчных путей и т. д. Предполагают, что микробиота человека содержит суммарно 10^{13} – 10^{14} клеток, включает в себя более 40 000 бактериальных штаммов, которые относятся к 1800 родам и содержат до 10 млн уникальных генов [18,19,21].

Формирование микробиома кишечного тракта человека – многоэтапный процесс. Становление микробиоты начинается еще *in utero* за счет бактерий, проникающих из кишечника, ротовой полости и вагинальной микробиоты матери. Затем ребенок получает микроорганизмы при прохождении через родовые пути [22], а также с грудным молоком, которое нестерильно и содержит значительные концентрации бактерий родов *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Propionibacterium* и *Bifidobacterium* [17]. Вскоре после рождения формируется типичный детский тип микробиоты кишечника, характеризующийся высокими концентрациями представителей рода *Bifidobacterium* [15], что в значительной степени определяется содержащимся в человеческом молоке набором олигосахаридов. К двум годам относительная численность *Bifidobacterium* постепенно снижается и складывается окончательный вариант кишечной микробиоты [17].

Состав микробиоты человека достаточно специфичен и индивидуален. Совокупность всех геномов микробиоты человека обозначают термином микробиом. Этот термин был предложен в 2001 г. американским ученым Джошуа Ледербергом [Lederber J., 2001]. Подсчитано, что объем генетической информации только в микробиоте кишечника в 100 раз больше, чем геном человека [7]. В общем смысле понятие «микробиом» обозначает экосистему, в которой живут микроорганизмы, с которой они взаимодействуют и ресурсами которой пользуются. Изучение набора генов, ответственных за формирование микробиоты различных локализаций, признается одним из наиболее перспективных направлений исследований в биомедицине. Микробиота каждого человека уникальна и играет ключевую роль в поддержании гомеостаза макроорганизма. Биологическую роль микробиоты трудно переоценить. Эта система оказывает влияние на своего хозяина, а также взаимодействует с ним, адаптируясь к поступающим от него сигналам и информации.

Доказано, что нарушения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры – дисбиоз – способствует развитию таких заболеваний, как метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, сахарный диабет типа 2, воспалительные заболевания кишечника и дислипидемия. Изменения кишечного микробиоценоза в виде избыточного роста грамотрицательных факультативных анаэробов условно-патогенных и патогенных микроорганизмов – *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Proteus*, а также снижение количества грамположительных микроорганизмов – *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* – выявляются у большинства пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), что способствует прогрессированию основного заболевания [23, 24].

Одними из самых распространенных инфекционных заболеваний являются инфекции мочевыводящих путей. Из всех болезней почек острый пиелонефрит составляет 14%, из их числа гнойные формы этого заболевания развиваются у каждого третьего [10]. Пиелонефрит является наиболее частой причиной госпитализации больных с инфекциями мочевыводящих путей.

Пиелонефритом страдают все возрастные группы населения, что делает его ещё более актуальным. Данная болезнь встречается у 100 из 100000 людей Земли. По частоте заболеваемости среди болезней почек эта цифра доходит до 25%. Женский пол, если сравнивать одну и ту же возрастную группу, подвержен заболеваемости в 5 раз чаще, чем мужской. При присоединении грозного осложнения – сепсиса, смертность от пиелонефрита достигает 80% [1, 10].

Причиной развития пиелонефрита является инфекция, чаще всего вызванная бактериями. Основными возбудителями пиелонефрита являются: *Enterobacter spp.* (28, 5%), *Proteus spp.* (16, 7%), *E. coli* (15,8%), *P. aeruginosa* (22, 4%) *Staphylococcus spp.* (11,6%), *Enterococcus spp.* (5,2%) [23].

Выделяют три периода заболеваемости в зависимости от возраста. Первая возрастная группа до 3 лет (детская группа), вторая от 18 до 30 лет (чаще всего женщины трудоспособного возраста) и последний период (люди пожилого возраста), причем в третьей группе равное количество болеющих мужчин и женщин [24].

