

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.6.012>
УДК 616.62-008.87



Костюк С.А. ✉, Руденкова Т.В., Алкаралех А.Х.А.А., Гаврусев А.А.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Микробиота мочевыводящих путей: состав, методы выявления и изучения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Костюк С.А. – анализ литературы, редактирование текста, подготовка статьи; Руденкова Т.В. – анализ литературы, сбор данных, редактирование текста, подготовка статьи; Алкаралех А.Х.А.А., Гаврусев А.А. – анализ литературы, подготовка статьи.

Подана: 15.04.2025

Принята: 01.12.2025

Контакты: s.kostiuk@mail.ru

Резюме

Совершенствование и широкое внедрение современных технологий в таких областях, как микробиология и молекулярно-генетический анализ, особенно становление методов секвенирования нового поколения, позволили отказаться от ранее общепринятой концепции стерильности мочи, которая предполагала полное отсутствие микроорганизмов в органах мочевыделительной системы, и выявить сообщества микроорганизмов, которые формируют микробиоту мочевыводящих путей. У здоровых людей микроорганизмы, входящие в состав микробиоты, участвуют в обеспечении нормального функционирования мочевыделительной системы, а изменения в составе и количестве микробиоты ассоциированы, как правило, с развитием инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Кумуляция данных о видовом и количественном составе микробиоты мочевыводящих путей, а также проведение сравнительного анализа показателей микробиоты здоровых людей и пациентов с ИМП позволяют оценивать роль сообществ микроорганизмов как в поддержании здоровья, так и в формировании патологических процессов, расширяя представления об этиологии и патогенезе ИМП и давая возможность совершенствовать существующие и разрабатывать новые подходы к профилактике, диагностике и тактике лечения патологий мочевыводящих путей.

Ключевые слова: микробиота, микробиом, микробиологические методы, секвенирование нового поколения, инфекции мочевыводящих путей

Svetlana A. Kostiuk ✉, Tatiana V. Rudenkova, Ahmad K.A. Al-Kader Alkaraleh,
Andrey A. Gavrushev
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Microbiota of the Urinary Tract: Structure, Methods of Detection and Study

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kostiuk S. – literature analysis, text editing, article preparation; Rudenkova T. – literature analysis, data collection, text editing, article preparation; Alkaraleh A.K.A.A., Gavrushev A. – literature analysis, article preparation.

Submitted: 15.04.2025

Accepted: 01.12.2025

Contacts: s.kostiuk@mail.ru

Abstract

The improvement and widespread implementation of modern technologies in such areas as microbiology and molecular genetic analysis, especially the development of next-generation sequencing methods, have made it possible to abandon the previously generally accepted concept of urine sterility, which assumed a complete absence of microorganisms in the organs of the urinary system, and to identify communities of microorganisms in the urinary tract. In healthy people, the microbiota microorganisms participate in ensuring the normal functioning of the urinary system, and changes in the structure and quantity of microbiota are associated with urinary tract infections (UTIs). The accumulation of the urinary tract microbiota species and quantitative composition data, as well as a comparative analysis of the microbiota indicators of healthy people and patients with UTI, allow us to assess the role of microbial communities both in maintaining health and in the formation of pathological processes, expanding our understanding of the etiology and pathogenesis of UTI and making it possible to improve existing and develop new approaches to the prevention, diagnosis and treatment tactics of urinary tract pathologies.

Keywords: microbiota, microbiome, microbiological methods, next generation sequencing, urinary tract infections

■ МИКРОБИОТА И МИКРОБИОМ ЧЕЛОВЕКА

Различные биотопы человеческого тела (кишечник, кожа, легкие, полость рта, половые органы и др.) населены многочисленными микроорганизмами (бактерии, грибы, простейшие, вирусы). Изучение их видового состава и количественных характеристик позволило сформировать понятие «микробиота», под которым понимают сообщества разных видов микроорганизмов, обитающих в определенном биотопе тела человека. Последующие исследования позволили установить, что микроорганизмы в составе микробиоты обеспечивают нормальное функционирование органов и систем [1–5].

Несмотря на то, что во многих аспектах знания о механизмах взаимосвязи и взаимодействий между представителями микробиоты и организмом-хозяином остаются не до конца изученными, доказано, что микробные сообщества играют

ключевую роль в поддержании здоровья во многих органах и системах организма-хозяина [6–8].

Одной из ключевых функций микробиоты является защитная. Входящие в ее состав микроорганизмы поддерживают постоянную стимуляцию и активацию компонентов иммунной системы организма-хозяина. Посредством механизмов конкуренции и формирования физического барьера микроорганизмы микробиоты способствуют созданию дополнительного барьера, предотвращающего проникновение патогенов. Также они обеспечивают дополнительный синтез защитных соединений, питательных и биологически активных веществ.

Состав и количественные характеристики микробиоты у здоровых людей динамичны и варьируют под влиянием множества факторов. Видовой состав микробиоты зависит от пола, возраста, наличия патологических процессов, многочисленных внутренних факторов, внешних воздействий. Установлено, что многие патологические процессы, такие как ожирение, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, неалкогольное ожирение печени, сахарный диабет II типа, атопический дерматит и экзема, астма и др., ассоциированы с изменениями в составе микробиоты [1, 9–14].

Появившийся в 2001 г. термин «микробиом» является более широким понятием, чем микробиота, и включает профиль геномов всех микроорганизмов в определенном биотопе, а также характеристики сообществ этих микроорганизмов, особенности их структуры, метаболизма, взаимодействий и условий окружающей среды. Микробиом представляет собой динамичную микроэкосистему, в которой постоянно происходят изменения, обусловленные как внутренними взаимодействиями на уровне сообщества микроорганизмов, так и внешними взаимодействиями на уровне контакта с эукариотическими клетками организма-хозяина и внешними факторами.

