

© Евдокимова Н.В., Черненькая Т.В., 2024

УДК 616-093/-098

Евдокимова Н.В., Черненькая Т.В.**Современный взгляд на микробиом мочевыводящих путей**ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы,
129090, Москва, Россия, Большая Сухаревская пл., д. 3, корп. 1

В обзоре представлены последние данные о микробиоме мочевыводящих путей (МВП). Наличие резидентного микробиома МВП стало неожиданным открытием последних лет. Было обнаружено, что среди постоянных обитателей МВП преобладают медленно растущие трудно культивируемые виды, в том числе анаэробные бактерии. В связи с этим назрела насущная необходимость в пересмотре ряда аспектов общепринятых схем диагностики, картины патогенеза, терапевтических подходов в лечении инфекций мочевыводящих путей, ранее опиравшихся на представление о стерильности МВП. Разрабатывается концепция «здорового микробиома» МВП. Получила очередное подтверждение необходимость сопоставления микробиологических находок с клинической картиной заболеваний. Показано, что изменения в микробном сообществе кишечника напрямую влияют на микрофлору МВП. Поэтому одним из перспективных подходов терапии хронических инфекций мочевыводящих путей является создание сложных многокомпонентных синбиотиков, содержащих нормальных обитателей кишечного тракта и необходимые для их роста субстраты. Уже сейчас при комплексном лечении хронических инфекций мочевыводящих путей используют пробиотики, фекальную трансплантацию и специальные диеты. Лавинообразный рост числа работ по изучению микробиомов человека позволяет ожидать значительный прогресс в области практического применения результатов этих исследований в ближайшее время.

Ключевые слова: мочевыводящих путей; здоровый микробиом; хронические инфекции мочевыводящих путей; коррекция микробиомов; кишечная микрофлора; синбиотики

Для цитирования: Евдокимова Н.В., Черненькая Т.В. Современный взгляд на микробиом мочевыводящих путей. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68(1): 138-144.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.01.138-144

Участие авторов: концепция, участие в организации процесса, написание текста статьи – Евдокимова Н.В.; корректировка и редактирование – Черненькая Т.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для корреспонденции: Евдокимова Наталья Витальевна, e-mail: env1111@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.01.2024

Принята к печати 25.01.2024

Опубликована 28.03.2024

Evdokimova N.V., Chernenkaya T.V.**A modern view of the urinary tract microbiome**N.V. Sklifosovsky Research institute of Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department,
3, bld. 1 Bolshaya Sukharevskaya, Moscow, 129090, Russian Federation

This review presents current reports on the urinary tract microbiome (UTM). Finding of a resident UTM has become an unexpected discovery in recent years. It was found that slow-growing, fastidious or nutritionally demanding species, including anaerobic bacteria, predominated among the UTM inhabitants. Thus, a vital need emerged to revise some aspects of generally accepted diagnostic schemes, the pathogenesis and approaches to the treatment of urinary tract infections, which had previously based on the idea of urinary tract sterility. The concept of a «healthy UTM» is being developed. The need to compare microbiological findings with clinical signs was confirmed again. Changes in the intestinal microbial community directly affect the urinary tract microflora. Therefore, one of the promising approaches to the treatment of chronic urinary tract infections is the creation of complex multicomponent synbiotics, that include normal inhabitants of the intestinal tract, and the substrates necessary for their growth. Already now, probiotics, fecal transplantation, and special diets are used in the complex treatment of chronic urinary tract infections. The avalanche-like growth in the number of human microbiome studies allows us to expect a significant progress in their practical application in the near future.

