

9. Skibchik VA, Vojtovich MO. [Non-alcoholic fatty liver disease: modern diagnosis]. *Gepatologija*. 2015;1:52-56. Ukrainian.
10. Frolov VM. [Determination of phagocytic activity of peripheral blood monocytes in patients]. *Laboratornoe delo*. 1990;9:27-29. Russian.
11. Chugaj OO, Ljubinec' LA. [Phagocytic activity of leukocytes in the dynamics of the development of experimental pneumonia]. *Svit medicini ta biologii*. 2017;2(60):172-4. Ukrainian.
12. Jagmur VB. [Non-alcoholic fatty liver disease: a modern look at pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Gastroenterologija*. 2013;3(49):138-47. Ukrainian.
13. Araújo AR, Rosso N, Bedogni G, Tiribelli C, Bel-lentani S. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. *Liver Int*. 2018;38Suppl1:47-51.
14. Kolditz M, Ewig S. Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(49):838-48.
15. Krenkel O, Tacke F. Macrophages in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Role Model of Pathogenic Immunometabolism. *Semin Liver Dis*. 2017;37(3):189-97.
16. Sookoian S, Pirola CJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progresses into Severe NASH when Physiological Mechanisms of Tissue Homeostasis Collapse. *Ann Hepatol*. 2018;17(2):182-6.
17. Valderas JM, Sibbald B, Salisbury C. Defining Comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009;7:357-63.
18. Waterer GW. Community-acquired Pneumonia: A Global Perspective. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(6):799-805.



УДК 616.61-002.3-036.87:616.34:577.1

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part 1\).127251](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part 1).127251)

*Н.М. Степанова*<sup>1</sup>,  
*В.Є. Дряньська*<sup>2</sup>,  
*Л.В. Король*<sup>3</sup>,  
*Л.Я. Мигаль*<sup>3</sup>,  
*В.С. Савченко*<sup>2</sup>

**ВПЛИВ ІНДИГЕННОЇ МІКРОБІОТИ  
КИШКІВНИКА НА ІНТЕНСИВНІСТЬ  
ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ  
ТА ЦИТОКІНОВУ ЛАНКУ ІМУНІТЕТУ  
В ЖІНОК З РЕЦИДИВУЮЧИМ  
ПІСЛОНЕФРИТОМ**

*ДУ «Інститут нефрології НАМН України»  
відділ нефрології та діалізу*<sup>1</sup>  
(зав. – д. мед. н., с. наук. с. Н.М. Степанова)  
*лабораторія імунології*<sup>2</sup>  
(зав. – д. мед. н., проф. В.Є. Дряньська)  
*лабораторія біохімії*<sup>3</sup>  
(зав. – д. біол. н., с. наук. с. Л.В. Король)  
вул. Дегтярівська, 17-В, Київ, 04050, Україна  
*SI «Institute of Nephrology NAMN of Ukraine»  
Department of Nephrology and Dialysis*<sup>1</sup>  
*Laboratory of Immunology*<sup>2</sup>  
*Laboratory of Biochemistry*<sup>3</sup>  
Degtyarivska str., 17-B, Kyiv, 04050, Ukraine  
e-mail: nmstep@ukr.net

**Ключові слова:** *лактобактерії, кишківник, оксидативний стрес, цитокіни, рецидивуючий пієлонефрит*  
**Key words:** *lactobacilli, intestine, oxidative stress, cytokines, recurrent pyelonephritis*