Успехи в изучении микробных сообществ в различных биотопах организма человека задали тренд на более детальное изучение и характеристику микробиома как у здорового человека, так и у пациентов с различными патологическими процессами. В ходе выполнения проекта «Микробиом человека» был проанализирован состав сообществ микроорганизмов в норме и при различных патологиях в таких биотопах, как ротовая полость, кожа, желудочно-кишечный тракт, влагалище [1, 15].

■ МИКРОБИОТА МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Органы мочевыделительной системы не были включены в проект «Микробиом человека», так как согласно общепринятой на тот момент концепции стерильности мочи предполагалось полное отсутствие микроорганизмов во всех отделах данной системы. Быстрое совершенствование и широкое внедрение современных технологий в таких областях, как микробиология и молекулярно-генетический анализ, особенно становление методов секвенирования нового поколения (NGS – next generation sequencing), позволили выявить сообщества микроорганизмов, которые формируют микробиоту мочевыводящих путей [16, 17].

В ходе ряда исследований с применением метода сиквенс-анализа было подтверждено, что микробиота мочевыводящих путей состоит из сложного сообщества микроорганизмов. Дальнейшие исследования, направленные на изучение микробиоты мочевыводящих путей, подтвердили ее участие в поддержании здоровья и важную роль в защите от развития инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Также

было установлено, что изменения состава и количественных показателей микробиоты при развитии ИМП являются важными диагностическими маркерами [1, 18, 19].

■ БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МИКРОБИОТЫ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Для микробиоты мочевыводящих путей характерен менее разнообразный видовой состав, чем для микробиоты в других биотопах тела человека (ротовая полость, кишечник, влагалище), и более низкие (на несколько порядков) количественные характеристики (10^2 – 10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ/мл) в моче). При изучении микробиоты с низкой биомассой, куда относят и микробиоту мочевыводящих путей, необходимо тщательно отслеживать чистоту образцов, не допуская их контаминации микроорганизмами из внешних источников, таких как соседний биотоп, объекты внешней среды, а также реагенты, генетический материал из других образцов и др. Поэтому при исследованиях обязательно проводят взятие и постановку отрицательных контрольных проб на каждом этапе [20, 21].

В качестве биологического материала для изучения состава микробиоты мочевыводящих путей в подавляющем большинстве опубликованных исследований используются пробы мочи. Одним из ключевых моментов, требующих особого внимания при исследовании состава микробиоты мочевыводящих путей, является выбор метода сбора образцов мочи, поскольку это может существенно повлиять на результаты исследования. Наиболее простой и неинвазивной процедурой является сбор средней порции мочи, однако при этом пробы мочи контаминируются микроорганизмами кожи, половых органов, нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Метод сбора мочи с использованием катетеризации мочевого пузыря позволяет снизить вероятность контаминации образца микроорганизмами из других биотопов и получить на выходе более достоверный результат, однако является инвазивной процедурой.

С точки зрения чистоты получаемого биологического материала наилучшим методом сбора образцов мочи для исследования микробиоты является надлобковая аспирация мочи непосредственно из мочевого пузыря. Этот метод позволяет избежать попадания микроорганизмов из соседних биотопов в образец, что повышает достоверность результатов исследования. Однако это высокоинвазивный, болезненный и технически сложный метод сбора мочи. Сравнительное исследование микробиоты в образцах мочи, полученных с применением надлобковой аспирации и с помощью катетеризации мочевого пузыря, позволило установить, что результаты не имели достоверных отличий в зависимости от метода сбора мочи. Поэтому именно метод катетеризации мочевого пузыря, как менее инвазивный и более безопасный для пациента, широко используется для сбора мочи при изучении состава микробиоты мочевыводящих путей [18, 22].

Использование проб мочи для изучения состава микробиоты мочевыводящих путей нельзя считать эталонным подходом с точки зрения оценки полного спектра микроорганизмов, присутствующих в данном биотопе. Проведенный Mansour В. и соавт. сравнительный анализ видового состава микроорганизмов, которые были выявлены в образцах биопсии тканей мочевого пузыря, и спектра микроорганизмов, которые были выявлены в пробах мочи, полученных методом катетеризации мочевого пузыря, позволил установить достоверные отличия в составе микробных сообществ, которые колонизируют слизистую оболочку мочевого пузыря и присутствуют в пробах

мочи. Несмотря на преимущества использования для изучения микробиоты мочевыводящих путей в качестве биологического материала именно мочи, полученной методом катетеризации мочевого пузыря, такие как малая инвазивность, техническая простота, низкий риск контаминации биологического материала, применение данного подхода имеет существенное ограничение, так как некоторые микроорганизмы, населяющие слизистые оболочки мочевыводящих путей, невозможно выявить в моче. В будущем необходимы разработка и внедрение комплексного подхода для полноценного изучения состава микробиоты мочевыводящих путей [23].

Условия и сроки хранения и транспортировки образцов биологического материала до проведения исследования также требуют внимания. Для получения достоверных результатов при изучении микробиоты сроки транспортировки и хранения проб мочи должны быть минимальными. При хранении биологических образцов в короткие сроки (1–3 суток) допустим низкотемпературный режим (+2...+4 °С), для длительного хранения необходимо использовать глубокую заморозку при –80 °С. В образцах, предназначенных для молекулярно-генетического исследования, использование консервантов для стабилизации ДНК улучшает воспроизводимость конечных результатов [24].

■ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ И ИЗУЧЕНИЯ МИКРОБИОТЫ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

В клинической лабораторной практике для выявления микроорганизмов в мочевыводящих путях проводится стандартный посев мочи. Использование классического микробиологического подхода позволяет обнаружить аэробные, быстрорастущие, нетребовательные к условиям культивирования виды микроорганизмов, например *Escherichia coli* (*E. coli*) или *Streptococcus*. При этом анаэробные микроорганизмы, вирусы, простейшие, а также микроорганизмы, характеризующиеся медленным ростом, требующие введения в культуральную среду дополнительных питательных веществ или использования сложных условий культивирования, не удастся обнаружить с помощью стандартного микробиологического подхода. Поэтому постоянно идет разработка и внедрение усовершенствованных протоколов посева мочи, которые позволяют культивировать более широкий спектр потенциально присутствующих в моче микроорганизмов. В данные протоколы, как правило, включают несколько питательных сред с различными свойствами, с инкубацией в аэробных и анаэробных условиях, увеличением сроков культивирования, а также увеличение объема мочи для посева.