Keywords: urinary tract microbiome; healthy microbiome; chronic urinary tract infections; microbiome correction; intestinal microflora; synbiotics

For citation: Evdokimova N.V., Chernenkaya T.V. A modern view of the urinary tract microbiome. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(1): 138-144. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2024.01.138-144

Author's contribution: participation in the organization of the process, writing the text – Evdokimova N.V.; correction and editing the text of the article approval – Chernenkaya T.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: **Natalya V. Evdokimova**, Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Microbiology, PhD, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russian Federation, e-mail: env1111@yandex.ru

Information about the authors:

Evdokimova N.V., <https://orcid.org/0000-0001-7473-8727>

Chernenkaya T.V., <https://orcid.org/0000-0002-6167-7117>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 12.01.2024

Accepted 25.01.2024

Published 28.03.2024

Введение

Представление о стерильности мочевыводящих путей долгое время ни у кого не вызывало сомнений. В настоящее время благодаря достижениям в области высокопроизводительных технологий секвенирования и новых методов культивирования обнаружен широкий спектр микробных обитателей мочевыводящих путей. Наблюдаемый стремительный прогресс в микробиомных исследованиях позволяет с высокой степенью уверенности говорить о том, что результаты этих работ уже в ближайшем будущем будут использованы не только для диагностики, но и для разработки новых методов профилактики и лечения воспалительных патологий органов мочевыводящей системы. Это прежде всего касается хронических форм инфекций мочевыводящих путей, трудно поддающихся лечению в рамках старых классических подходов.

В данном обзоре мы попытались обобщить имеющиеся в свободном доступе (PubMed) сведения о микробиоме мочевыводящих путей (МВП), осветить некоторые аспекты патогенеза урологических инфекций, а также представить результаты применения этих данных для разработки методов профилактики и лечения инфекций мочевыводящих путей в амбулаторной и клинической практике.

«Здоровый микробиом»

С точки зрения микробной экологии, МВП представляют собой специфическую экологическую нишу, населенную резидентной микрофлорой, то есть микрофлорой, постоянно присутствующей в МВП. Такое представление сформировалось недавно и постоянно пополняется новыми доказательствами своей правомерности [1-5]. Имеющиеся данные о струк-

туре и строении микробиома МВП свидетельствуют о его чрезвычайной сложности и динамичности. Микробиом МВП непосредственно участвует в поддержании нормального функционирования мочевыводящей системы, защищая от проникновения чужеродной патогенной микрофлоры. Это динамичное равновесие могут нарушить любые стрессовые факторы, как внутренние, так и внешние. Стрессоустойчивость этой системы, в частности, определяется врожденными анатомическими особенностями, эффективностью работы иммунной системы, гормональным фоном, возрастными изменениями, образом жизни и т.д. У людей с любыми дисфункциями органов мочевыводящей системы отмечают значительные сдвиги в структуре и составе микробиомов [1-6].

В настоящее время продолжают работы по выработке критериев того, что считать нормальным микробиомом МВП. Как и в случае с кишечным микробиомом предполагается наличие «корового» микробиома, под которым подразумевают постоянно обитающие виды микроорганизмов [1]. Однако выявляемая чрезвычайная вариабельность состава микробиомов значительно затрудняет выработку критериев нормы или отклонений от нее. Как полагает ряд исследователей, использование экологического подхода, который подразумевает единство среды обитания и населяющих ее организмов, может помочь в решении этой задачи [5]. Представление об экологических нишах (эко-нишах), каждая из которых имеет специфический набор физико-химических факторов, обеспечивающих проживание в них конкретных сообществ микроорганизмов, кажется вполне здравым. Мочевыводящие пути традиционно подразделяют на верхние (включают почки и мочеточники) и нижние (мочевой пузырь и уретра). И действительно, с некоторой долей обоб-

щения, можно выявить свою специфику для каждого отдела МВП, обусловленную строением и свойствами эпителия, наличием клеток иммунной системы т.д. [1, 5]. Способность микроорганизмов заселять (колонизировать) ту или иную эконишу определяется такими факторами среды, как кислотность (рН), парциальное давление кислорода, осмотическое давление, наличие питательных веществ, специфических мест для адгезии микробных клеток [6, 7]. Сложный состав мочи (до 2600 органических и минеральных соединений, в том числе аминокислоты, углеводы разной степени сложности, а также фрагменты слущенного эпителия) может «перекрыть» пищевые потребности самых взыскательных микроорганизмов. Показано, что обнаруживаемые в моче представители рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Streptococcus* синтезируют широкий круг внеклеточных гидролитических ферментов, способных расщеплять муцин и другие сложные полимерные соединения, образующие внешний каркас клеток эпителия МВП [7].