Классификация пиелонефритов по происхождению: восходящий - следствие распространения инфекции из мочевых путей, нисходящий (или гематогенный) - следствие гематогенного заноса возбудителей в межпочечную ткань почки; калькулезный пиелонефрит сочетается с наличием конкрементов в почке или мочеточнике; ксантоганулематозный - хронический калькулезный пиелонефрит, характеризующийся появлением в межпочечной ткани микровключений гранулематозных пенистых и плазматических клеток; гнойный - ОП с гнойной инфильтрацией, расплавлением ткани и бактериальной интоксикацией; эмфизематозный - острый гнойный пиелонефрит, вызываемый газообразующими бактериями: характеризуется скоплением пузырьков газа в тканях почки и окружающей их клетчатке [5].

В настоящее время используется классификация МКБ 10-го пересмотра в редакции 2007 г. Согласно этой классификации, выделяют следующие формы пиелонефрита [10].

1. Острый пиелонефрит

Первичный - при первичном пиелонефрите болезнь возникает без предшествующего урологического заболевания. В этом случае, как правило, в прошлом имеются указания на перенесенные острые инфекционные заболевания

(ангина, острые респираторные вирусные инфекции, грипп и т. д.) или наличие хронического очага инфекции (тонзиллит, отит, гайморит, холецистит, аднексит и т. д.)

Вторичный - при вторичном остром пиелонефрите болезнь возникает на фоне какой-либо предшествующей урологической патологии.

2. Хронический пиелонефрит

Первичный

Вторичный

3. Пиелонефрит, неуточненный как острый или хронический

Острый пиелонефрит в современном мире, а особенно его гнойно-деструктивная форма, имеет тенденцию к высокой летальности и развитию почечной недостаточности [10].

При гнойной форме пиелонефрита пораженная паренхима почки утрачивает свою функциональную способность, что может привести к потере органа. Вторая почка берет всю функцию на себя, и нагрузка на нее возрастает, при этом сохраняется возможность инфицирования единственной функционирующей почки и развития в ней гнойного процесса. Гнойный пиелонефрит в мире занимает второе место среди причин органонуносящих операций, его доля приблизительно равна 25%, а первое место принадлежит опухолевым процессам в почках [3,23]. Учитывая современные диагностические пособия, остается трудной задача постановки диагноза гнойный пиелонефрит. Это связано с наличием сопутствующей патологии разной степени тяжести (в том числе сахарного диабета), стертостью клинической картины и отсутствием обструкции мочевыводящих путей на всех уровнях [6].

Проявление серозной или гнойной формы зависит от различных факторов, таких как: состояние макроорганизма, наличие другой патологии в мочевыводящих путях, вида и характера возбудителя, адекватности антибиотикотерапии. Первичный пиелонефрит носит серозный характер воспаления, но при гематогенном распространении инфекции может иметь и гнойный характер. Вторичный пиелонефрит в своем развитии может проходить стадии как серозного, так и гнойного воспаления [12,13].

Как уже сказано выше, развитие воспалительного процесса в мочевыводящей системе зависит от определенных факторов: состояния иммунитета организма и особенностей микроорганизма - возбудителя болезни. Семейство *Enterobacteriaceae*, а именно *E. coli* является основным возбудителем заболеваний мочевыводящих путей. По имеющимся в литературе данным, кишечная палочка вызывает пиелонефрит в 60-80% случаев, на *Enterococcus* и *Proteus* приходится по 5% случаев, *Klebsiella* выявляется всего в 4% случаев. Процент других бактерий растет при внутрибольничных и осложненных инфекциях мочеполовой системы. В основном, это *Proteus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Также стафилококк, как представитель грамположительной флоры, не утратил своего значения. Этиологическим фактором осложненного пиелонефрита чаще всего бывают: *Enterococcus faecalis* (12,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (18,1%), *Proteus spp* (18,3%) и *E.coli* (30,9%). При мочекаменной болезни, осложнившейся пиелонефритом, процент выявления синегнойной палочки увеличивается до 32,2% [14, 23].