Еще одним спорным моментом при использовании метода стандартного посева мочи является то, что критерием бактериурии считается пороговая концентрация микроорганизмов более 10^3 КОЕ/мл, что не соответствует современным представлениям о надежной и достоверной диагностике этиологии ИМП [25, 26].

Важным направлением в совершенствовании микробиологического метода является разработка оптимизированных протоколов для количественных исследований при посеве мочи, использование которых позволяет проводить оценку бактериальной нагрузки, что является ценным, клинически значимым показателем при постановке этиологического диагноза, оценке эффективности схем лечения, контроле излеченности и др.

■ УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ ПРОТОКОЛ РАСШИРЕННОГО КОЛИЧЕСТВЕННОГО ПОСЕВА МОЧИ

Усовершенствованный протокол расширенного количественного посева мочи (EQUC – Expanded quantitative urine culture) – это протокол культивирования для обнаружения жизнеспособных микроорганизмов в образцах мочи, отличительными чертами которого являются использование увеличенного объема мочи, различных питательных сред и нескольких вариантов условий культивирования. С использованием расширенного протокола количественного посева мочи можно обнаружить широкий спектр патогенных бактерий, а также грибы (дрожжи) и комменсальную микрофлору, которые не выявляются при стандартном посеве мочи, а также оценить их количество и жизнеспособность [26].

В исследовании Price Т.К. и соавт. при сравнительном анализе результатов по выявлению микроорганизмов в моче пациентов с симптомами ИМП методами стандартного посева и с использованием расширенного протокола было установлено, что расширенный количественный посев мочи позволил выявить микроорганизмы в 67% образцов мочи, которые были идентифицированы как образцы «без роста» при использовании стандартного посева мочи. Считается, что применение расширенного протокола посева мочи позволяет выявлять до 72% родов микроорганизмов, присутствующих в моче [27–30].

В исследовании Hilt Е.Е. и соавт. было показано, что в 80% образцов мочи женщин (здоровых и с ИМП) с применением расширенного протокола можно выявить присутствие микроорганизмов. В ходе исследования в моче было идентифицировано 35 родов и 85 видов микроорганизмов. В ходе этого исследования авторами не только были продемонстрированы широкие возможности расширенного протокола посева мочи, но и еще раз представлены убедительные доказательства присутствия в моче сообществ живых микроорганизмов, которые составляют резидентную микробиоту мочевого выделительной системы [26].

К ограничениям при использовании данного подхода можно отнести увеличение затрат времени, реагентов и расходных материалов в сравнении со стандартным методом посева мочи, а также сложности с внедрением новых методик культивирования, необходимость затрат на новое оборудование и обучение персонала, что увеличивает стоимость исследования и снижает доступность данного метода для клинической практики.

■ СЕКВЕНИРОВАНИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

С развитием технологии секвенирования нового поколения появилась возможность идентификации широкого перечня видов микроорганизмов, в том числе трудно- и некультивируемых, которые присутствуют в мочевыводящих путях. Это поставило окончательную точку в вопросе об отказе от концепции стерильности мочи [17, 29].

Главным преимуществом использования технологий секвенирования ДНК нового поколения является то, что на основании анализа генетического материала в биологических образцах они позволяют идентифицировать видовую принадлежность микроорганизмов, присутствующих в изучаемом биотопе. Крупномасштабные метагеномные проекты, такие как проект «Микробиом человека», не только позволили обнаружить новые виды микроорганизмов в составе микробиоты, но и расширили

функциональную характеристику микробиома человеческого тела с точки зрения анализа взаимодействий внутри микробных сообществ, путей метаболизма, оценки возникающих физиологических адаптаций, необходимых для выживания [29, 31].

Для изучения микробиома используют, как правило, 2 стратегии секвенирования: секвенирование фрагмента гена 16S рибосомальной РНК (рРНК) и полногеномное секвенирование (WGS – whole-genome sequencing).

В основе подхода, основанного на секвенировании фрагмента гена 16S рРНК, лежит анализ 9 гипервариабельных областей, которые присутствуют в структуре высококонсервативной последовательности гена 16S рРНК. Данные гипервариабельные области содержат набор эволюционных полиморфизмов, позволяющих различать даже близкородственные виды микроорганизмов. Выбор гипервариабельной области гена 16S рРНК важен, поскольку различные гипервариабельные области могут ограничивать таксономическую идентификацию, в результате чего микробные таксоны будут либо недостаточно, либо чрезмерно представлены в ходе выполнения анализа, искажая итоговый результат. Существенным ограничением данной технологии является то, что ген 16S рРНК присутствует только у бактерий и не дает возможности для изучения других представителей микробного сообщества (вирусы, грибы и др.), которые присутствуют в микробиоте мочевыводящих путей.

Технология полногеномного секвенирования позволяет идентифицировать все геномы, присутствующие в биологическом образце, путем секвенирования всей последовательности ДНК. Данная технология является более дорогостоящей и трудозатратной, однако данный подход обладает более высокой разрешающей способностью и дает возможность более детальной оценки таксономического и функционального профиля всех микроорганизмов, присутствующих в образце [29, 31, 33].

Применение технологий секвенирования нового поколения имеет ряд ограничений. Использование разных наборов праймеров и отсутствие стандартизации процедур выполнения анализа, в связи с применением разных методических подходов (разных аналитических платформ, приборов) в разных лабораториях, может приводить к несовпадению результатов идентификации профиля видового состава микробиоты для одного и того же образца. Наличие многочисленных баз данных, содержащих последовательности генов 16S рРНК разных микроорганизмов, отсутствие эталонного подхода и единого ресурса для анализа данных после секвенирования приводят к значительным расхождениям в интерпретации результатов сиквенс-анализа при идентификации видового состава микроорганизмов, присутствующих в образце.