Важным фактором является и «география» экотопов или их взаимное расположение. Существенный вклад в микробное население МВП вносит кишечная и влагалищная микрофлора [1, 7, 8].

Что показывают культуральные методы. Результаты исследований, проведенных стандартным методом посева мочи, свидетельствуют о том, что МВП здоровых людей в норме содержат небольшое количество микробных клеток — от 10 до 10^3 кл/мл [1]. В связи с этим всегда сохраняется угроза искажения результатов при несоблюдении жестких требований к процедуре отбора. Наиболее распространенный способ — отбор средней порции свободно вытекающей мочи, который прост и удобен, но всегда несет риск контаминации. Трансуретральный катетер и надлобковая пункция позволяют получить более аккуратные и сопоставимые результаты. Из этого следует более предпочтительный выбор катетера из-за большей, по сравнению с пункцией, простотой и безопасностью процедуры [1, 9]. В любом случае, все методы имеют свои преимущества и недостатки, поэтому в каждом конкретном случае приходится делать выбор.

В последнее десятилетие в исследовательских целях стали использовать так называемый расширенный метод культивирования проб мочи (англ. «enhanced quantitative urine culture, EQUС»), который включает посевы разных количеств мочи (0,01, 0,1, 1 мл и т.д.) на ряд сред с последующим культивированием в аэробных, микроаэрофильных и анаэробных условиях в течение не менее 5 сут [11]. Разработаны варианты EQUС разной степени «расширенности». Дальней-

шая видовая идентификация проводится с помощью 16S рРНК-секвенирования [10, 11]. Полученные результаты подтвердили суммарно небольшое количество клеток микроорганизмов (не более 10^3 кл/мл) в моче здоровых людей. Однако данные, полученные с помощью EQUС, показали, что при использовании классического культурального метода «недоучитывается» от 67 до 88 % видов [12]. Очевидно, что число выделяемых видов при использовании расширенного метода культивирования значительно возрастает потому, что при классическом методе выделения (посев на одну-две среды, аэробные условия, рост не более 24-48 ч) «пропускаются» медленно растущие, с особыми потребностями виды, микроаэрофильные и анаэробные микроорганизмы.

Сопоставление результатов EQUС с данными метагеномного анализа показало, что EQUС охватывает более 70% родов, обнаруженных с помощью методов метагеномики. При этом «не учтенными» оказались анаэробные бактерии, принадлежащие к типам *Actinobacteria* (роды *Propionimicrobium*, *Varibaculum*, *Atopobium*), *Firmicutes* (роды *Peptoniphilus*, *Megasphaera*, *Fingoldia*) или *Bacteroidetes* (род *Prevotella*) [1, 13]. В связи с этим открылся интересный аспект присутствия в МВП анаэробной микрофлоры, о которой ранее не вставал даже вопрос. Стоит заметить, однако, что при всех своих достоинствах расширенный культуральный метод (EQUС) является трудоемким, материалоемким и времязатратным, поэтому его использование в рутинной практике пока представляется малодоступным.

Метагеномные исследования. В настоящее время метагеномное секвенирование следующего поколения (англ. «new generation sequencing, NGS») является важным исследовательским инструментом в комплексном анализе ДНК и РНК бактерий, грибов и вирусов в клинических образцах. Разработан целый спектр методов прямого выделения и анализа генетического материала из различных биоматериалов. Это особая обширная область научных исследований со своей терминологией, методологией и даже философией. Для исследования клинических образцов материала из МВП (в основном, моча, реже пунктат) реализуют два основных подхода [14-16]. Первый состоит в выявлении конкретных родов и видов микроорганизмов с помощью ПЦР-секвенирования определенных вариабельных участков 16S рРНК (поиск ампликонов, заданных праймерами). Для исследования берется материал из колоний с последующим проведением расширенного культурального метода EQUС. Задачей второго подхода является обнаружение всех генети-