**Реферат.** Влияние индигенной микробиоты кишечника на интенсивность оксидативного стресса и цитокиновое звено иммунитета у женщин с рецидивирующим пиелонефритом. Степанова Н.М., Дриянская В.Е., Король Л.В., Мигаль Л.А., Савченко В.С. Целью работы было исследовать изменения показателей интенсивности оксидативного стресса (ОС) и концентрации цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина 10 (ИЛ-10) в зависимости от содержания *Lactobacillus spp.* в общей бактериальной массе толстого кишечника больных рецидивирующим пиелонефритом. Материалы и методы. В одномоментное обсервационное исследование было включено 64 женщины с рецидивирующим течением ПН в возрасте  $39,5 \pm 3,2$  года. В зависимости от количества лактобактерий в общей бактериальной массе толстого кишечника, пациентки были разделены на 2 группы: I группа ( $n=38$ ) – пациентки с дефицитом лактобактерий, II группа ( $n=26$ ) – больные с нормальным содержанием лактобактерий. Интенсивность ОС оценивали путем определения индекса ОС (ИОС) как соотношения суммарных изменений активности оксидативных процессов к показателю антиоксидантной емкости крови. В крови также определяли концентрацию фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина 10 (ИЛ-10). Локальное воспаление характеризовали по определению содержания С-реактивного протеина (СРП), малонового диальдегида (МДА) и активности лизосомальных гидролаз N-ацетил- $\beta$ -D-гексозаминидазы (НАГ) и  $\beta$ -галактозидазы ( $\beta$ -Гал) в моче. Результаты. Для пациенток с ПН и дефицитом лактобактерий характерно статистически значимое повышение ИОС ( $p=0,03$ ), концентраций МДА ( $p=0,01$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $p=0,007$ ) в крови, наряду с увеличением содержания в моче СРП ( $p=0,045$ ) и активности НАГ и  $\beta$ -Гал ( $p=0,045$ ). Определялась достоверная регрессионная зависимость между ИЛ-10 в крови и НАГ в моче ( $p=0,003$ ), а также МДА и ФНО- $\alpha$  крови ( $p=0,02$ ). Выводы. Полученные результаты подтверждают данные экспериментальных исследований о ведущей роли индигенной микробиоты кишечника в развитии ОС и воспалительного процесса.

**Abstract.** The effects of gut indigenous microbiota on intensity of oxidative stress and the cytokine immunity in women with recurrent pyelonephritis. Stepanova N.M., Driyanska V.E., Korol L.V., Mihal L.Ya., Savchenko V.S. The aim of our study was to investigate the oxidative stress (OS) intensity and concentration of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukin 10 (IL-10) depending on the content of *Lactobacillus spp.* in the colon of patients with recurrent pyelonephritis. Materials and methods. The observational study involved 64 women with recurrent pyelonephritis, aged  $39.5 \pm 3.2$  years. According to the quantitative content of *Lactobacillus spp.* in the patients' intestine, the women were divided into two groups: the first group of the patients ( $n=38$ ) had a deficit of *Lactobacillus spp.* in the intestine, and the second one ( $n=26$ ) didn't have any disorders. The intensity of OS was estimated by determining the OS index (OSI) as the ratio of total changes in the activity of oxidative processes to the total antioxidant capacity of blood. The blood concentration of TNF- $\alpha$  and interleukin 10 was determined. The local inflammation was characterized by the determination of the content of C-reactive protein (CRP), malondialdehyde (MDA) and the activity of N-acetyl- $\beta$ -D-hexosaminidase (HEX) and  $\beta$ -galactosidase ( $\beta$ -gal) in urine. Results. The blood levels of OSI, MDA and TNF- $\alpha$  in the women with the deficit of *Lactobacillus spp.* in the gut were significantly higher compared with the deficit-free patients ( $p=0.03$ ,  $p=0.01$  and  $p=0.007$ , respectively). Moreover, in the patients with the deficit of intestine *Lactobacillus spp.*, we observed high levels of CRP ( $p=0.045$ ), HEX and  $\beta$ -gal ( $p=0.045$ ) in the urine. In addition, a significant regression was found between IL-10 in the blood and HEX in the urine ( $p=0.003$ ), as well as MDA and TNF- $\alpha$  in the blood ( $p=0.02$ ). Conclusions. Thus, the results of our work confirm the experimental studies data which demonstrate the leading role of gut indigenous microbiota in the development of the OS and inflammatory process.

Піелонефрит (ПН) являє собою бактеріально зумовлене вогнищеве запалення інтерстицію нирок із формуванням рубців і наступним ураженням усіх структур нефрону [1]. Унаслідок прямої дії бактерій, гіпоксії та запальної реакції відбувається зростання продукції активних метаболітів кисню (АМК), тоді як несвоєчасне їх знешкодження сприяє розвитку оксидативного стресу (ОС) [15]. ОС, у свою чергу, стимулює рецептори клітин, що індукують продукцію прозапальних цитокинів та експресію адгезивних молекул [5, 15]. До того ж, утворення АМК є основою неспецифічного імунітету: фагоцитоз призводить до багаторазового збільшення вмісту

вільних радикалів у фагоцитуючих клітинах з одночасним підвищенням споживання кисню [7]. Моноцити та макрофаги, що мігрують до тканин у відповідь на дію імунних комплексів, здатні також продукувати АМК, що призводять до пошкодження клітин нирок [5, 8].