Выявленные с использованием метода секвенирования гены устойчивости к антибактериальным лекарственным препаратам можно применять только для оценки фенотипической устойчивости совокупности всех микроорганизмов в составе микробиоты, так как их невозможно соотнести с чувствительностью конкретного патогенного микроорганизма. Кроме того, необходимо отметить, что секвенирование нового поколения требует использования дорогого высокотехнологичного оборудования, наличия персонала, обученного работе с данным оборудованием и анализу получаемых данных, что существенно снижает доступность данного метода для клинической практики.

С точки зрения клинической практики еще одной слабой стороной при использовании секвенирования является то, что данный метод позволяет проводить

только идентификацию микроорганизмов, но не дает возможности оценить их жизнеспособность. Вследствие этого метод секвенирования нового поколения в большей степени подходит для решения научных задач по изучению спектра микроорганизмов (состав микробиоты, изучение микробиома) в биологическом материале [29, 31–33].

Несмотря на все ограничения использование метода секвенирования позволило идентифицировать широкий спектр микроорганизмов, входящих в состав микробиоты мочевыводящих путей. В большинстве опубликованных исследований, направленных на изучение микробиоты мочевыводящих путей, используется сочетание методов расширенного протокола посева мочи и секвенирования фрагментов гена 16S рНК, так как эти подходы считаются наиболее методически и экономически выгодными. В сравнении с данными инновационными подходами стандартные методы лабораторной диагностики (анализ мочи, стандартный посев мочи) в большинстве случаев не позволяют достоверно выявлять микроорганизмы в моче у пациентов с симптомами ИМП и у здоровых людей. На основании исследований, в ходе которых сравнивали результаты выявления микроорганизмов в моче пациентов с ИМП с использованием стандартного посева мочи и с применением метода секвенирования ДНК, было установлено, что в 70–90% случаев стандартный посев мочи давал ложноотрицательный результат [20, 26].

Высокая стоимость исследований с использованием расширенного протокола количественного посева мочи и метода секвенирования (примерно в 3–4 раза дороже единичного исследования методом стандартного посева мочи), на первый взгляд, делают их экономически невыгодными для применения в практической медицине. Однако если учесть низкие показатели диагностической надежности стандартного подхода при выявлении этиологических факторов ИМП, затраты времени, эмпирический выбор лекарственных препаратов, кратность обращений пациентов с жалобами, количество возможных осложнений после неэффективной антибактериальной терапии, то в перспективе данные высокотехнологичные методы могут оказаться экономически эффективными в качестве надежного диагностического инструмента [26, 29].

Совместное использование высокотехнологичных молекулярно-генетических и усовершенствованных микробиологических подходов позволило получить большой объем данных, касающихся идентификации видового состава и количественных характеристик микроорганизмов, которые присутствуют в микробиоте мочевыводящих путей. Следующим важным этапом является систематизация полученных данных и идентификация качественных и количественных показателей микробиоты, характерных для здоровых людей и пациентов с ИМП или другими патологиями [34].

■ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

ИМП – одна из наиболее часто встречающихся инфекций бактериальной этиологии у людей. Распространенность ИМП в мире составляет около 150 миллионов случаев в год. Чаще всего от ИМП страдают женщины, что объясняется анатомическими и физиологическими особенностями (короткая уретра и гормональные колебания). У более чем 50% женщин регистрируется по крайней мере 1 случай ИМП в течение жизни, в то время как у мужчин этот показатель составляет, по оценкам разных авторов, от 7 до 30% [35–37].

К факторам, способствующим развитию ИМП, относят снижение количества и изменение видового состава микробиоты, иммунодефициты, пожилой возраст, катетеры и стенты в мочевыводящих путях, инфекции урогенитального тракта, бесконтрольное применение антибактериальных лекарственных препаратов. Факторы риска развития ИМП для пациентов разных возрастных групп имеют отличия: так, считается, что высокая частота половых актов и высокая распространенность инфекционных процессов половых органов являются факторами риска для женщин молодого возраста, а низкий уровень эстрогена является предрасполагающим фактором для женщин в постменопаузе [38, 39].

Важным фактором риска развития ИМП является бесконтрольное применение антибактериальных лекарственных препаратов, что приводит к снижению видового разнообразия представителей нормальной микробиоты, увеличению численности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, росту количества резистентных штаммов.

■ СОСТАВ МИКРОБИОТЫ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Первые научные работы, посвященные изучению микробиоты мочеводелительной системы, стали появляться после 2010 г., и пока они немногочисленны, отрывочны и малоинформативны. В большинстве опубликованных работ группы исследования включают небольшое количество пациентов, при этом состав групп неравномерный по гендерному признаку, так как исследования, как правило, сосредоточены на характеристике микробных сообществ только у мужчин или только у женщин. Масштабных исследований, подобных проекту «Микробиом человека», для органов мочеводелительной системы пока не проведено, а имеющиеся данные, с учетом малого объема выборок, а также неоднородности включенных в исследование пациентов по полу, возрасту, расовой и этнической принадлежности, недостаточны для выделения общих ключевых характеристик микробиоты мочеводелительной системы здоровых людей в различных популяциях или на уровне отдельных подгрупп пациентов с патологическими процессами, например для пациентов, страдающих системными заболеваниями или ИМП [2, 15, 18, 26].

На основе полученных в ходе научных исследований данных было сформировано базовое представление о составе микробных сообществ в мочевыводящих путях. Установлено, что в моче здоровых людей основу микробиоты составляют микроорганизмы 4 типов: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria и Actinobacteria. Микроорганизмы типа Firmicutes доминируют в микробиоте мочевыводящих путей как у мужчин, так и у женщин, в то время как Actinobacteria и Bacteroidetes больше характерны для микробиоты женщин. У мужчин микроорганизмы рода *Corynebacterium*, характерные для микробиоты кожи, занимают значимое место в формировании микробных сообществ мочевыводящих путей. Состав микробиоты мочеводелительных путей у мужчин во многом схож с микробиотой кожи, в то время у женщин – с микробиотой влагалища. Еще одним существенным отличием микробиоты мужчин и женщин являются количественные показатели [40–42].