ческих микробных детерминант, выявление полного спектра микроорганизмов, даже тех, о существовании которых ранее было ничего не известно. Для этого используют полное секвенирование всего ДНК или РНК, выделенного из конкретного образца (англ. «whole-genome shotgun metagenomic sequencing, WGMS»). Задавая определенную глубину считывания (уровень детализации — до семейства, рода, вида и т.д.), можно получить всю картину микробного мира, даже выявить его функциональные или метаболические особенности. Большой помехой при этом является низкая микробная биомасса и загрязненность проб мочи генетическим материалом человека, поэтому возрастает роль технологий очистки от фонового загрязнения или обогащения микробным компонентом [15, 17]. Этап математической обработки полученных данных в рамках принятых в настоящее время биоинформационных подходов также не лишен «подводных камней». Результаты расчетов целиком определяются тем, на основании каких баз данных производился анализ, при этом дело даже не в полноте той или иной базы, а в принципах и методах формирования, глубине обработки данных и т. д. [16]. К тому же, несопоставимость результатов «отягощается» отсутствием свободного доступа ко всем базам. Указанные трудности, однако, никак нельзя считать непреодолимыми, и исследовательский потенциал методов метагеномики, метаболомики, метатранскриптомики и т. д. был и остается поистине неисчерпаем, о чем свидетельствует лавинообразный рост исследований и публикаций, наблюдаемый в последние годы.

Обычные обитатели мочевыводящих путей. Таксономическое профилирование микробиома МВП (определение конкретных обитателей) проводят, главным образом, с помощью ПЦР-секвенирования колоний клеток микроорганизмов, полученных в ходе проведения расширенного культурального метода EQUС, что позволяет выявлять реальные группы микроорганизмов, многие из которых неплохо изучены с точки зрения метаболических характеристик и клинической значимости.

Большинство таксонов, выделенных у здоровых людей, включают медленно растущие ауксотрофные (требующие добавление ростовых кофакторов) виды микроорганизмов, принадлежащие к пяти филам — *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* и *Proteobacteria*, в которые входят такие известные роды, как *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Staphylococcus* и *Streptococcus* [1, 10, 19]. При этом, как было сказано ранее, высокая индивидуальная (у каждого отдельного человека) вариабельность данных не по-

зволила сформировать даже приблизительный макет «корового» микробиома. Делаются попытки использовать кластерный анализ — выделить родственные в структурном отношении группы микробиомов на основании присутствия определенной группы микроорганизмов (приблизенный аналог «корового» микробиома) [15]. Как было сказано выше, остается также не решенной проблема контаминации кожной микрофлорой при отборе материала без помощи катетера или пункции. В связи с этим ставится под сомнение надежность некоторых данных, например, высокая частота обнаружения в моче мужчин и женщин видов бактерий, относящихся к роду *Corynebacterium*, которые по своим характеристикам относятся к комменсалам кожи [1].

Исследование женского микробиома МВП, проведенного методом полного секвенирования (WGMS), показало несомненную связь микробиомов МВП и влагалища, а также преобладание у женщин детородного возраста в микробиомах МВП и влагалища бактерий рода *Lactobacillus* (видов *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri* и *L. jensenii*) [13]. Протекторная роль лактобацилл во влагалище общеизвестна, и наличие «зеркального» сообщества в МВП позволяет предполагать их сходную роль в ином экотопе. Интересно, что генетические детерминанты лактобактерий нередко обнаруживают и в моче мужчин [12, 15].

Большинство проведенных работ представляют собой одномоментные исследования разных категорий людей («cross-sectional»), не дающие представления о динамической устойчивости микробиомов. Кроме того, репрезентативность данных представляется также недостаточной. Попытки соотнести микробиомы с генотипом или фенотипом человека пока не увенчались успехом.