Основою лікування хворих на ПН є застосування антибактеріальних лікарських засобів [6], які можуть порушувати якісний та кількісний склад микробиоти кишківника [10, 13, 14].

Бактерії сімейства *Lactobacillus* – непатогенні грампозитивні облігатні анаероби з високою ферментативною активністю. У процесі життєдіяльності лактобактерії вступають у складні

взаємини з іншими мікроорганізмами, в результаті чого пригнічуються гнильні та піогенні умовно-патогенні мікроорганізми, за рахунок здатності утворювати цілий ряд таких речовин, як молочна кислота, лізоцим, лактоцини В, F, J, M, лактоцидин і ацидолін, які володіють антибактеріальним ефектом [4]. Крім того, індигенна мікробіота кишківника бере участь у функціонуванні як локальної, так і системної імунної відповіді. Крім того, гомеостатичний контроль окисно-відновного середовища, який здійснює епітелій кишківника, є балансом між інтенсивністю окисних процесів та антиоксидантним захистом (АОЗ) організму [3, 11].

Сучасні наукові дослідження спрямовані на вивчення впливу мікробіоти кишківника на інтенсивність ОС. Так, в експерименті було продемонстровано зворотній кореляційний зв'язок між інтенсивністю ОС та складом мікробіоти кишківника тварин (з нормальним вмістом *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*), а також прямий зв'язок з надмірною кількістю кишкової палички. Авторами було висунуто припущення, що нормальна мікрофлора товстої кишки відіграє вирішальну роль у захисті від кишкової інфекції за рахунок індукції прозапальних та прооксидантних реакцій [9, 12]. Незважаючи на вищевикладене, розуміння сигнальних подій, ініційованих вільними радикалами, та фізіологічної відповіді організму має ключове значення для поглиблення нашого розуміння щодо участі мікрофлори кишківника в ініціації ОС з потенціалом для розробки нових терапевтичних втручань [3].

Метою цієї роботи було дослідити вплив дефіциту індигенної мікробіоти кишківника на інтенсивність ОС та системну імунну відповідь за рівнями про-/протизапальних цитокінів у хворих на рецидивуючий ПН.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До одномоментного обсерваційного дослідження було залучено 64 жінки з хронічною хворобою нирок I-II стадії: неускладнений ПН з рецидивуючим перебігом, віком від 19 до 68 років (у середньому  $39,5 \pm 3,2$  року). Тривалість захворювання пацієнок коливалась від півроку до 18 років та в середньому становила  $6,0 \pm 4,1$  року. Кількість рецидивів на рік у середньому становила  $6,2 \pm 1,9$ . Залежно від результатів бактеріологічного дослідження калу з визначенням кількості лактобактерій у фекаліях, пацієнтки були розподілені на 2 групи: I група – з

дефіцитом лактобактерій у складі мікробіоти кишківника ( $n=38$ ), II група – хворі з нормальним вмістом лактобактерій ( $n=26$ ).

Усі пацієнтки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження був схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Концентрацію ФНП- $\alpha$  та ІЛ-10 у крові хворих та умовно здорових донорів досліджували за допомогою імуноферментного аналізатора «SunRise TouchScreen», використовували тест-системи «Diaclone» (Франція), «Вектор Бест» (РФ). Інтенсивність ОС оцінювали, розраховуючи індекс ОС (ІОС) за формулою [8] як співвідношення сумарних змін активності оксидативних процесів до показника антиоксидантної ємності крові. У сечі пацієнтів визначали вміст С-реактивного протеїну імунотурбідиметричним методом за допомогою тест-систем «Філісіт», концентрацію МДА по реакції з тіобарбітуровою кислотою [8] та активність лізосомальних гідролаз N-ацетил- $\beta$ -D-гексозамінідази (НАГ) та  $\beta$ -галактозидази ( $\beta$ -Гал) [8]. Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програми «MedCalc» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смирнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Стьюдента (kS).