И все же ведущее место принадлежит грамотрицательной флоре, в особенности кишечной палочке. Если взять за сто процентов всю грамотрицательную флору, определяемую при посеве мочи на питательные среды, то кишечной палочке принадлежит 86%. *E. coli* является сапрофитным

микроорганизмом кишечника, но при снижении иммунной резистентности макроорганизма она становится патологической для него. Серьезным агрессивным фактором микробного агента являются факторы вирулентности. Уропатогены обладают антибактерицидными, антилизоцимными, антикомплементарными, антиинтерфероновыми свойствами, у них есть защита от лизиса и фагоцитоза. Патогенные штаммы способны менять свой антигенный состав и обладать способностью к антигенной мимикрии. Используя Р-пили *ParG II*, бактерия взаимодействует с мочевым эпителием, тем самым вызывая иммунный ответ, который должен останавливать дальнейшее продвижение инфекции. Отмечено, что значительную роль в защите от бактериальных агентов играет фагоцитоз, и, в первую очередь, он зависит от лизоцима, лактоферрина, активности лейкоцитов и ферментов органелл, находящихся в самой клетке. Как указывалось ранее, при воспалении снижается активность системы комплемента, уменьшается активность фагоцитов, вместе все это осложняет воспалительный процесс и увеличивает риск развития гнойного пиелонефрита, а в последующем и сепсиса [11, 14, 16].

При фагоцитозе запускается дегрануляция нейтрофилов, и освобождаются различные лизосомальные ферменты. Нейтрофилам характерны две важнейшие функции. Первая – это продукция огромного количества различных цитокинов: фибробластического фактора роста, фактора активации тромбоцитов, колониестимулирующего фактора, интерлейкина-1, интерлейкина-8, интерлейкина-12, интерферона α , фактора некроза опухоли α и других. Второй функцией является поглощение и киллинг бактериальных агентов. Различные исследования показывают важную функцию цитокинов в исходе интерстициального склерозирования почек при воспалительном процессе и возможное использование цитокинов для постоянного наблюдения за состоянием паренхимы органа и в целом за иммунитетом организма. Основой иммунопатогенеза пиелонефрита служит пуск цитокинового каскада реакций, в который входит выделение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Уже изучено больше 100 интерлейкинов, факторов роста, интерферонов, даже изучена в них последовательность аминокислот, все они регулируют местный уровень защиты в паренхиме почки совместно с эпителием, соединительной тканью, кровяными клетками и эндотелием. Интерлейкины по своей природе пептидно-белковые факторы, интегрирующие молекулярные взаимодействия, а именно функциональную активность, рост и угнетение клеток, а также апоптоз. Свойствами провоспалительных цитокинов являются усиление проницаемости мембран клеток и отека ткани, активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, участие в воспалительном процессе при бактериальной инвазии [9,20]. Достоверно определен целый спектр медиаторов, принимающих участие в патологическом процессе при пиелонефрите. К основным из них относятся: С-реактивный белок, рецепторный антагонист $IL-1$, $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $IL-6$, $IL-8$, $IL-10$. Установлено, что провоспалительные и противовоспалительные цитокины могут быть ключом в диагностике практически любого воспалительного процесса [9]. $IL-6$ является самым активным из провоспалительных цитокинов, он обладает многонаправленным действием в ходе воспалительной реакции. На ранних стадиях воспаления колебания его уровня в плазме более чувствительны, чем уровень С-реактивного белка. При остром пиелонефрите увеличение его уровня сочетается со значительным поражением эндотелия, что влияет на основные звенья патогенеза пиелонефрита: увеличивается синтез вазоконстрикторных медиаторов, усиливается проницаемость стенки сосудов,

нарушается баланс между свертывающей и противосвертывающей системами крови, изменяется микроциркуляция. По данным мировой литературы при остром пиелонефрите активируется провоспалительное звено, а именно: IL-8, IL-6, IL-1 β , ФНО. Так же доказана прямо пропорциональная зависимость количества концентрации их в плазме от уровня тяжести при остром пиелонефрите. IL-4 является противовоспалительным цитокином и обладает свойством замедлять цитотоксическую способность макрофагов и Т-лимфоцитов. Вместе с другими цитокинами при остром пиелонефрите он улучшает пролиферацию тучных клеток. Ему отводится значительная роль в хронизации процесса воспаления в почках.