В ходе идентификации родов к микроорганизмам, распространенным у обоих полов, были отнесены *Prevotella*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Streptococcus*. У женщин в качестве доминирующих были выявлены микроорганизмы родов *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Streptococcus* и *Escherichia*, а также дополнительно в меньшем количестве

идентифицированы микроорганизмы родов *Aerococcus*, *Alloscardovia*, *Anaerococcus*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Fingoldia*, *Klebsiella*, *Prevotella*, *Shigella*, *Sneathia*, *Staphylococcus* [41, 43–45].

В микробиоте влагалища у женщин также доминируют *Lactobacillus*, которые выполняют защитную функцию, поддерживая более низкий уровень pH и снижая размножение патогенных микроорганизмов. Аналогичная функция предполагается и для *Lactobacillus* в мочевыводящих путях у женщин, так как снижение их количества и видового разнообразия в период менопаузы и в постменопаузе коррелирует с увеличением частоты рецидивирующих ИМП. В ходе экспериментальных исследований *in vitro* было показано, что побочные продукты метаболизма (молочная кислота и перекись водорода) *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus reuteri*, основных представителей микробиоты в моче здоровых женщин, ингибируют рост патогенных микроорганизмов (*E. coli*) [43, 46, 47].

Микроорганизмы присутствуют в моче здоровых женщин всех возрастных групп. Для различных возрастных групп установлены особенности видового состава микробиоты: в детской и средней возрастной группах доминируют представители рода *Lactobacillus* с преобладанием в средней группе *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus reuteri*. В старшей возрастной группе на фоне изменений гормонального профиля в период пременопаузы, менопаузы и постменопаузы происходит снижение количества *Lactobacillus* и их замещение другими микроорганизмами (*Gardnerella*, *Streptococcus* и *Escherichia*), что ослабляет защиту органов мочевыделительной системы и способствует росту количества ИМП [43, 47, 48].

Детальных исследований о влиянии профиля половых гормонов, менструального цикла, полового акта на изменение видового и количественного состава микробиоты мочевыводящих путей пока не опубликовано. Проведенные единичные исследования на малых выборках пациентов позволили установить, что изменение физиологического состояния (менструация), внешние воздействия (половой акт) влияют на состав микробиоты, вызывая появление в ее составе микроорганизмов, характерных для соседних биотопов (кожа, влагалище), или увеличение количества условно-патогенных бактерий (*Staphylococcus*, *Streptococcus*) [41, 49, 50].

Микробиота влагалища и нижних отделов желудочно-кишечного тракта оказывают серьезное влияние на состав микробиоты мочевыводящих путей у женщин, так как в силу анатомической близости этих биотопов они являются резервуарами для микроорганизмов, способных вызывать ИМП. В качестве резервуаров патогенных микроорганизмов часто выступают как органы мочевыводящих путей (например, складки мочевого пузыря), так и микробиота соседних биотопов (кожа, влагалище, кишечник). До 30% случаев рецидивирующих ИМП у женщин, при которых обострения происходят в течение 6 месяцев после первичной инфекции, связаны с сохранением источника инфицирования в данных резервуарах. Комплексное исследование и анализ взаимосвязей микробиоты мочевыводящих путей, кишечника и влагалища актуальны для понимания межсистемных взаимоотношений и их влияния на общее здоровье организма-хозяина [46, 51, 52].

Микробиота у мужчин характеризуется меньшим видовым разнообразием и более низкими показателями обсемененности в отличие от микробиоты женщин. Увеличение видового разнообразия микроорганизмов в моче у мужчин происходит в

возрастной группе старше 70 лет, следствием чего является повышение риска заболеваний простаты, почек и мочевого пузыря [53, 54].

В микробиоте мочевыводящих путей мужчин наряду с распространенными *Prevotella*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Streptococcus* доминирующими являются также микроорганизмы родов *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Pseudomonas*, реже и в меньшем количестве встречаются *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium* [43].

Изучение состава микробных сообществ у мужчин с онкологическими заболеваниями мочеполовой системы позволило установить наличие изменений видового состава микробиоты мочи. У мужчин с доброкачественными новообразованиями или раком простаты в моче было выявлено присутствие *Propionibacterium acnes* (в норме присутствуют в микробиоте кожи у мужчин), *Enterobacteriaceae*, *Actinobaculum urinale* [55, 56].

■ ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Основными микроорганизмами, ассоциированными с развитием ИМП, считаются *Escherichia*, *Enterococcus*, *Gardnerella* и *Staphylococcus*. Применение высокотехнологичных методов (расширенный протокол количественного посева мочи, секвенирование нового поколения) изменило представление об этиологической структуре ИМП. К патологическим агентам, ассоциированным с данным заболеванием, были отнесены *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aerococcus urinae*, *Proteus mirabilis* и *Streptococcus anginosus* [57, 58].

У женщин с симптомами ИМП происходит снижение общего количества *Lactobacillus* и возрастает количество *Streptococcus*, *Escherichia* (особенно *E. coli*), *Klebsiella*, также у данных пациенток наблюдается изменение видового состава *Lactobacillus*, например у женщин с ургентным недержанием в моче выделяют *Lactobacillus gasseri* [43, 46, 48].

Присутствие в микробиоте мочевого пузыря микроорганизмов рода *Gardnerella*, особенно у пациенток, страдающих бактериальным вагинозом, во влагалище которых находится резервуар *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*), ассоциировано с повышенным риском развития ИМП. В экспериментальной модели на животных было показано, что данный микроорганизм, кроме собственных негативных эффектов, способствует высвобождению из латентных внутриклеточных резервуаров и активации уропатогенных штаммов *E. coli*. В ряде исследований было показано, что увеличение количества *G. vaginalis* в моче ассоциировано с риском развития пиелонефрита и тяжелых почечных инфекций, а также со снижением видового разнообразия *Lactobacillus*. Однако данные исследования пока единичны, и для дальнейшей оценки влияния *G. vaginalis* на состояние микробиоты и формирование патологических процессов в органах мочевыделительной системы требуются более детальные исследования с включением достаточной выборки пациентов [59–61].