Возбудители инфекций МВП, знакомые и незнакомые. Инфекционные заболевания мочевыводящих путей были и остаются в числе ведущих патологий. В амбулаторной практике урологические инфекции чаще развиваются у детей и людей пожилого возраста. Особенно часто их диагностируют у женщин в период постменопаузы, что во многом связано с изменением состояния слизистых оболочек МВП на фоне гормональных перестроек [19]. У женщин во всех возрастных группах преобладают неосложненные формы, которые характеризуются отсутствием обструктивных структурных изменений в почках и мочевыводящих путях [20]. С помощью стандартных методов исследования (бактериологический посев) в качестве возбудителей, как правило, выявляют кишечную палочку, энтерококки, стафилококки и представителей семейства *Enterococ-*

bacteriaceae [15]. Исследования микробиома показали не только присутствие спектра известных бактериальных возбудителей неосложненных форм инфекций мочевыводящих путей, но и присутствие архей, вирусов, грибов и простейших (трихомонад) [1, 15].

Что касается клинической практики, то особо актуальной была и остается проблема развития осложненных форм урологических инфекций, приводящих даже к септическим состояниям. Так, по данным американских исследователей, в США число ежегодных обращений по поводу инфекционных заболеваний МВП в отделения неотложной помощи превышает 1 млн, при этом более 100 тыс. человек госпитализируют [21]. Доля осложненных форм урологических инфекций достигает 45%, при этом преобладают женщины (40%), из них 62% – старше 65 лет. Изменения в микробиоме МВП связаны не только с особенностями возбудителей инфекции, но и с инвазивными лечебно-диагностическими мероприятиями (введение катетера, антибиотикотерапия) [15]. С помощью расширенного метода культивирования (EQUIC) было показано, что у пациентов с уроинфекцией значительно чаще, чем у здоровых людей, выделяли *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Aerococcus urinae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus anginosus* [12]. Также обнаруживали дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. orthopsilosis*, *C. tropicalis*), а также *Clavispora lusitaniae*, *Lodderomyces elongisporus*, *Meyerozyma guilliermondii* и *Malassezia globosa* [1, 15]. В целом, микробиом МВП пациентов с признаками инфекционных воспалительных патологий отличался меньшим видовым разнообразием и доминированием представителей семейства *Enterobacteriaceae* [15]. Стоит заметить, что снижение видового разнообразия наблюдали в диапазоне от 30 до 50 родов микроорганизмов на 1 пробу мочи, что на порядок превышает значения, получаемые методом стандартного посева (не более 3–5 видов).

И еще о хронических инфекциях мочевыводящих путей. Лечение хронических урологических инфекций было и остается трудно решаемой задачей (главным образом амбулаторной практики). Относительно причин их возникновения, а также патогенеза до сих пор остается много вопросов и неясностей [22]. Источники постоянной инфекции могут находиться как вовне, так и внутри МВП. Безусловно существует наследственная и приобретенная «склонность» к урологическим инфекциям (например, анатомические особенности, иммунологическая недостаточность и т.д.). Ряд исследователей получили прямые доказательства наличия постоянно персистирующих популяций микроорганиз-

мов в стенках мочевого пузыря [23, 24]. Среди внешних источников наиболее вероятным резервуаром является кишечная микрофлора, и это предположение представляется небезосновательным [25]. Об этом, в частности, свидетельствуют успехи в лечении хронических инфекций мочевыводящих путей с помощью фекальной трансплантации [1]. Интересным кажется и подход, основанный на разработке лечебных диет на основе растительных волокон и богатых полиненасыщенными жирными кислотами продуктов, с помощью которых нормализуется состав кишечной микробиоты, а это приводит к накоплению метаболитов с противовоспалительным действием [26]. И хотя работы по исследованию метаболома (профиля микробных метаболитов) человека находятся еще на начальных стадиях, но уже имеющиеся данные говорят о возможности коррекции, например, ингибирование синтеза провоспалительных и активирование синтеза противовоспалительных метаболитов [27]. Показано, что применение пробиотиков и синбиотиков приводит к нормализации кишечной микробиоты, перестройке метаболического профиля и снижению частоты возникновения постоперационных осложнений [28].