Еще одним представителем противовоспалительных цитокинов, играющих важную роль в генезе развития пиелонефрита, является IL-10, его действие заключается в уменьшении синтеза провоспалительных интерлейкинов: IL-1, IL-6, IL-8. Именно методы определения уровня различных медиаторов воспаления являются наиболее многообещающими при диагностике острого пиелонефрита, для оценки его тяжести и сокращения сроков лечения [4].

R. Vanholder, G. Glorieux считают, что проблема взаимоотношений микробиоты и хозяина с нарушенной функцией почек двунаправлена. С одной стороны, в кишечнике образуются вещества, обладающие токсическими свойствами. С другой – при снижении СКФ в слизистой оболочке кишечника возникают сначала функциональные, а затем и органические изменения. Конечным результатом обоих патофизиологических путей является микровоспаление на фоне некомпетентности предварительно активированной иммунной системы.

Уремические токсины генерируются несколькими способами. Некоторые из них (например, пептиды) продуцируются в организме без участия кишечника. Другие (например, конечные продукты неферментативного гликозилирования - AGE) могут частично абсорбироваться в кишечнике и частично образовываться в ходе биохимических реакций в организме. Наконец, белковосвязанные молекулы, такие как фенолы, индолы, гиппураты, триметиламиноксид, синтезируются из предшественников при участии кишечной микрофлоры. Известно, что на определенном этапе ХБП, в качестве адаптивного ответа пищеварительная система частично принимает на себя функцию удаления азотсодержащих продуктов. Однако повышение концентрации мочевины в химусе сопровождается увеличением количества бактерий, продуцирующих уреазу, что приводит к повышению содержания аммиака и аммонийных соединений и защелачиванию кишечной среды с последующим развитием локального воспаления, нарушением проницаемости кишечного барьера, бактериальной транслокацией, эндотоксемией. Для доказательства того, что при ХБП создаются благоприятные условия для жизнедеятельности семейства бактерий, обладающих уреазой, уриказы, п-крезол- и индол-образующими ферментами и снижается количество бактерий, содержащих ферменты для метаболизма КЦЖК, N.D.Vaziri и соавт. [24] провели серию микробных геномных исследований. Оказалось, что среди 19 микробных семейств, которые были выявлены у больных с терминальной почечной недостаточностью, у 12 имелась уреазу, у 5 – уриказы, 3 имели индолные и п-крезол-образующие ферменты (т.е. триптофаназу) и ещё 2 – обладали тирозиндезаминазой. Только у 2 из 4 микробных семейств, численность которых была снижена, имелись ферменты, образующие короткоцепочечную жирную кислоту бутират. [8].

В завершение хочется подчеркнуть, что накапливается все больше доказательств в пользу наличия взаимосвязи между хозяином и микробиотой у

пациентов с пиелонефритом. В ближайшем будущем станет ясно, является ли повреждение почек значительным фактором, вызывающим дисбиоз, или изменения микробиоты предшествуют развитию ХБП.