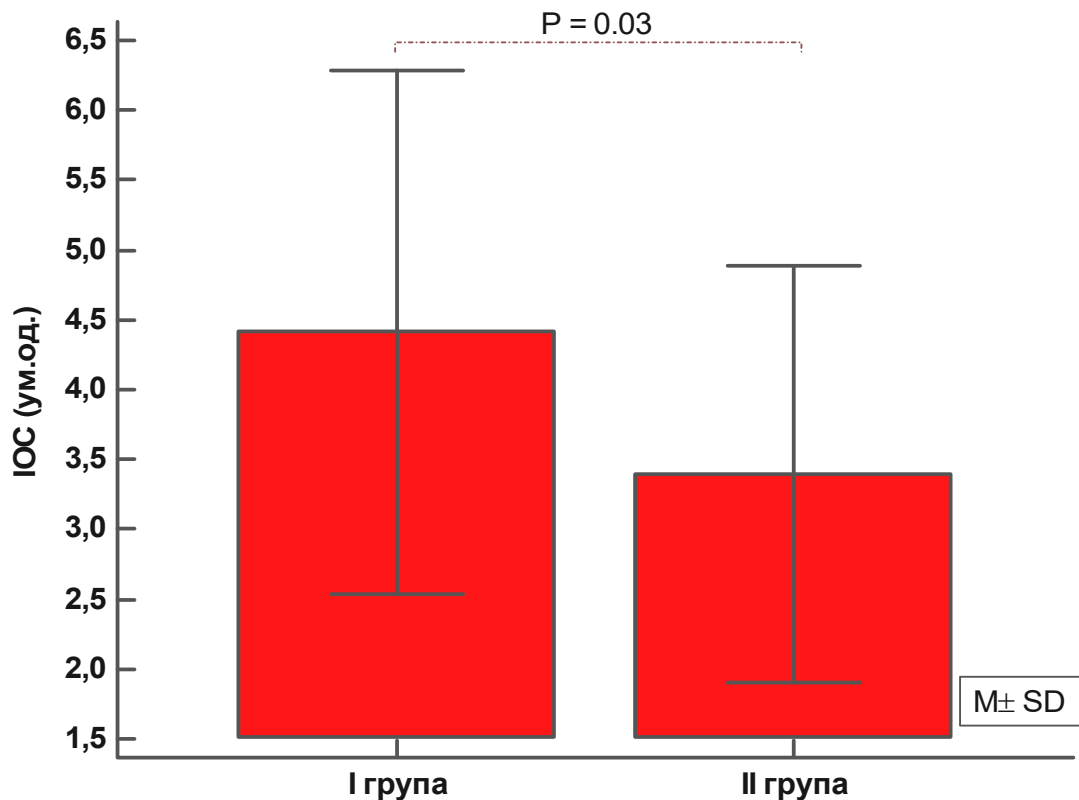
#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз оксидантно-антиоксидантних показників у біологічному матеріалі пацієнок групи I виявив достовірне підвищення ІОС у сироватці крові (рис. 1).

Однофакторний регресійний аналіз засвідчив достовірний вплив дефіциту лактобактерій у кишківнику хворих на інтенсивність ОС: рівняння регресії –  $y=3,5379+0,7668 x$ ;  $F=3,5 \pm 0,36$ ; 95% ДІ –  $2,8-4,3$ ;  $p<0,0001$ .

Крім того, нами визначено статистично значуще підвищення концентрації СРП, МДА й активності лізосомних гідролаз у сечі пацієнок з дефіцитом лактобактерій (I група) порівняно з жінками II групи (табл.).

Встановлений прямий кореляційний зв'язок між концентрацією МДА у сечі та кількістю лактобактерій у загальній бактеріальній масі товстого кишківника ( $r=0,476$ ,  $p<0,05$ ).