Насколько значимо выявление генетических детерминант археобактерий в поддержании хронических урологических инфекций, пока остается неясным, хотя число таких находок растет с каждым годом [29, 1]. Обнаружение представителей филы *Methanobacteriota* свидетельствует о несомненной связи с кишечным микробиомом. Археи, относящиеся к филам *Thermoproteota* и *Halobacteriota*, являются типичными обитателями морей и засоленных лагун. Их присутствие вполне закономерно (моча содержит высокие концентрации NaCl), но каков их вклад в патогенез хронических уроинфекций, пока не изучено.

Нам кажется преждевременным говорить о роли и других редких видов микроорганизмов, например, *Acidovorax*, *Rhodanobacter*, *Actinotignum* и *Oligella*, названия которых мало что говорят большинству клинических микробиологов [1–5]. Конечно, любое расширение горизонтов познания только способствует формированию профессионального подхода, но систематика и классификация микроорганизмов постоянно развивается и пересматривается, поэтому эта информация зачастую носит временный характер. Сказанное особенно актуально для обширной группы анаэробов. Нам представляется более важным формирование целостной картины, выявление механизмов саморегулирования функций микробиомов, которые можно было бы соотнести с клинической картиной заболеваний.

Об антибиотиках. Положение о том, что антибиотикотерапия радикально меняет состав и структуру микробиомов, давно стало аксиомой. Изучение влияния антибиотиков на микробиом МВП показало, что их применение приводит к значительному сокращению видового разнообразия и росту числа полирезистентных госпитальных штаммов энтеробактерий [30]. Более того, после курса антибиотикотерапии никакие микробиомы (кишечника, влагалища, ротоглотки, кожи) не возвращаются к исходному состоянию [1-5]. Поэтому антибиотикотерапия должна применяться только при лечении *осложненных* форм инфекций мочевыводящих путей на основе проведения мониторинга возбудителей и их антибиотикограмм. В иных ситуациях, предпочтительнее применять уросептики, резистентность к которым пока развивается не столь быстро.

Заключение

Исследование микробиома МВП является примером синтеза метагеномных и культуральных подходов, взаимодополняющих и, в определенной степени, корректирующих друг друга. В результате проведенных исследований была обнаружена резидентная микрофлора мочевыводящих путей, о существовании которой ранее было не известно. Оказалось, что среди постоянных обитателей МВП преобладают медленно растущие трудно культивируемые виды, среди которых обнаружены и анаэробные бактерии. Из этого следует, прежде всего, необходимость разработки новых схем противомикробной терапии. Результаты изучения микробиома МВП заставляют по-новому взглянуть и на подходы микробиологической диагностики инфекций МВП (критерии этиологической значимости и т. д.). В свете новых данных о микробиоме МВП выделение нескольких видов микроорганизмов уже нельзя рассматривать как однозначное свидетельство загрязнения при нарушении технологии отбора. Результаты изучения микробиома МВП еще раз подтвердили сомнительную обоснованность антибактериальной профилактики «бессимптомного» носительства (необходимость строгого соотношения микробиологических находок с клинической картиной). Об этом многие годы говорили в рамках борьбы с распространением полирезистентных штаммов.

Знание того, как функционируют «здоровые микробиомы» МВП, должно являться основой того, что принято называть персонифицированным подходом в медицине. Восстановление «нормальной» структуры микробиома МВП, характерной именно для данного пациента, позволило бы скоординировать работу мочевыводящей системы, снять излиш-

нюю медикаментозную нагрузку. Для профилактики воспалительных заболеваний МВП или после завершения курса антибиотикотерапии уже сейчас применяются новые лечебные подходы на основе введения синбиотиков (пробиотики+ростовые субстраты) в желудочно-кишечный тракт, влагалище и непосредственно в МВП. Обнадеживающими являются положительные результаты коррекции микробиомов и лечения хронических уроинфекций с помощью фекальной трансплантации. Кроме того, ведутся исследования по созданию сложных многокомпонентных синбиотиков на основе представителей нормальной кишечной микрофлоры. Лечебные диеты также представляются весьма перспективными для проведения комплексной профилактики и терапии воспалительных заболеваний МВП. Интенсивность, с которой проводятся исследования микробиомов, и микробиома МВП в их числе, позволяет не только надеяться, но и утверждать, что то, что еще вчера казалось далеким будущим, на наших глазах становится явью.