Литература

1. Антимикробная профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мочеполовых органов: Федеральные клинические рекомендации / Т. С. Перепанова, Р. С. Козлов, В. А. Руднов, Л. А. Синякова. М., 2015. 72 с.
2. Бельчусова, Л. Н. Динамика иммунологических показателей крови в процессе терапии у больных хроническим пиелонефритом // Вестник Чувашского университета. 2012. – № 3. - С. 304-309.
3. Глыбочко, П. В., Кирилов, А. Н. Причины нефрэктомии у больных с острым гнойным пиелонефритом // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 42-43.
4. Гнойный пиелонефрит и динамика цитокинов / К.М. Арбулиев, М.Г. Магомедов, Ф.М. Абдурахманова // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2014. - Т. 10, № 1. - С. 54-59.
5. Двояшкина Ю.И., Гирка В.Д. Пиелонефриты. Проблематика. Диагностика. Лечение // Восточноевропейский журнал внутренней и семейной медицины. 2015. N 1. С.72-85. 4, с. 73.
6. Довлатян, А. А. Почечные осложнения сахарного диабета: Руководство для врачей. / М.: БИНОМ, 2013. – 308 с.
7. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Микробиота, дисбиоз и возрастзависимые заболевания // Клиническая геронтология. 2020.Т. 26, № 1–2. С. 43–50. DOI: 10.26347/1607-2499202001-02043-050].
8. Лукичев Б.Г., А.Ш. Румянцев, В. Акименко. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. ISSN 1561_6274. Нефрология. 2018. Том 22. №4 С.57-72.
9. Провоспалительные цитокины в определении степени активности хронического пиелонефрита / Д. Г. Кореньков, В. Е. Марусанов, Т. П. Мишина, А. Л. Павлов // Урологические ведомости. – 2015. – Т.V, № 4. – С. 13-19.
10. Фадеев П.А. Болезни почек. Пиелонефрит, Мир и образование, 2011.
11. Цапина, О.А. Фагоцитоз патогенных бактерий: модификация клеточных процессов бактериальными эффекторами. 2013. – Т.55, № 2. – С. 83-91.
12. Brubaker, L. The new world of the urinary microbiota in women / L. Brubaker, A. J. Wolfe // American journal of obstetrics and gynecology. – 2015. – doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.032. 150, Cheng, C. H. Genetic polymorphisms in Toll like receptors among pediatric patients with renal parenchyma infections of different clinical severities.
13. Cheng C.H., Y.S. Lee, C.J. Chang et al. // PLoS ONE. – 2013. – doi: 10.1371/journal.pone.0058687. 205 The humoral pattern recognition molecule PTX3 is a key component of innate immunity against urinary tract infection / Immunity. – 2014. – Vol. 40, № 4. – P. 621-632.
14. Chidambaram A. Biomimetic Randall's plaque as an in vitro model system for studying the role of acidic biopolymers in idiopathic stone formation / A. Chidambaram, D. Rodriguez, S. Khan et al. // Urolithiasis. – 2015. – Vol. 43, № 1. – P. 77-92.
15. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al.
16. Grabe, M. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe, T. E Bierkmand-

Jonansen, Botto H. – EAU, 2012. – 110 p.

17. Fitzstevens JL, Smith KC, Hagadorn JI, Caimano MJ, Matson AP, Brownell EA. Systematic Review of the Human Milk Microbiota. *Nutr Clin Pract*. 2016 Sep 27. pii: 0884533616670150. PubMed PMID: 27679525.

18. Gilbert J.A., Blaser M.J., Caporaso J.G., et al. Current understanding of the human microbiome // *Nat Med*. 2018. Vol. 24. P. 392–400. DOI: 10.1038/nm.4517

19. Li J., Jia H., Cai X., et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome // *Nat Biotechnol*. 2014. Vol. 32, No. 8. P. 834–841. DOI: 10.1038/nbt.2942.

20. Oxalate upregulates expression of IL-2R β and activates 1L-2R signaling in HK-2 cells, a line of human renal epithelial cells / S. Koul, L. Khandrika, T. J. Pshak et al. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2014. – Vol. 306, № 9. – P. F1039-F1046.

21. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // *PLoS Biol*. 2016. Vol. 14, N 8. ID e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533

22. Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. Planting the seed: Origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota. *Crit Rev Microbiol*. 2017 May; 43 (3): 352–69.

23. Treatment outcome of obstructive pyelonephritis due to ureteral calculi with disseminated intravascular coagulopathy / M. Kubota, T. Kanno, R. Nishiyama et al. // *International Immunopharmacology* - 2015. - Vol. 06, № 3. - P. 163-71.

24. Vaziri N.D., Wong J., Pahl M. et al. chronic kidney disease alters the composition of intestinal microbial flora // *Kidney Int.* – 2013; 83: 308–15.