**Рис. 1. ІОС у сироватці крові залежно від вмісту лактобактерій у товстому кишківнику хворих на рецидивуючий ПН**

Як відомо, синтез СРП ініціюють численні чинники: антигени бактеріальної, вірусної, грибової природи, імунні комплекси, продукти пошкодження тканин, токсини та інше [2]. Підвищення його в сечі свідчить про активність

локального запального процесу в нирках. Для пацієнток з дефіцитом лактобактерій характерно зростання на 50% концентрації СРП та на 40% активності лізосомних гідролаз у сечі.

**Вміст досліджуваних показників у сечі залежно від кількості лактобактерій у товстому кишківнику хворих на рецидивуючий ПН (M±SD)**

Показник	I група (n=38)	II група (n=26)	p
МДА (ммоль/л)	4,15±0,41	2,13±0,22	0,01
СРП (мг/л)	7,89±1,2	5,25±1,08	0,045
НАГ (мкмоль/год/ ммоль креатиніну сечі)	28,64±3,69	20,22±3,15	0,045
β-Гал (мкмоль/год/ ммоль креатиніну сечі)	16,72±1,38	12,02±1,82	0,045

Порівняльний аналіз вмісту прозапальних медіаторів у крові пацієнток залежно від вмісту лактобактерій продемонстрував зростання концентрації ФНП-α в пацієнток I групи: 21,7±7,6

проти 10,8±9,6 пг/мл (p=0,007) (рис. 2), тоді як вміст ІЛ-10 статистично не відрізнявся між пацієнтками обох груп: 4,3±2,9 проти 2,77±2,03 пг/мл, p=0,28.

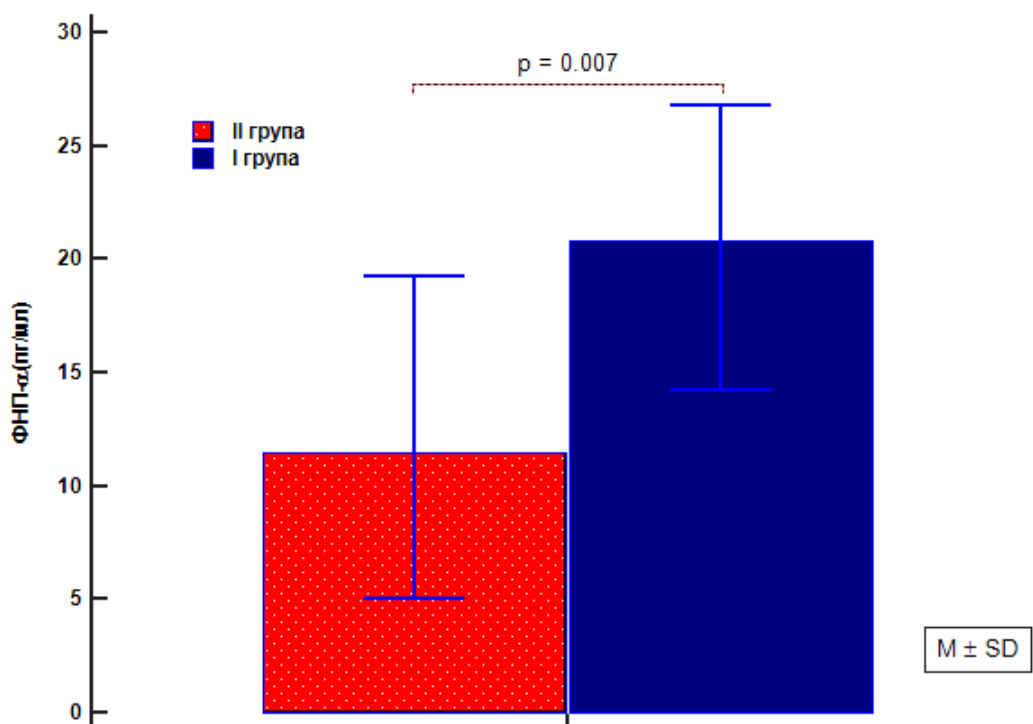


Рис. 2. Концентрація ФНП-α в сироватці крові залежно від вмісту лактобактерій у загальній бактеріальній масі товстого кишківника хворих на рецидивуючий пієлонефрит

Крім того, нами визначено достовірну регресійну залежність між вмістом ІЛ-10 у сироватці крові

та НАГ (рис. 3). Чим вищим був вміст МДА крові, тим більшою була концентрація ФНП-α (рис. 4).