Наиболее распространенным возбудителем ИМП у женщин считается *E. coli*, на долю которой приходится 80% лабораторно подтвержденных (с использованием стандартного посева мочи) случаев ИМП. Возможно, что уровень распространенности данного возбудителя в качестве этиологического агента ИМП так высок именно

в силу способности стандартного диагностического подхода выявлять преимущественно этот микроорганизм. В то время как выявление других микроорганизмов, ассоциированных с развитием ИМП, требует использования новых высокотехнологичных подходов. У множества пациентов с симптомами ИМП отрицательный результат стандартного посева мочи приводит к тому, что они рассматриваются как ИМП неустановленной этиологии. Внедрение новых усовершенствованных методов диагностики в будущем будет способствовать уточнению этиологической структуры ИМП [57].

Развитие ИМП у мужчин ассоциировано с изменением видового состава микробиоты и появлением в моче *Streptococcus anginosus*, *Anaerococcus* spp., *Varibaculum cambriense*, *Propionimicrobium lymphophilum* [55, 56].

Долгое время считалось, что ИМП представляют собой моноинфекции, когда в каждом конкретном случае причиной заболевания является 1 патологический агент, поэтому в клинико-диагностических лабораториях множественный рост колоний микроорганизмов в образце рассматривался как контаминация.

Исследования, проведенные за последние 10 лет, позволили установить, что в 30–45% случаев ИМП являются полимикробными и в качестве этиологического фактора выступают по крайней мере 1 грамположительный и 1 грамотрицательный микроорганизм. Полимикробная этиология ИМП характерна для лиц пожилого возраста, лиц с ослабленным иммунитетом, лиц с постоянными катетерами, на которых происходит формирование микробных биопленок [62–64].

Формирование в органах мочевыделительной системы биопленок с участием патогенных и условно-патогенных микроорганизмов является фактором, требующим особого внимания и тщательного изучения, так как свойства микроорганизмов, их метаболизм и функционирование могут претерпевать существенные изменения в зависимости от микроокружения в пределах биопленки.

Угрозу представляет широкое распространение возбудителей ИМП, устойчивых к антибактериальным лекарственным препаратам, особенно микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью. Необходимы разработка быстрых, надежных методов выявления резистентных микроорганизмов, а также совершенствование подходов к тактике лечения ИМП, ассоциированных с данными возбудителями [65–67].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У здоровых людей микробиота мочевыводящих путей включает различные виды микроорганизмов, количество и профиль которых имеют индивидуальные особенности. Значимые изменения видового и количественного состава микробиоты, как правило, ассоциированы с патологическими процессами в органах мочевыделительной системы (ИМП, злокачественные или доброкачественные новообразования, острое недержание мочи, синдром гиперактивного мочевого пузыря, интерстициальный цистит, синдром боли в мочевом пузыре и др.). Однако причинно-следственные связи и механизмы, лежащие в основе взаимодействия отдельных клеток микроорганизмов и микробных сообществ с клетками организма-хозяина, еще предстоит определить.

Секвенирование 16S рРНК является высокопроизводительной технологией, которая обеспечивает быстрый скрининг, позволяя получать детальные данные

о составе микробиоты без затрат времени на культивирование микроорганизмов. Однако современное состояние данной технологии позволяет надежно идентифицировать микроорганизмы только до уровня рода или вида, более детальная таксономическая характеристика затруднена, и результаты оказываются недостоверны и противоречивы. Использование при данном технологическом подходе гена 16S рРНК исключает возможность идентификации таких представителей микробиоты, как вирусы и грибы, которые не имеют данного гена. Также для данной технологии пока недоступны такие возможности, как оценка жизнеспособности и антибиотико-резистентности конкретного микроорганизма.

Использование расширенного протокола количественного посева мочи требует существенно больших временных затрат, однако дает возможность идентификации даже единичных клеток микроорганизма в культуре до уровня вида (с помощью MALDI-TOF), а также позволяет проводить дальнейшее изучение всех свойств микроорганизма, включая секвенирование генома и идентификацию до уровня штамма.

Усовершенствование методических подходов, протоколов, методов анализа и интерпретации результатов создаст возможность для более широкого применения методов секвенирования нового поколения и расширенного протокола количественного посева мочи для изучения состава и функций микробиоты мочевыводящих путей. Каждый из этих методов, несомненно, обладает как преимуществами, так и недостатками.