Литература/References

1. Neugent M.L., Hulyalkar N.V., Nguyen V.H., Zimmern P.E., De Nisco N.J. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *MBio*. 2020; 11(2): e00218- e00220. <https://doi.org/10.1128/mBio.00218-20>
2. Lloyd-Price J., Mahurkar A., Rahnavard G., Crabtree J., Orvis J., Hall A.B., et al. Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature*. 2017; 550(7674): 61–6. <https://doi.org/10.1038/nature23889>
3. Aragón I.M., Herrera-Imbroda B., Queipo-Ortuño M.I., Castillo E., Del Moral J.S.-G., Gómez-Millán J., et al. The urinary tract microbiome in health and disease. *Eur. Urol. Focus*. 2018; 4(1): 128–38. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.001>
4. Magistro G., Stief C.G. The urinary tract microbiome: the answer to all our open questions? *Eur. Urol. Focus*. 2019; 5(1): 36–8. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.06.011>
5. Gilbert J.A., Blaser M.J., Caporaso J.G., Jansson J.K., Lynch S.V., Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat. Med*. 2018; 24(4): 392–400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>
6. Shannon M.B., Limeira R., Johansen D., Gao X., Lin H., Dong Q., et al. Bladder urinary oxygen tension is correlated with urinary microbiota composition. *Int. Urogynecol. J*. 2019; 30(8): 1261–7. <https://doi.org/10.1007/s00192-019-03931-y>
7. Amabebe E., Anumba D. The vaginal microenvironment: the physiologic role of lactobacilli. *Front. Med. (Lausanne)*. 2018; 5: 181. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00181> eCollection 2018
8. Reitzer L., Zimmern P. Rapid growth and metabolism of uropathogenic *Escherichia coli* in relation to urine composition. *Clin. Microbiol. Rev*. 2019; 33(1): e00101-e00119. <https://doi.org/10.1128/CMR.00101-19>
9. Marotz C.A., Sanders J.G., Zuniga C., Zaramela L.S., Knight R., Zengler K. 2018. Improving saliva shotgun metagenomics by chemical host DNA depletion. *Microbiome* 6: 42. doi: 10.1186/s40168-018-0426-3