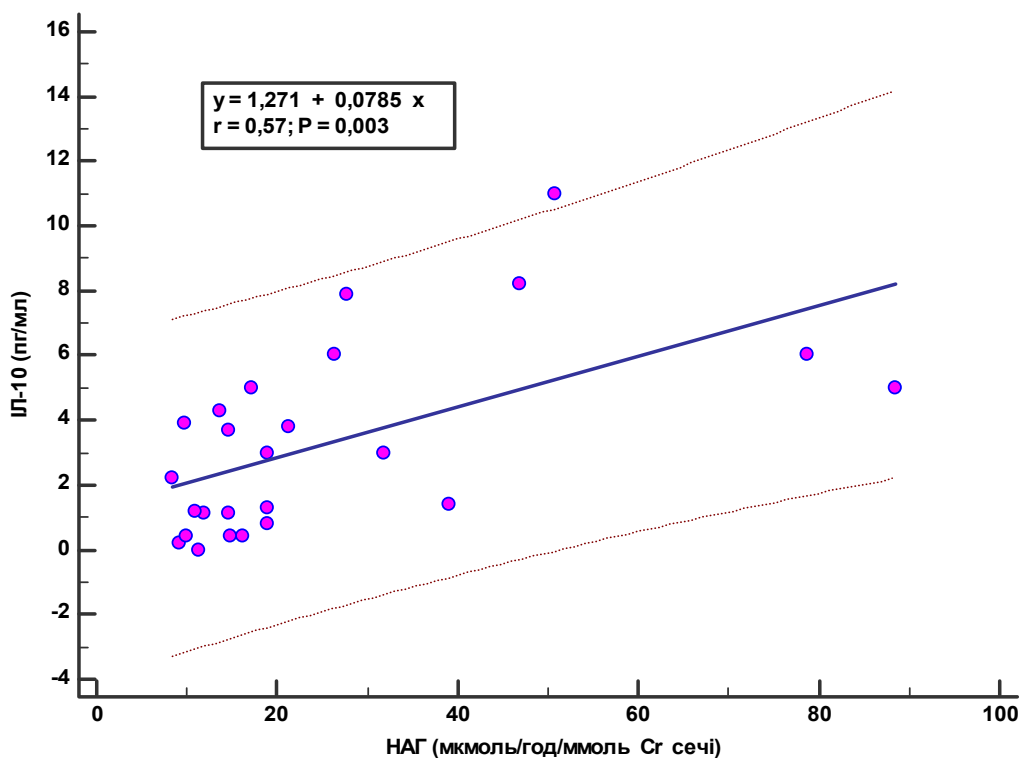
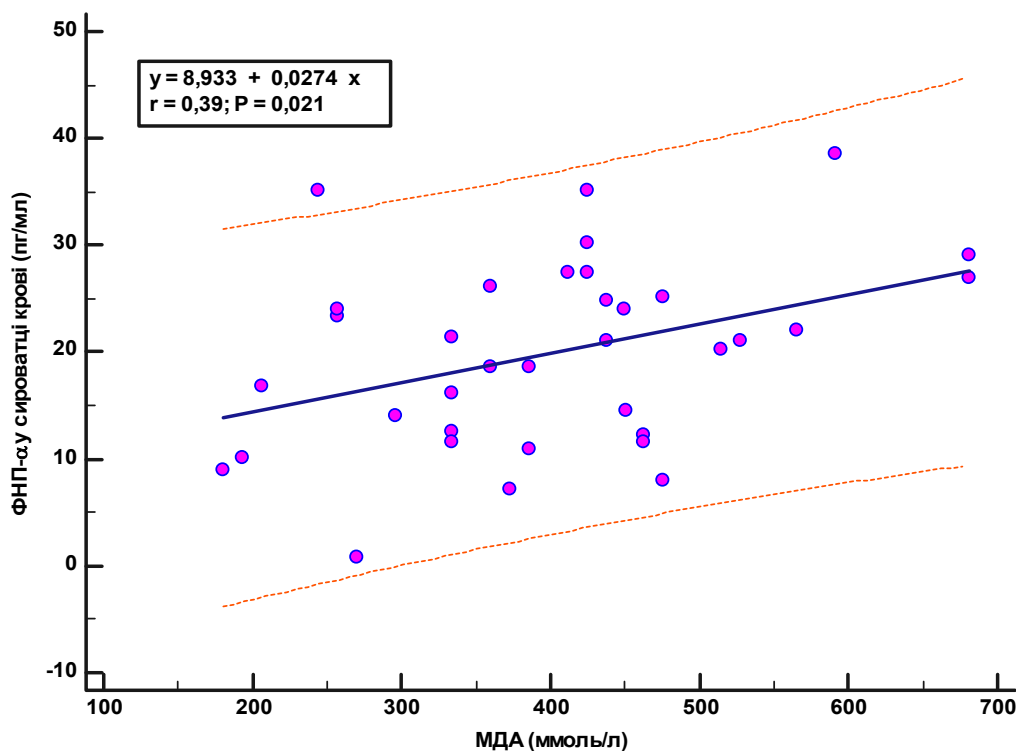


Рис. 3. Регресійна залежність між вмістом ІЛ-10 у сироватці крові та НАГ сечі хворих на ПН



**Рис. 4.** Регресійна залежність між вмістом ФНП-α та МДА у крові хворих на ПН

Отже, у пацієнок з рецидивуючим ПН зниження індигенної мікробіоти кишківника асоціюється зі зростанням інтенсивності ОС, сприяючи стимуляції системної прозапальної імунної відповіді. Постійно висока інтенсивність окисних реакцій на фоні запалення та дефіциту системи антиоксидантного захисту сприяє пролонгації ОС і, як наслідок, призводить до ушкодження клітин нирок.

**ВИСНОВКИ**

Таким чином, у хворих на рецидивуючий ПН з дефіцитом лактобактерій у складі мікробіоти кишківника спостерігається достовірно вища інтенсивність ОС та підвищення концентрації ФНП-α в крові. Отримані нами результати підтверджують дані експериментальних досліджень щодо провідної ролі індигенної біоти кишківника в розвитку ОС та прозапальної імунної відповіді.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Колесник М.О. Основи нефрології / М.О. Колесник; за ред. М.О. Колесника. – Київ, 2013. – 380 с.
2. Association of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 with chronic kidney disease / B.T. Lee, F.A. Ahmed, L.L. Hamm [et al.] // BMC Nephrology. – 2015. – Vol. 16. – P.77. doi:10.1186/s12882-015-0068-7
3. Circu M.L. Intestinal redox biology and oxidative stress / M.L. Circu, T.Y. Aw // Semin. Cell Dev. Biol.- 2012. - Vol. 23.- P. 729-737. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.03.014
4. Control of Pathogens and Pathobionts by the Gut Microbiota / N. Kamada, G.Y. Chen, N. Inohara, G. Núñez // Nat. Immunol. – 2013. – Vol. 14, N 7. – P. 685-690. doi: 10.1038/ni.2608
5. Gaïseniuk F.Z. Proinflammatory cytokines in patients with pyelonephritis / F.Z. Gaïseniuk, V.E. Driianskaia, G.N. Drannik // Lik. Sprava. – 2013. – Vol. 6. – P. 32-37.
6. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe (Chairman), R. Bartoletti, T. E. Bjerklund-Johansen [et al.] // Eur. Association Urology. – 2015. [https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections\\_LR2.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf)
7. Heymann F. Monocytes and macrophages as cellular targets in liver fibrosis / F. Heymann, C. Trautwein, F. Tacke // Inflamm. Allergy Drug Targets. – 2009. – Vol. 8, N 4. – P. 307-318. doi: 10.2174/18715280978935223
8. Korol L. Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis / L.V. Korol, L.Ya Migal, N.M. Stepanova // Ukr. Biochem. J. – 2017. – Vol. 89, N 2. – P. 99-105. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj89.02.099>
9. Mardinoglu A. The gut microbiota modulates host amino acid and glutathione metabolism in mice / A. Mardinoglu, S. Shoaie, M. Bergentall / Mol. Systems Biology. – 2015. – Vol. 11, N 10. doi: 10.15252/msb.20156487

10. Mikkelsen K.H. Effect of Antibiotics on Gut Microbiota, Gut Hormones and Glucose Metabolism (Electronic resource) / K.H. Mikkelsen, M. Frost, M.I. Bahl // PLoS ONE.- 2015.- Vol. 10, N 11. doi: 10.1371/journal.pone.0142352

11. Núria Macha. Endurance exercise and gut microbiota: A review (Electronic resource) / Núria Macha, Dolors Fuster-Botellaa // J. Sport Health Science. – 2017. – Vol. 6, N 2. – P. 179-197. doi.org/10.1016/j.jshs.2016.05.001

12. Regulation of an antioxidant blend on intestinal redox status and major microbiota in early weaned piglets / J. Xu, C. Xu, X. Chen [et al.] // Nutrition. – 2014. – Vol. 30. – P. 584-589. doi: 10.1016/j.nut.2013.10.018.

13. Role of the normal gut microbiota / S.M. Jandhyala, R. Talukdar, C. Subramanyam [et al.] // World J. Gastroenterology: WJG. – 2015. – Vol. 21, N 29. – P. 8787-8803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787

14. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota (Electronic resource) / S. Panda, I. Elkhader, F. Casellas [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, N 4. doi: 10.1371/journal.pone.0095476

15. Study of oxidative stress in advanced kidney disease / M.J. Puchades Montesa, M.A. González Rico, M.A. Solís Salguero [et al.] // Nefrología. – 2009. – Vol. 29, N 5. - P. 464-473. doi: 10.5414/CN107639 PMID: 23782545

## REFERENCES

1. Kolesnyk MO, editor. [Fundamentals of Nephrology]. Kyiv. 2013;380. Ukrainian.

2. Lee BT, Ahmed FA, Lee Hamm L, et al. Association of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 with chronic kidney disease. BMC Nephrology. 2015;16:77. doi: 10.1186/s12882-015-0068-7

3. Circu ML, Aw TY. Intestinal redox biology and oxidative stress. Semin Cell Dev Biol. 2012;23:729-37. doi: 10.1016/j.semdb.2012.03.014

4. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of Pathogens and Pathobionts by the Gut Microbiota. Nat Immunol. 2013;14(7):685-90. doi: 10.1038/ni.2608

5. Gaïseniuk FZ, Driianskaia VE, Drannik GN. Pro-inflammatory cytokines in patients with pyelonephritis. Lik Sprava. 2013;6:32-7.

6. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology; 2015. Available from: [https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections\\_LR2.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf)

7. Heymann F, Trautwein C, Tacke F. Monocytes and macrophages as cellular targets in liver fibrosis. Inflamm Allergy Drug Targets. 2009;8(4):307-18. doi: 10.2174/18715280978935223

8. Korol LV, Migal LYa, Stepanova NM. Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis. Ukr. Biochem. J. 2017;89(2):99-105. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj89.02.099>

9. Mardinoglu A, Shoaie S, Bergentall M, et al. The gut microbiota modulates host amino acid and glutathione metabolism in mice. Molecular Systems Biology. 2015;11(10). doi: 10.15252/msb.20156487

10. Mikkelsen KH, Frost M, Bahl MI. Effect of Antibiotics on Gut Microbiota, Gut Hormones and Glucose Metabolism. PLoS ONE. 2015;10(11). doi: 10.1371/journal.pone.0142352

11. Núria Macha, Dolors Fuster-Botellaa Endurance exercise and gut microbiota: A review. J. Sport and Health Science. 2016;6(2):179-192. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2016.05.001>

12. Xu J, Xu C, Chen X, et al. Regulation of an antioxidant blend on intestinal redox status and major microbiota in early weaned piglets. Nutrition. 2014;30:584-9. doi: 10.1016/j.nut.2013.10.018

13. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota World Journal of Gastroenterology: WJG. 2015;21(29):8787-803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787

14. Panda S, Elkhader I, Casellas F, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. PLoS One. 2014;9(4). doi: 10.1371/journal.pone.0095476

15. Puchades Montesa MJ, González Rico MA, et al. Solís Salguero MA. Study of oxidative stress in advanced kidney disease. Nefrología. 2009;29(5):464-73. doi: 10.5414/CN107639 PMID: 23782545