Дальнейшие исследования необходимы для расширения представлений о роли микробиоты мочевыводящих путей как у здоровых людей, так и у пациентов с ИМП или другими заболеваниями органов мочевыделительной системы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Perez-Carrasco V., Soriano-Lerma A., Soriano M., et al. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:617002. doi: 10.3389/fcimb.2021.617002
2. Slesator R.D. The human superorganism – of microbes and men. *Med Hypotheses.* 2010;74(2):214–5. doi: 10.1016/j.mehy.2009.08.047
3. Hou K., Wu Z.X., Chen X.Y., et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4
4. Visconti A., Le Roy C.I., Rosa F., et al. Interplay between the human gut microbiome and host metabolism. *Nat Commun.* 2019;10(1):4505. doi: 10.1038/s41467-019-12476-z
5. Berg G., Rybakova D., Fischer D., et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome.* 2020 Jun 30;8(1):103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0. Erratum in: *Microbiome.* 2020;8(1):119. doi: 10.1186/s40168-020-00905-x
6. Jones-Freeman B., Chonwerawong M., Marcelino V.R., et al. The microbiome and host mucosal interactions in urinary tract diseases. *Mucosal Immunol.* 2021;14(4):779–792. doi: 10.1038/s41385-020-00372-5
7. Krishnan K., Chen T., Paster B.J. A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Oral Dis.* 2017;23(3):276–286. doi: 10.1111/odi.12509
8. Manor O., Dai C.L., Kornilov S.A., et al. Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. *Nat Commun.* 2020;11(1):5206. doi: 10.1038/s41467-020-18871-1
9. Slesarevskaya M.N., Kuzmin I.V., Zhumadillayev K.G., et al. Microbiome and urine microbiota: modern concepts and gender features. *Urology reports (St.-Petersburg).* 2022;12(2):157–165. doi: 10.17816/uroved109278
10. Riva A., Borgo F., Lassandro C., et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol.* 2017;19(1):95–105. doi: 10.1111/1462-2920.13463
11. Walters W.A., Xu Z., Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS Lett.* 2014;588(22):4223–33. doi: 10.1016/j.febslet.2014.09.039
12. Sikalidis A.K., Maykish A. The Gut Microbiome and Type 2 Diabetes Mellitus: Discussing a Complex Relationship. *Biomedicines.* 2020;8(1):8. doi: 10.3390/biomedicines8010008
13. Milkoto N.A., Shimanskaya I.G., Kostyuk S.A., et al. Comprehensive analysis of clinical and anamnestic data and results of molecular genetic identification of dermatophytes, yeasts, malassezia in patients with atopic dermatitis and eczema. *Eurasian Union of Scientists.* 2019;9(66):12–21. (in Russian)
14. Rudenkova T.V., Kostyuk S.A., Shimanskaya I.G., et al. Comprehensive analysis of clinical, anamnestic, microbiological and molecular genetic parameters in patients with atopic dermatitis and eczema. *News of medical and biological sciences.* 2020;20(4):48–59. (in Russian)
15. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207–14. doi: 10.1038/nature11234

16. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(11):2810–6. doi: 10.1681/ASN.2007050611
17. Wolfe A.J., Brubaker L. Sterile Urine and the Presence of Bacteria. *Eur Urol.* 2015;68(2):173–4. doi: 10.1016/j.euro.2015.02.041
18. Wolfe A.J., Toh E., Shibata N., et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol.* 2012;50(4):1376–83. doi: 10.1128/JCM.05852-11
19. Antunes-Lopes T., Vale L., Coelho A.M., et al. EAU Young Academic Urologists (YAU) Functional Urology Working Group. The Role of Urinary Microbiota in Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 2020;6(2):361–369. doi: 10.1016/j.euf.2018.09.011
20. Pearce M.M., Hilt E.E., Rosenfeld A.B., et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *mBio.* 2014;5(4):e01283–14. doi: 10.1128/mBio.01283-14
21. Eisenhofer R., Minich J.J., Marotz C., et al. Contamination in Low Microbial Biomass Microbiome Studies: Issues and Recommendations. *Trends Microbiol.* 2019;27(2):105–117. doi: 10.1016/j.tim.2018.11.003
22. Eliacik K., Kanik A., Yavascan O., et al. A Comparison of Bladder Catheterization and Suprapubic Aspiration Methods for Urine Sample Collection From Infants With a Suspected Urinary Tract Infection. *Clin Pediatr (Phila).* 2016;55(9):819–24. doi: 10.1177/0009922815608278
23. Mansour B., Monyók Á., Makra N., et al. Bladder cancer-related microbiota: examining differences in urine and tissue samples. *Sci Rep.* 2020;10(1):11042. doi: 10.1038/s41598-020-67443-2
24. Jung C.E., Chopyk J., Shin J.H., et al. Benchmarking urine storage and collection conditions for evaluating the female urinary microbiome. *Sci Rep.* 2019;9(1):13409. doi: 10.1038/s41598-019-49823-5
25. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R., et al. Infectious Diseases Society of America; Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40(5):643–54. doi: 10.1086/427507
26. Hilt E.E., McKinley K., Pearce M.M., 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. doi: 10.1128/JCM.02876-13
27. Price T.K., Dune T., Hilt E.E., et al. The Clinical Urine Culture: Enhanced Techniques Improve Detection of Clinically Relevant Microorganisms. *J Clin Microbiol.* 2016;54(5):1216–22. doi: 10.1128/JCM.00044-16
28. Deen N.S., Ahmed A., Tasnim N.T., et al. Clinical relevance of expanded quantitative urine culture in health and disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1210161. doi: 10.3389/fcimb.2023.1210161
29. Gasiorsek M., Hsieh M.H., Forster C.S., et al. Utility of DNA Next-Generation Sequencing and Expanded Quantitative Urine Culture in Diagnosis and Management of Chronic or Persistent Lower Urinary Tract Symptoms. *J Clin Microbiol.* 2019;58(1):e00204–19. doi: 10.1128/JCM.00204-19
30. Thomas-White K., Forster S.C., Kumar N., et al. Culturing of female bladder bacteria reveals an interconnected urogenital microbiota. *Nat Commun.* 2018;9(1):1557. doi: 10.1038/s41467-018-03968-5
31. Dekaboruah E., Suryavanshi M.V., Chettri D., et al. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Arch Microbiol.* 2020;202(8):2147–2167. doi: 10.1007/s00203-020-01931-x
32. Kenneally C., Murphy C.P., Sleator R.D., et al. The urinary microbiome and biological therapeutics: Novel therapies for urinary tract infections. *Microbiol Res.* 2022;259:127010. doi: 10.1016/j.micres.2022.127010
33. Franzosa E.A., Hsu T., Sirota-Madi A., et al. Sequencing and beyond: integrating molecular 'omics' for microbial community profiling. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(6):360–72. doi: 10.1038/nrmicro3451
34. Coorevits L., Heytens S., Boelens J., et al. The resident microflora of voided midstream urine of healthy controls: standard versus expanded urine culture protocols. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(4):635–639. doi: 10.1007/s10096-016-2839-x
35. Nicolle L.E. The prevention of hospital-acquired urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46(2):251–3. doi: 10.1086/524663
36. Abelson B., Sun D., Que L., et al. Sex differences in lower urinary tract biology and physiology. *Biol Sex Differ.* 2018;9(1):45. doi: 10.1186/s13293-018-0204-8
37. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(1):1–13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003
38. Pavlovská O., Savel'yeva O., Pavlovská K., et al. Genitourinary syndrome of menopause and intestinal microbiota. *Prz Menopauzalny.* 2023;22(4):213–219. doi: 10.5114/pm.2023.133828
39. Price T.K., Wolff B., Halverson T., et al. Temporal Dynamics of the Adult Female Lower Urinary Tract Microbiota. *mBio.* 2020;11(2):e00475–20. doi: 10.1128/mBio.00475-20
40. Karstens L., Asquith M., Davin S., et al. Does the Urinary Microbiome Play a Role in Urgency Urinary Incontinence and Its Severity? *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6:78. doi: 10.3389/fcimb.2016.00078
41. Modena B.D., Milam R., Harrison F. Changes in Urinary Microbiome Populations Correlate in Kidney Transplants With Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy Documented in Early Surveillance Biopsies. *Am J Transplant.* 2017;17(3):712–723. doi: 10.1111/ajt.14038
42. Fouts D.E., Pieper R., Szpakowski S., et al. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J Transl Med.* 2012;10:174. doi: 10.1186/1479-5876-10-174
43. Price T.K., Hilt E.E., Thomas-White K., et al. The urobiome of continent adult women: a cross-sectional study. *BJOG.* 2020;127(2):193–201. doi: 10.1111/1471-0528.15920
44. Kogan M.I., Naboka Y.L., Ibishev K.S., et al. Human urine is not sterile – shift of paradigm. *Urol Int.* 2015;94(4):445–52. doi: 10.1159/000369631
45. Lewis D.A., Brown R., Williams J., et al. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:41. doi: 10.3389/fcimb.2013.00041
46. Stapleton A.E. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectr.* 2016;4(6):10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016
47. Kalyoussef S., Nieves E., Dinerman E., et al. Lactobacillus proteins are associated with the bactericidal activity against E. coli of female genital tract secretions. *PLoS One.* 2012;7(11):e49506. doi: 10.1371/journal.pone.0049506
48. Cadieux P.A., Burton J., Devillard E., et al. Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic Escherichia coli. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60(Suppl 6):13–8.
49. Gajer P., Brotman R.M., Bai G., et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med.* 2012;4(132):132ra52. doi: 10.1126/scitranslmed.3003605
50. Green K.A., Zarek S.M., Catherino W.H., et al. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertil Steril.* 2015;104(6):1351–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.010

51. Vagios S., Hesham H., Mitchell C., et al. Understanding the potential of lactobacilli in recurrent UTI prevention. *Microb Pathog.* 2020;148:104544. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104544
52. Ng Q.X., Peters C., Venkatanarayanan N., et al. Use of Lactobacillus spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. *Med Hypotheses.* 2018;114:49–54. doi: 10.1016/j.mehy.2018.03.001
53. Wojciuk B., Salabura A., Grygorcewicz B., et al. Urobiome: In Sickness and in Health. *Microorganisms.* 2019;7(11):548. doi: 10.3390/microorganisms7110548
54. Brubaker L., Putonti C., Dong Q., et al. The human urobiome. *Mamm Genome.* 2021;32(4):232–238. doi: 10.1007/s00335-021-09862-8
55. Mak T.N., Sfanos K.S., Brüggemann H., et al. Draft Genome Sequences of Two Strains of Propionibacterium acnes Isolated from Radical Prostatectomy Specimens. *Genome Announc.* 2013;1(6):e01071-13. doi: 10.1128/genomeA.01071-13
56. Shrestha E., White J.R., Yu S.H., et al. Profiling the Urinary Microbiome in Men with Positive versus Negative Biopsies for Prostate Cancer. *J Urol.* 2018;199(1):161–171. doi: 10.1016/j.juro.2017.08.001
57. Klein R.D., Hultgren S.J. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(4):211–226. doi: 10.1038/s41579-020-0324-0
58. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269–84. doi: 10.1038/nrmicro3432
59. Morrill S., Gilbert N.M., Lewis A.L., et al. Gardnerella vaginalis as a Cause of Bacterial Vaginosis: Appraisal of the Evidence From in vivo Models. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:168. doi: 10.3389/fcimb.2020.00168
60. Choi S.I., Won G., Kim Y., et al. Lactobacilli Strain Mixture Alleviates Bacterial Vaginosis through Antibacterial and Antagonistic Activity in Gardnerella vaginalis-Infected C57BL/6 Mice. *Microorganisms.* 2022;10(2):471. doi: 10.3390/microorganisms10020471
61. Gilbert N.M., O'Brien V.P., Lewis A.L., et al. Transient microbiota exposures activate dormant Escherichia coli infection in the bladder and drive severe outcomes of recurrent disease. *PLoS Pathog.* 2017;13(3):e1006238. doi: 10.1371/journal.ppat.1006238
62. Kline K.A., Lewis A.L. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. *Microbiol Spectr.* 2016;4(2). doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012
63. Ipe D.S., Ulett G.C. Evaluation of the in vitro growth of urinary tract infection-causing gram-negative and gram-positive bacteria in a proposed synthetic human urine (SHU) medium. *J Microbiol Methods.* 2016;127:164–171. doi: 10.1016/j.mimet.2016.06.013
64. Reid G., Sobel J.D. Bacterial adherence in the pathogenesis of urinary tract infection: a review. *Rev Infect Dis.* 1987;9(3):470–87. doi: 10.1093/clindis/9.3.470
65. Ahmed S.S., Shariq A., Alsalloom A.A., et al. Uropathogens and their antimicrobial resistance patterns: Relationship with urinary tract infections. *Int J Health Sci (Qassim).* 2019;13(2):48–55.
66. Mancuso G., Midiri A., Gerace E., et al. Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. *Pathogens.* 2023;12(4):623. doi: 10.3390/pathogens12040623
67. Zhou Y., Zhou Z., Zheng L., et al. Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic Escherichia coli: Mechanisms of Infection and Treatment Options. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10537. doi: 10.3390/ijms241310537