10. Brubaker L., Wolfe A.J. 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>
11. Hilt E.E., McKinley K., Pearce M.M., Rosenfeld A.B., Zilliox M.J., Mueller E.R., et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(3): 871–6. <https://doi.org/10.1128/JCM.02876-13>
12. Price T.K., Dune T., Hilt E.E., Thomas-White K.J., Kliethermes S., Brincat C., et al. The clinical urine culture: enhanced techniques improve detection of clinically relevant microorganisms. *J. Clin. Microbiol.* 2016; 54(5): 1216–22. <https://doi.org/10.1128/JCM.00044-16>
13. Thomas-White K., Forster S.C., Kumar N., Van Kuiken M., Putonti C., Stares M.D., et al. Culturing of female bladder bacteria reveals an interconnected urogenital microbiota. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 1557. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03968-5>
14. Price T.K., Hilt E.E., Thomas-White K., Mueller E.R., Wolfe A.J., Brubaker L. The urobiome of continent adult women: a cross-sectional study. *BJOG.* 2020; 127(2): 193–201. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15920>
15. Moustafa A., Li W., Singh H., Moncera K.J., Torralba M.G., Yu Y., et al. Microbial metagenome of urinary tract infection. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 4333. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22660-8>
16. Quince C., Walker A.W., Simpson J.T., Loman N.J., Segata N. Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. *Nat. Biotechnol.* 2017; 35(9): 833–44. <https://doi.org/10.1038/nbt.3935>
17. Karstens L., Asquith M., Caruso V., Rosenbaum J.T., Fair D.A., Braun J., et al. Community profiling of the urinary microbiota: considerations for low-biomass samples. *Nat. Rev. Urol.* 2018; 15(12): 735–49. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0104-z>
18. Barraud O., Ravry C., Francois B., Daix T., Ploy M.C., Vignon P. Shotgun metagenomics for microbiome and resistome detection in septic patients with urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2019; 54(6): 803–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.09.009>
19. Medina M., Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther. Adv. Urol.* 2019; 11: 1756287219832172. <https://doi.org/10.1177/1756287219832172>
20. Whelan S., Lucey B., Finn K. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC)-Associated Urinary Tract Infections: The Molecular Basis for Challenges to Effective Treatment. *Microorganisms.* 2023; 11(9): 2169. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11092169>
21. Zilberberg M.D., Nathanson B.H., Sulham K., Shorr A.F. Descriptive epidemiology and outcomes of emergency department visits with complicated urinary tract infections in the United States, 2016–2018. *J. Am. Coll. Emerg. Physicians Open.* 2022; 3(2):e12694. <https://doi.org/10.1002/emp2.12694>
22. Öztürk R., Murt A. Epidemiology of urological infections: a global burden. *World J. Urol.* 2020; 38(11): 2669–79. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-03071-4>
23. Baars C., van Ginkel C., Heesakkers J., Scholtes M., Martens F., Janssen D. The Burden of Urinary Tract Infections on Quality of Life and Healthcare in Patients with Interstitial Cystitis. *Healthcare (Basel).* 2023; 11(20): 2761. <https://doi.org/10.3390/healthcare11202761>
24. De Nisco N.J., Neugent M., Mull J., Chen L., Kuprasertkul A., de Souza Santos M., et al. Direct detection of tissue-resident bacteria and chronic inflammation in the bladder wall of postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *J. Mol. Biol.* 2019; 431(21): 4368–79. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.008>
25. Forde B.M., Roberts L.W., Phan M.D., Peters K.M., Fleming B.A., Russell C.W., et al. Population dynamics of an *Escherichia coli* ST131 lineage during recurrent urinary tract infection. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 3643. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11571-5>
26. Bolte L.A., Vich Vila A., Imhann F., Collij V., Gacesa R., Peters V., et al. Long-term dietary patterns are associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory features of the gut microbiome. *Gut.* 2021; 70(7): 1287–98. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322670>
27. Chiba M., Tsuji T., Komatsu M. Therapeutic advancement in inflammatory bowel disease by incorporating plant-based diet. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 8: 38. <https://doi.org/10.21037/tgh-23-6 eCollection 2023>
28. Matzaras R., Anagnostou N., Nikopoulou A., Tsiakas I., Christaki E. The Role of Probiotics in Inflammation Associated with Major Surgery: A Narrative Review. *Nutrients.* 2023 Mar 8;15(6):1331. <https://doi.org/10.3390/nu15061331>
29. Kim Y.B., Whon T.W., Kim J.Y., Kim J., Kim Y., Lee S.H., et al. In-depth metataxonomic investigation reveals low richness, high inter-variability, and diverse phylotype candidates of archaea in the human urogenital tract. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 11746. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38710-9>
30. Mulder M., Radjabzadeh D., Hassing R.J., Heeringa J., Uitterlinden A.G., Kraaij R., et al. The effect of antimicrobial drug use on the composition of the genitourinary microbiota in an elderly population. *BMC Microbiol.* 2019; 19(1): 9. <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1379-1>

Сведения об авторах:

Евдокимова Наталья Витальевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., лаб. клинической микробиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы, e-mail env1111@yandex.ru;

Черенькая Татьяна Витальевна, канд. мед. наук, зав. лаб. клинической микробиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы.