

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего  
образования «Российский университет дружбы народов  
имени Патриса Лумумбы»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

Жуков Владимир Андреевич

**НАРУШЕНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ЕЁ КОРРЕКЦИЯ У  
ПАЦИЕНТОВ С НЕОСЛОЖНЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ  
МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ**

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

кандидат медицинских наук, доцент

Стуров Николай Владимирович

доктор медицинских наук, доцент

Попов Сергей Витальевич

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Кишечная микробиота .....	13
1.1.1. Структура.....	13
1.1.2. Физиологические функции кишечной микробиоты.....	17
1.1.3. Здоровая микробиота.....	22
1.2. Инфекции мочевыводящих путей .....	30
1.2.1. Введение.....	30
1.2.2. Этиология и патогенез.....	31
1.2.3. Диагностика и лечение .....	34
1.3. Роль кишечной микробиоты в развитии инфекций мочевыводящих путей....	36
1.3.1. Связь кишечной микробиоты и инфекций мочевыводящих путей .....	36
1.3.2. Воздействие антимикробной терапии на кишечную микробиоту.....	38
1.4. Методы коррекции кишечной микробиоты .....	40
1.4.1. Пробиотики в коррекции кишечной микробиоты .....	40
1.4.2. Перспективы трансплантации фекальной микробиоты в коррекции дисбиоза кишечника .....	42
1.4.3. Влияние диеты на состояние кишечной микробиоты.....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	45
2.1. Критерии отбора и общая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	45
2.2. Методика лабораторного обследования .....	51
2.3. Статистическая обработка результатов .....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	57
3.1. Состав кишечной микробиоты по данным газовой хромато-масс-спектрометрии у здоровых добровольцев .....	57
3.2. Влияние состава кишечной микробиоты на выраженность желудочно-кишечных симптомов .....	63
3.3. Клиническая характеристика группы пациентов с неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей.....	68
3.4. Оценка проявлений дисбиоза кишечника на примере пациенток с	

неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей до начала антимикробной терапии .....	69
3.5. Связь клинических симптомов дисбиоза кишечника с неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей .....	70
3.6. Изучение количественных характеристик кишечной микробиоты пациенток с неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей до антимикробной терапии .....	72
3.7. Характеристика дисбиоза кишечника на примере пациенток с неосложненной инфекцией мочевыводящих путей до антимикробной терапии.....	78
3.8. Оценка влияния предшествующей антимикробной терапии на кишечную микробиоту .....	87
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ.....	93
4.1. Оценка эффективности коррекции кишечной микробиоты с помощью метапробиотика .....	93
4.2. Влияние антимикробной терапии в комбинации с метапробиотиком на частоту рецидивов инфекций мочевыводящих путей.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	101
ВЫВОДЫ .....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Кишечная микробиота (КМ) представляет собой сложноорганизованное сообщество микроорганизмов, населяющих кишечник человека. КМ состоит из бактерий (более 90%), грибов (~0,1%), вирусов (до ~5,8%), архей (~0,8%) и эукариот (~0,5%), находящихся в равновесии друг с другом [1–3].

По оценкам специалистов, в состав КМ входят около  $3,8 \times 10^{13}$ - $1,0 \times 10^{14}$  бактерий, а совокупность генов всех кишечных микроорганизмов превышает своей численностью собственный геном человека [1; 4–6].

Важность поддержания здоровой КМ для организма человека обусловлена выполнением ею ряда функций: участие в пищеварительных процессах, ферментация пищевых волокон, формирование и поддержание целостности кишечного барьера, защита от патогенов и регулирование иммунитета [1; 7]. Часто в литературе можно встретить упоминание о КМ как об «отдельном органе» человеческого тела, что подчеркивает её важность [8].

Между тем, критерии определения нормального состояния КМ до конца не сформированы. К характеристикам нормальной КМ относят большое биоразнообразие (количество видов микроорганизмов и их относительная численность, Индекс Пиелу – более 0,4), преобладание определенных типов и родов (*Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Prevotella* и других), а также устойчивость к воздействию внешних факторов и способность возвращаться к состоянию равновесия [9].

При нарушении структуры и функций КМ (дисбиоз кишечника) повышается риск развития воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), синдрома раздраженного кишечника (СРК), колоректального рака, хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета (СД) 1 и 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и др. [4; 7; 10]. Как правило, о дисбиозе кишечника говорят при сочетании нескольких

условий: увеличении количества патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, потере ключевых таксонов (обособленных групп микроорганизмов, связанных той или иной степенью родства) и полезных комменсалов (вид симбиотических взаимоотношений, при котором микроорганизмы питаются за счет человека, не нанося ему ущерба), снижении разнообразия и, как следствие, функциональной недостаточности КМ [11].

Имеется небольшое количество исследований, посвященных изучению связи КМ и инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Данное заболевание широко распространено: до 50% всех женщин хотя бы раз в жизни сталкивались с эпизодами ИМП [12]. При ИМП снижается качество жизни пациентов, имеются также социальные и экономические последствия [13–15]. Кроме того, заболевание характеризуется высокой частотой рецидивов: после первого эпизода ИМП у 27% женщин рецидив развивается в течение первых 6 месяцев [16].

Известно, что основным источником возбудителей ИМП (преимущественно *Escherichia coli* (74,6%) и *Klebsiella pneumoniae* (9,6%)) является КМ, а основной путь инфицирования – восходящая миграция микробов с последующей колонизацией мочевыводящих путей [17–20]. Возбудители способны длительное время существовать в кишечнике, в составе так называемых «резервуаров уропатогенов», сохраняясь в КМ даже после курса антимикробной терапии [21]. Между тем, состояние КМ при ИМП остается малоизученным, а результаты проведенных к настоящему моменту исследований целесообразности коррекции КМ у пациентов с ИМП достаточно противоречивы [22–27].

Возможной моделью изучения дисбиоза кишечника следует считать пациенток с неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей (НИНМП), т.к. это преимущественно здоровые молодые женщины без сопутствующих заболеваний, часто принимающие антимикробные препараты из-за рецидивов, что является важным фактором повреждения КМ.

Учитывая вышеизложенное, проведение дополнительных исследований состава, особенностей нарушения и возможностей коррекции КМ у пациентов с НИНМП представляется актуальным.

## Степень разработанности темы

На сегодняшний день отсутствуют данные по комплексной характеристике КМ у взрослых пациентов с НИНМП до начала антимикробной терапии.

Оценку КМ проводят с помощью бактериологического анализа кала, генетических методов (преимущественно 16S рРНК секвенирования), газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХМС).

Бактериологический анализ кала основан на отраслевом стандарте «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника», ОСТ 91500.11.0004-2003. Бактериологическое исследование кала у детей первых трех лет жизни, находящихся на стационарном лечении по поводу ИМП, показало различные степени дисбактериоза кишечника [28]. У взрослых пациенток с рецидивирующей ИМП в анамнезе в период ремиссии показана обратная корреляция числа типичных *E. coli*, выделенными из мочи, и числа *Eubacterium spp.*, выделенными из кала ( $r=-0,434$ ,  $p=0,009$ ) [29]. В последнем случае был применен расширенный спектр сред с использованием анаэробстата.

Бактериологический метод имеет целый ряд недостатков, связанных со сложностью транспортировки образцов, невысокой точностью метода и возможностью культивирования лишь небольшого числа микроорганизмов, а также связанной с этим длительностью получения результата. Особенно сложно поддаются культивированию анаэробные бактерии (*Eubacterium spp*, *Clostridium spp*, *Propionibacterium spp.* и другие), которые составляют около 95% от всех бактерий в КМ [30].

Генетические методы используются преимущественно для фундаментальных исследований и отличаются высокой стоимостью, что затрудняет их использование в повседневной практике.

Доступным и современным методом исследования микробиоты является газовая хроматография-масс-спектрометрия (ГХМС), позволяющая идентифицировать микробные маркеры непосредственно в биологических образцах. Однако на сегодняшний день данные о референсных или пороговых

значениях микроорганизмов для диагностики дисбиоза кишечника по результатам ГХМС в образцах фекалий у пациентов с НИНМП отсутствуют. Данный метод может способствовать получению новых данных о качественном и количественном составе КМ в норме и при патологии, а также о роли КМ в развитии НИНМП. Относительная доступность и экспрессность метода определяет перспективу его широкого внедрения в клиническую практику.

Исследования, посвященные применению различных методов коррекции КМ при ИМП, немногочисленны и противоречивы. Абсолютное большинство работ оценивает эффективность пробиотиков в терапии ИМП без оценки их влияния на КМ [25–27]. К тому же наличие множества различных штаммов микроорганизмов в составе пробиотиков сопряжено с необходимостью оценки эффективности каждого отдельного штамма [31]. Кроме того, КМ разных людей может по-разному реагировать на один и тот же штамм пробиотика, т.е. существует вероятность бионесовместимости [32–34]. Недостаточно изучены механизмы возможного действия пробиотиков [35]. В ряде научных исследований сообщается об отсутствии влияния пробиотиков на состав КМ [36]. Актуальным является также вопрос о безопасности применения пробиотиков. Среди описанных побочных эффектов встречаются такие состояния как бактериемия и сепсис, абсцесс печени, ацидоз, способствование росту антибиотикорезистентности [36].

Более целесообразным может оказаться применение современных метабиотиков (низкомолекулярные соединения микробного происхождения, представляющие собой структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, и/или сигнальные молекулы с известной химической структурой, и/или их метаболиты) и пребиотиков (ферментруемые бактериями вещества, такие как инулин, лактоза), способствующих восстановлению нормальной КМ [37–39]. В настоящей работе используется комбинированный препарат на основе мета- и пребиотических компонентов. Исследования с применением в терапии ИМП подобных препаратов на сегодняшний день отсутствуют.

## **Цель настоящего исследования**

Усовершенствование диагностики дисбиоза кишечника в клинике внутренних болезней и улучшение результатов лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить количественные характеристики КМ у здоровых добровольцев при помощи ГХМС.
2. Сопоставить количественные характеристики КМ с клиническими проявлениями дисбиоза кишечника на примере пациенток с НИНМП.
3. Сравнить состав КМ здоровых добровольцев и пациенток с НИНМП при помощи ГХМС.
4. Оценить влияние антимикробной терапии на структуру КМ на примере пациенток с НИНМП.
5. Определить эффективность метапребиотика, содержащего олигофруктозу, инулин, кальция лактат, в коррекции нарушений КМ на фоне краткосрочной антимикробной терапии и в профилактике рецидивов НИНМП.

### **Научная новизна**

Впервые проведено исследование количественных характеристик КМ и их взаимосвязи с клиническими проявлениями дисбиоза кишечника на примере больных с НИНМП с помощью метода ГХМС.

Впервые определена роль *Eubacterium spp.* в качестве фактора риска развития клинических симптомов дисбиоза кишечника и НИНМП. Изучена динамика показателей состава КМ до и после краткосрочной антимикробной терапии с помощью ГХМС.

Впервые определена эффективность метапребиотика, содержащего олигофруктозу, инулин, кальция лактат в коррекции КМ на фоне антимикробной



терапии и в профилактике рецидивов НИИМП.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В настоящем исследовании представлена комплексная характеристика структуры КМ у пациенток с НИИМП при помощи ГХМС. Дополнены сведения о составе КМ у здоровых лиц. Доказано, что у пациентов с НИИМП по сравнению со здоровыми добровольцами изначально уже существуют нарушения нормального состава КМ. Продемонстрировано значение численности микроорганизмов рода *Eubacterium* как фактора риска НИИМП. Дополнены данные об ассоциациях микроорганизмов в кишечнике у пациенток с НИИМП, а также об изменениях, возникающих в составе КМ при проведении антимикробной терапии НИИМП.

Предложено пороговое значение *Eubacterium spp.*, которое может использоваться в комплексной диагностике и в определении показаний к коррекции КМ у пациенток с острой НИИМП и при рецидивирующих НИИМП. Продемонстрирована целесообразность применения ГХМС в диагностике нарушений КМ. Доказана эффективность использования метапребиотика, содержащего олигофруктозу, инулин, кальция лактат в комплексной терапии НИИМП с целью коррекции нарушений КМ и профилактики рецидивов.

### **Методология и методы исследования**

Данная работа представляет собой клиническое исследование, состоящее из двух параллельно проводимых частей: поперечное исследование состояния КМ на примере пациенток с НИИМП (впервые возникшим острым циститом или симптомным рецидивом до начала антимикробной терапии в сравнении с группой здоровых добровольцев («случай-контроль»)); продольное исследование возможностей коррекции КМ с помощью метапребиотика, содержащего олигофруктозу, инулин, кальция лактат на фоне антимикробной терапии (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

### Положения, выносимые на защиту

1. В составе КМ у пациенток с НИИМП ещё до начала антимикробной терапии наблюдается достоверное уменьшение среднего количества представителей рода *Eubacterium* по сравнению с микробиотой здоровых добровольцев.

2. Клинические симптомы дисбиоза кишечника у пациенток с НИИМП более выражены и наблюдаются еще до начала антимикробной терапии. Выявлена обратная связь между выраженностью клинических симптомов, характерных для дисбиоза кишечника, и количеством маркеров *Eubacterium spp.*

3. Определено пороговое значение *Eubacterium spp.*, которое является прогностически значимым в отношении развития желудочно-кишечных симптомов, характерных для дисбиоза кишечника, а также в отношении развития НИНМП:  $<151562 \times 10^5$  клеток/грамм.

4. Для коррекции нарушений КМ на фоне краткосрочной антимикробной терапии и в профилактике рецидивов НИНМП эффективен метапребиотик, содержащий олигофруктозу, инулин, кальция лактат.

### **Внедрение в практику**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», а также в практическую работу Клинико-диагностического центра РУДН, Диагностического клинического центра №1 ДЗМ и Городской поликлиники № 195 ДЗМ.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Основные положения диссертации доложены на III Международном конгрессе «Health age. Активное долголетие» (г. Москва - 2021 г.); на II Московском объединенном съезде нефрологов (г. Москва - 2021 г.); на Московской городской научно-практической конференции «Диагностика, профилактика и лечение всем пациентам с нефрологическими заболеваниями» (г. Москва - 2023 г.); на I Конгрессе Международного общества клинической физиологии и патологии (г. Москва - 2023 г.). Апробация проведена на расширенном заседании кафедры общей врачебной практики совместно с кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» 14.06.2023 г.

## **Публикации**

По материалам диссертационного исследования опубликовано 10 работ, в том числе 2 публикации в изданиях из перечня РУДН/ВАК, а также 3 публикации в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus/Web of Science.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 133 страницах, состоит из введения, основной части и заключения. Список литературы включает 182 источника. В работе имеются 41 таблица и 23 рисунка.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Кишечная микробиота

#### 1.1.1. Структура

КМ представляет собой сложное сообщество микроорганизмов, населяющих кишечник человека. Установлено, что общее количество бактериальных клеток в толстой кишке составляет  $3,8 \times 10^{13} - 1 \times 10^{14}$  [6]. Общий геном микроорганизмов в КМ примерно в 50–100 раз больше по сравнению с собственным геномом человека, насчитывая более 3 миллионов генов, производящих тысячи метаболитов, тогда как геном человека состоит примерно из 23 000 генов [40; 41]. Являясь крупнейшей микрэкосистемой в организме человека, КМ находится в симбиозе с ним и поддерживает нормальные физиологические процессы в состоянии динамического равновесия [4]. В состав КМ входят бактерии (более 90%), грибы (~0,1%), вирусы (до ~5,8%), археи (~0,8%) и эукариоты (~0,5%) [1–3]. Анаэробы составляют 95% от всех бактерий в КМ [30].

Проектами Human Microbiome Project (HMP) и MetaHIT был исследован состав КМ с помощью секвенирование 16S рРНК [41]. Основные результаты данных исследований представлены на Рисунке 2 [42].

На сегодняшний день известно, что основными микробными типами в кишечнике являются *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia*, причем два из них: *Firmicutes* (преимущественно Грамм +) и *Bacteroidetes* (Грамм -), составляют 90% кишечной микробиоты. Тип *Firmicutes* состоит из более чем 200 различных родов, таких как *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* и *Ruminococcus*. Роды *Clostridium* составляют 95% типов *Firmicutes*. *Bacteroidetes* состоит из преобладающих родов, таких как *Bacteroides* и *Prevotella*. Тип *Actinobacteria* менее распространен и в основном представлен родом *Bifidobacterium* [4; 43].

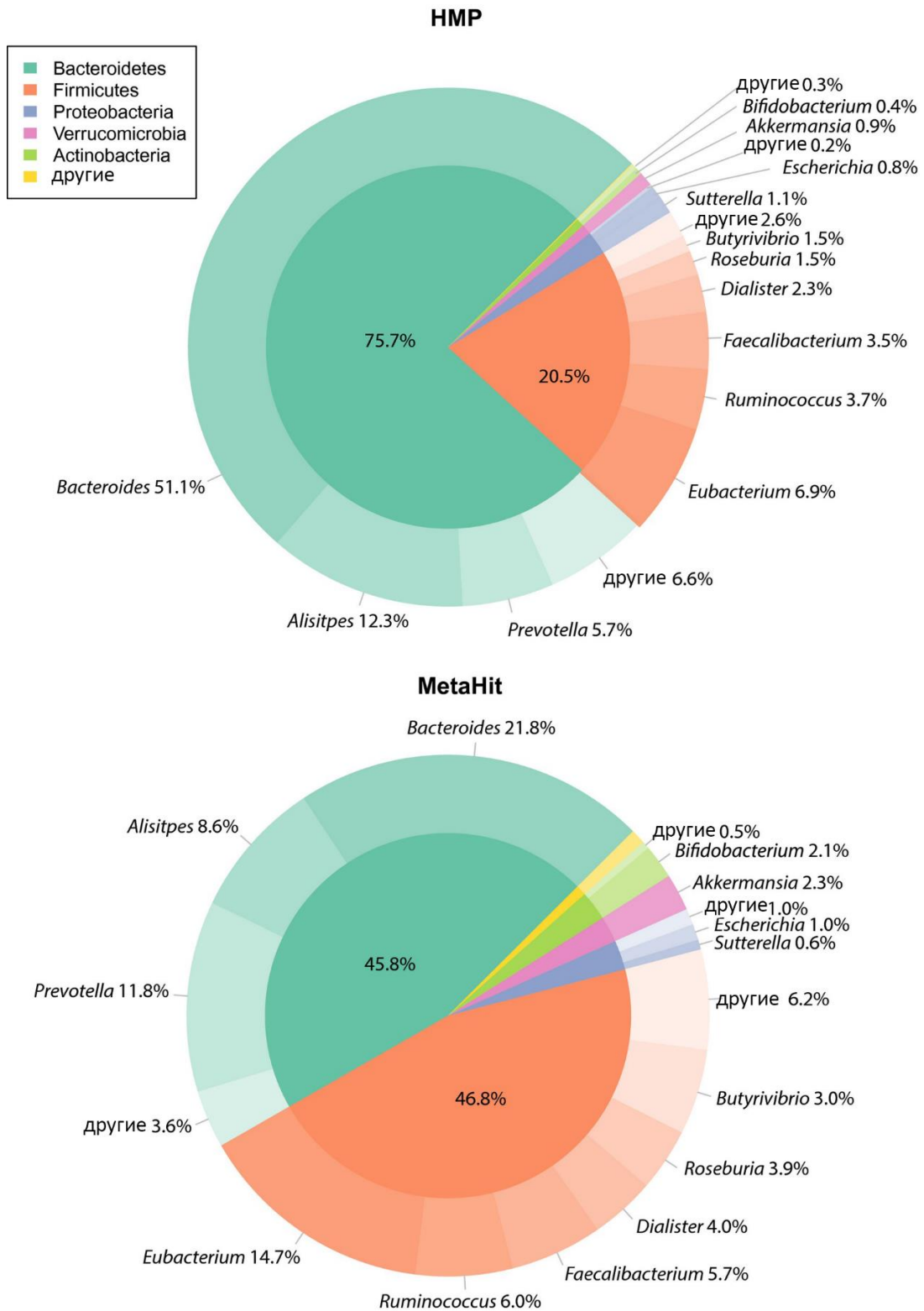


Рисунок 2 – Структура КМ по данным Human Microbiome Project и MetaHIT (Адаптировано из Т. Arora, F. Bäckhed, 2016, J Intern Med, – С. 339-349.) [42]

В 2011 году было предложено выделить три кластера микроорганизмов в составе КМ, которые были названы энтеротипами. Энтеротипы определяются

преобладанием тех или иных ключевых родов бактерий и не являются специфичными для региона проживания и национальности: *Bacteroides* (энтеротип 1), *Prevotella* (энтеротип 2) и *Ruminococcus* (энтеротип 3) (Рисунок 3) [44].

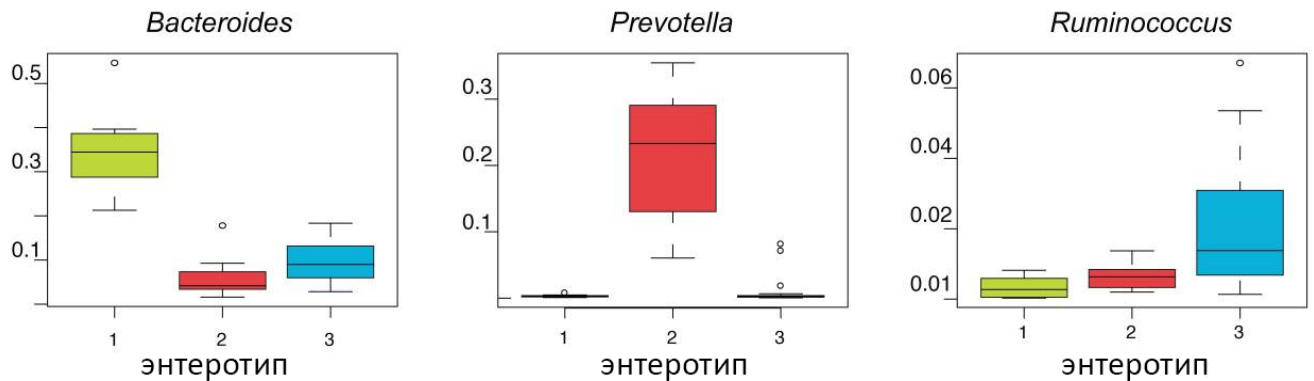


Рисунок 3 – Энтеротипы (Arumugam M и др., 2011, Nature, Т. 473 (7346) С. 174-180) [44]

Предполагалось, что концепция энтеротипов будет способствовать оценке состояния КМ в клинической практике. Однако с увеличением количества исследований, посвященных структуризации состава КМ человека, было замечено, что количество энтеротипов варьируется при использовании разных математических методов кластеризации (статистическая процедура упорядочивания и группировки данных, в данном случае микроорганизмов) даже на одних и тех же исследуемых образцах [45].

В метагеномном исследовании КМ добровольцев из городской и сельской местности России не подтвердилось существование четко определенных энтеротипов: *Prevotella* и *Bacteroides* не являлись основными микроорганизмами в КМ почти в двух третях российских выборок, а в 50% случаев наблюдалось преобладание большого набора вариантов энтеротипов в виде триплетов микроорганизмов (в основном принадлежащих *Firmicutes*, за которыми следуют *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Tenericutes* и *Archaea*) [46; 47]. Для нескольких образцов было обнаружено, что наиболее многочисленный род был нестандартным для формирования большого кластера

энтеротипа, т.е. *Bifidobacterium*, *Megamonas*, *Phascolarctobacterium*, *Lactobacillus* или *Akkermansia* [47]. Структура КМ россиян также отличалась от данных НМР и MetaНIT (Рисунок 4).

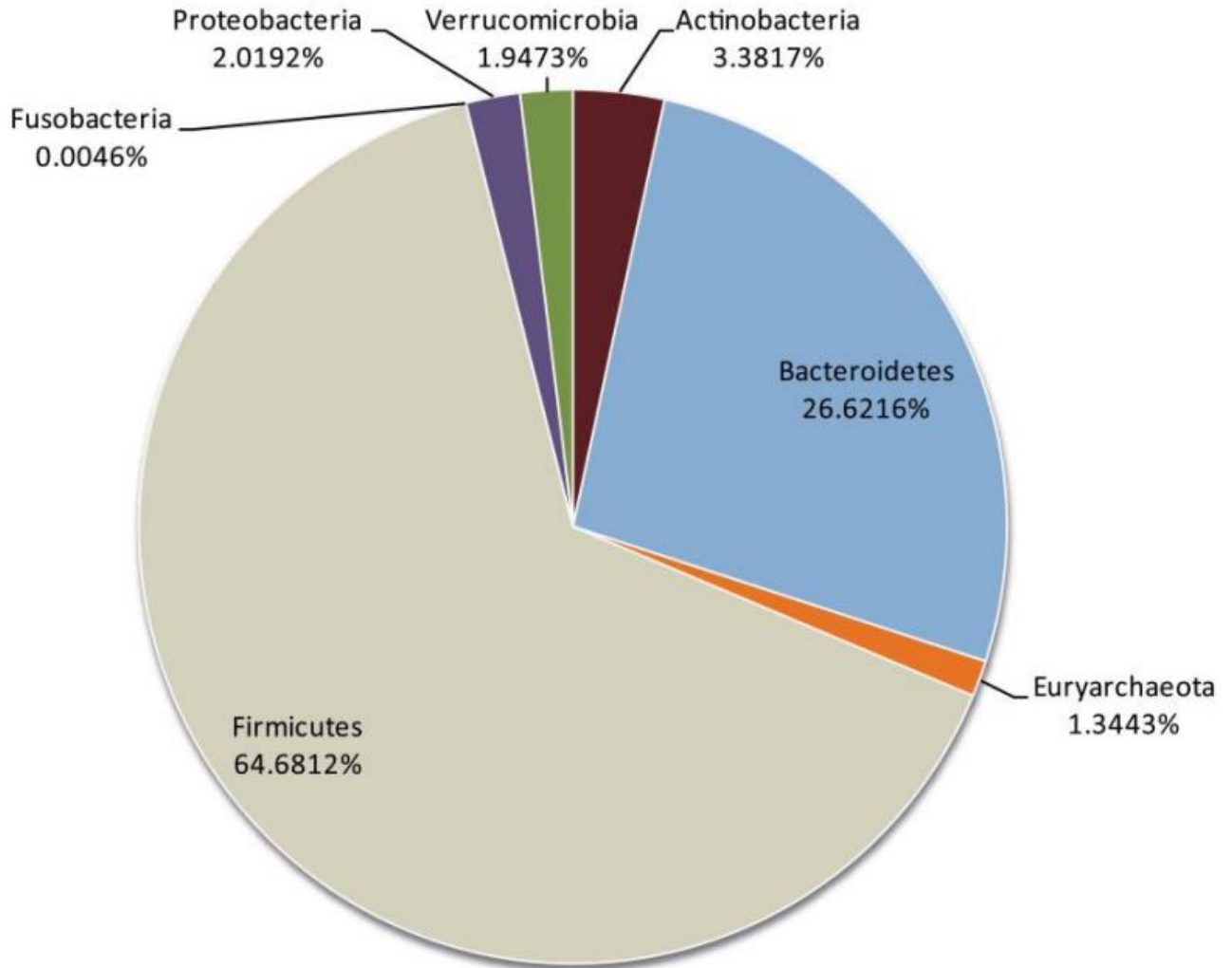


Рисунок 4. Структура КМ населения России (n=96) (Тягт А.В, и др., 2013, Nat Commun) [47]

Таким образом, неоднозначность имеющихся на сегодняшний день результатов кластеризации структуры КМ, т.е. создания упрощенной модели её нормального состава, подтверждает необходимость дальнейших исследований, которые позволят определить референсные показатели и будут способствовать оценке КМ в клинической практике. Необходимо проводить оценку состояния КМ с учетом возможных функций микроорганизмов. Кроме того, несмотря на то, что состав КМ частично генетически детерминирован со стороны человека,



факторы окружающей среды, связанные с диетой, приемом лекарств и другими воздействиями, играют большую роль во влиянии на КМ [40].

### 1.1.2. Физиологические функции кишечной микробиоты

Симбиотические отношения между КМ и человеком основаны на метаболических, иммунных и нейроэндокринных взаимодействиях, опосредованных метаболитами микроорганизмов. Данные метаболиты проявляют плеiotропные эффекты, в том числе выступают в качестве сигнальных молекул, физиологически связывая кишечник с другими системами органов [41].

КМ играет участвует в реализации целого ряда функций: поддержании слизистого барьера кишечника и нормального иммунитета, метаболических процессах (полисахаридов, аминокислот, витаминов, желчных кислот, ксенобиотиков и микронутриентов) (Таблица 1) [40; 41].

Таблица 1 – Физиологические функции КМ [48; 49]

Микроорганизм	Метаболиты	Функции
Bifidobacterium Lactobacillus	Витамин К, пиридоксин, биотин, фолиевая кислота, тиамин, рибофлавин	Служат кофакторами ферментативных реакций, усиливают иммунную функцию, регулируют пролиферацию клеток.
Bifidobacterium Clostridium Roseburia Lactobacillus Citrobacter Klebsiella Enterobacter	Конъюгированные жирные кислоты, ацилглицеролы, сфингомиелин, холестерин, фосфатидилхолины, фосфоэтанолламины, триглицериды	Повышение кишечной проницаемости; уменьшают размер жировых клеток, массу тела и жировую массу. Холестерин является основой для производства стерина и желчных кислот.
Bifidobacterium Lactobacillus Enterobacter Clostridium Bacteroides	Желчные кислоты: холат, дезоксихолат, хенодезоксихолат, таурохолат, гликохола, урсодезоксихолат и др.	Облегчают всасывание липидов, поддерживают барьерную функцию кишечника.
Clostridium sporogenes E. coli	Производные индола, такие как 5-гидроксииндол, N-ацетилтриптофан, индоксилсульфат, индол-3-пропионат, мелатонин, серотонин	Защищают от вызванного стрессом повреждения эпителия ЖКТ; индолсульфат связан с дисфункцией эндотелия.

## Продолжение таблицы 1

Микроорганизм	Метаболиты	Функции
Eubacterium Bifidobacterium Roseburia Clostridium Faecalibacterium Coprococcus	Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК): ацетат, пропионат, гексаноат, бутират, изобутират, 2-метилпропионат, валерат, изовалерат	Передача клеточных сигналов, снижение pH толстой кишки, снижение уровня циркулирующего холестерина, подавление роста патогенов; стимулируют всасывание воды и натрия; обеспечивают энергией эпителиальные клетки толстой кишки, предотвращают ожирение, вызванное диетой с высоким содержанием жиров, путем стимуляции окисления жиров, иммуномодуляция.
Bifidobacterium Faecalibacterium prausnitzii Firmicutes Proteobacteria Actinobacteria	Метаболиты холина: метиламин, диметиламин, триметиламин, триметиламин-N-оксид, иметилглицин, бетаин	Способствуют функционированию клеточной мембраны. Холин является предшественником биосинтеза фосфолипидов.
Campylobacter jejuni Clostridium saccharolyticum	Полиамины: путресцин, кадаверин, спермидин, спермин	Полиамины необходимы для стимулирования роста клеток, апоптоза и увеличения накопления $Ca^{2+}$ в митохондриях.
Lactobacillus brevis L.paracasei	Г-Аминомасляная кислота (ГАМК)	Подавляет функции центральной нервной системы, способствует гипотензии, способствует диурезу, снижает потерю веса
Bacteriodes fragilis Lactobacillus reuteri Lactobacillus acidophilus	полисахарид А, полисахарид В, экзополисахариды	Снижает уровень цитокинов, уменьшает нейтрофильную фильтрацию, модулирует иммунный ответ хозяина, активируя систему мононуклеарных фагоцитов.

КМ обеспечивает возможность ферментации субстратов, таких как пищевые волокна, на которые не действуют ферменты человека. Ферментация, в свою очередь, поддерживает рост специализированных микробов, которые производят короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Основными КЦЖК являются ацетат, пропионат и бутират. Всасываясь, КЦЖК становятся

энергетическим субстратом для организма-хозяина, таким образом обеспечивая дополнительные 10% от ежедневной пищевой энергии, используемой человеком в других метаболических процессах. Ацетат, пропионат и бутират обычно присутствуют в кишечнике в соотношениях от 3:1:1 до 10:2:1 [50; 51].

Продукт жизнедеятельности *Clostridium*, *Eubacterium*, *Bacteroides*, *Lachnospira*, *Roseburia spp*, *Coprococcus*, *Fusobacterium* – бутират, является основным источником энергии для клеток покровного эпителия толстого кишечника (колоноцитов), ответственных за всасывание воды, электролитов и продуктов, образуемых микробиотой человека (70% образования АТФ в толстой кишке) и необходим для того, чтобы эпителиальные клетки кишечника потребляли большое количество кислорода посредством  $\beta$ -окисления, создавая состояние гипоксии. Это поддерживает кислородный баланс в кишечнике, предотвращая дисбиоз. Бутират также обладает потенциальной противораковой активностью, благодаря способности индуцировать апоптоз раковых клеток толстой кишки и регулировать экспрессию генов. Бутират активирует глюконеогенез в кишечнике, влияя на гомеостаз глюкозы и энергии [40; 50]. Известно также о стимулирующем эффекте бутирата на перистальтику кишечника [41].

Пропионат (продукт жизнедеятельности *Bacteroides fragilis*, *Coprococcus catus*, *Prevotella*, *Propionibacterium*, *Ruminococcus bromii*, *Eubacterium dolichum*, *Lactobacillus plantarum*) также является источником энергии для эпителиальных клеток. Известно, что пропионат после всасывания транспортируется в печень и участвует в регуляции глюконеогенеза. Превращение пропионата в глюкозу при глюконеогенезе в клетках эпителия кишечника снижает необходимость продукции глюкозы в печени. Вдобавок, пропионат участвует в передаче сигналов о насыщении посредством взаимодействия с рецепторами жирных кислот в кишечнике. Исследования показали, что повышенная продукция КЦЖК способствует профилактике алиментарного ожирения [50].

Ацетат (продукт жизнедеятельности *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Ruminococcus spp.*,

*Streptococcus spp.*) является наиболее распространенной КЦЖК и важным кофактором/метаболитом для роста других бактерий. Например, *Faecalibacterium prausnitzii* не растет в чистой культуре в отсутствие ацетата. В организме человека ацетат транспортируется в периферические ткани и используется в синтезе холестерина и липогенезе, а также принимает участие в центральной регуляции аппетита [50].

Промежуточные продукты брожения пищевых волокон, такие как фумарат, сукцинат и лактат, могут быть использованы другими бактериями. Например, лактат обычно превращается либо в пропионат, либо в бутират. Лактат, вырабатываемый *Bifidobacterium longum* при росте *in vitro* в чистой культуре на фруктоолигосахаридах (ФОС), полностью исчезал при совместном культивировании с *Eubacterium hallii* и замещался значительными уровнями бутирата – несмотря на то, что *E.hallii* в одиночку не могли расти на углеводном субстрате [50].

Важнейшей способностью некоторых представителей КМ является синтез витаминов. Кишечные бактерии *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium lentum*, *Enterobacter agglomerans*, *Serratia marcescens* и *Enterococcus faecium* синтезируют витамин К<sub>2</sub> (менахинон) в анаэробных условиях, который необходим для свертываемости крови, повышения уровня ЛПВП и снижения уровня холестерина. КМ также служит важным источником витаминов группы В. Витамины В<sub>5</sub> и В<sub>12</sub> синтезируются исключительно КМ (*Bacillus megaterium*, *Propionibacterium freudenreichii*) [41]. Однако витамин В<sub>12</sub> не всасывается в толстой кишке. При избыточном росте в тонкой кишке микроорганизмов, поглощающих витамин В<sub>12</sub>, может возникнуть В<sub>12</sub>-ассоциированная анемия [52].

КМ задействована в метаболизме желчных кислот. Известно, что 95% желчных кислот реабсорбируются в дистальном отделе подвздошной кишки. Оставшиеся 5% неабсорбированных первичных желчных кислот затем преобразуются некоторыми бактериями (например *Clostridium perfringens* и *Clostridium scindens*) во вторичные желчные кислоты (преимущественно DCA и LCA). Затем происходит частичная реабсорбция в толстой кишке и

транспортировка обратно в печень, а неабсорбированные вторичные желчные кислоты выводятся с фекалиями.

Вторичные желчные кислоты также обладают антимикробным действием. Они нарушают целостность микробной клеточной мембраны, тем самым оказывая бактерицидное действие на микробов, не устойчивых к желчным кислотам. Такие антимикробные свойства могут способствовать формированию нормального состава КМ и защите человека от инфекционных патогенов [41].

Высока роль КМ в поддержании иммунитета. КМ участвует в развитии основных компонентов врожденной и приобретенной иммунной системы человека. Иммунная система управляет поддержанием симбиоза организма с микробами. Считается, что при наличии генетической предрасположенности, дисбаланс взаимодействия микробиота-иммунитет в определенных условиях окружающей среды способствует патогенезу иммуноопосредованных расстройств [53]. Регуляция микробиотой баланса Т-лимфоцитов в ЖКТ (соотношения регуляторных Т-клеток/Т-хелперов типа 17) имеет значение для поддержания гомеостаза кишечника, различения патогенов и комменсальных микробов посредством организации «иммунной толерантности — продуктивного иммунного ответа». Одним из механизмов регуляции является влияние микроорганизмов на экспансию лимфоцитов. Экспансия - быстрое увеличение количества Т-лимфоцитов от одной/нескольких клеток до миллионов. Каждый клон, происходящий из исходного лимфоцита, имеет тот же рецептор к антигену, что и исходный лимфоцит. Несколько комменсальных микроорганизмов, таких как *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium infantis* способны индуцировать экспансию регуляторных Т-клеток, в том числе продуцирующих противовоспалительные ИЛ-10, которые имеют значение для подавления патологического воспаления, вызванного aberrantными эффекторными Т-клетками (Т-хелперами и Т-киллерами) [41].

Известно о взаимодействии КМ с рецепторами Toll-like, способствующем защите человека от патогенов, регуляции численности комменсальных микробов и поддержании целостности тканей. КЦЖК так же обеспечивают защиту

кишечника от воздействия провоспалительных цитокинов [41; 53; 54].

### 1.1.3. Здоровая микробиота

В отношении КМ на территории Российской Федерации действует отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003) от 9 июня 2003 года [55]. Согласно данному стандарту, «соотношение разнообразных популяций микробов отдельных органов и систем, поддерживающее биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие, необходимое для сохранения здоровья человека, называют нормофлорой» [55]. Однако критерии такого равновесия не определены, поэтому на практике подразумевается эквивалентность данного понятия отсутствию клинических нарушений, обусловленных нарушениями КМ. Авторы выделяют облигатную (главную) микробиоту, в которую входят *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Escherichia*, *Peptostreptococcus* и *Enterococcus*, факультативную (условно-патогенные и сапрофитные микроорганизмы) и транзиторную (случайные микроорганизмы) части (Таблица 2). Стандартом определены нормальные показатели КМ, получаемые при бактериологическом анализе образца фекалий (Таблица 3).

Таблица 2 – Состав КМ по ОСТ 91500.11.0004-2003 [55]

Группа	Микроорганизмы
Облигатная	Бифидобактерии Лактобактерии Пропионобактерии Эшерихии Пептострептококки Энтерококки
Факультативная	Бактероиды Пептококки Стафилококки Стрептококки Бациллы Условно-патогенные энтеробактерии (клебсиеллы, протеи, цитробактеры, энтеробактеры, серрации и др)
Транзиторная	Неферментирующие грамотрицательные палочки и др.

Таблица 3 – Нормальный состав микробиоты толстого кишечника у здоровых людей (ОСТ 91500.11.0004-2003) [55]

Виды микроорганизмов	Возраст, годы		
	<1	1-60	>60
	Содержание, кое/г фекалий		
Бифидобактерии	$10^{10}-10^{11}$	$10^9-10^{10}$	$10^8-10^9$
Лактобактерии	$10^6-10^7$	$10^7-10^8$	$10^6-10^7$
Бактероиды	$10^7-10^8$	$10^9-10^{10}$	$10^{10}-10^{11}$
Энтерококки	$10^5-10^7$	$10^5-10^8$	$10^6-10^7$
Фузобактерии	$<10^6$	$10^8-10^9$	$10^8-10^9$
Эубактерии	$10^6-10^7$	$10^9-10^{10}$	$10^9-10^{10}$
Пептострептококки	$<10^5$	$10^9-10^{10}$	$10^{10}$
Клостридии	$\leq 10^3$	$\leq 10^5$	$\leq 10^6$
Е.coli типичные	$10^7-10^8$	$10^7-10^8$	$10^7-10^8$
Е.coli лактозонегативные	$<10^5$	$<10^5$	$<10^5$
Е.coli гемолитические	0	0	0
Другие условно-патогенные энтеробактерии (Klebsiella, Enterobacter, Hafnia, Proteus и др.)	$<10^4$	$<10^4$	$<10^4$
Стафилококк золотистый	0	0	0
Стафилококки (сапрофитный эпидермальный)	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Дрожжеподобные грибы рода Candida	$\leq 10^3$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Неферментирующие бактерии (Pseudomonas, Acinetobacter и др.)	$\leq 10^3$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$

На сегодняшний день данный стандарт утратил свою актуальность по ряду причин. Результаты исследования структуры КМ демонстрируют невозможность определения единого эталонного количественного состава высокоизменчивой КМ с конкретными значениями. Известно, что далеко не все микроорганизмы поддаются культивированию, а извлечение микроорганизма из среды может изменить его биологические свойства и повлиять на результат исследования. Как правило, отсутствует возможность провести анализ на свежих образцах фекалий

что требует хранения образцов в определенных условиях. Нарушение условий хранения приводит к чрезмерному росту или гибели некоторых видов микроорганизмов, искажая результаты анализа [56]. Кроме того, для культивирования облигатных анаэробов требует использования бескислородных сред и сложных сред с большим количеством добавок (макроэлементы и факторы роста) [30; 57]. Бактериологический метод обладает невысокой точностью и репрезентативностью, а колониеобразующая единица (КОЕ) не является эквивалентом количества клеток в образце. Невозможно идентифицировать простейших, грибы и вирусы. Ещё одним недостатком бактериологического метода является разница между условиями *in vitro* и *in vivo* (т. е. pH, длительность культивирования, содержание углеводов в среде, колебания уровня кислорода, отсутствие участков адгезии на слизистой оболочке и прочие), что приводит к расхождениям в составе действительной (нативной) и культивируемой микробиоты [58].

В 2021 году опубликованы Методические рекомендации «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», содержащие раздел, посвященный КМ. В документе определены основные признаки нормальной КМ:

- непроницаемость кишечного барьера, отсутствие транслокации патогенов, антигенов и эндотоксина;
- отсутствие системного воспаления;
- устойчивый антагонизм защитной микробиоты против кишечных патогенов;
- формирование адекватного профиля и уровней КЦЖК, обеспечивающих энергию для колоноцитов, передачу сигналов на периферию рецепторам органов и систем для контроля протекания липогенеза и глюконеогенеза, индукции иммуноцитов и иммунных белков;
- участие в метаболизме макронутриентов.

Предлагаются количественные и качественные показатели КМ, характерные для здоровых взрослых людей. Значения определяются в фекалиях генетическими



методами (Таблицы 4-7) [59].

Таблица 4 – Таксономические и популяционные характеристики КМ здоровых людей [59]

Показатели	Значения
Метагеномная характеристика сообщества в ранге филумов (филотипов);	Наличие 7 основных филотипов Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria, Euryarchaeota (Methanobacteraeota)
соотношение в ДНК, выделенной из содержимого кишечника, %	Соотношение Bacteroidetes:Firmicutes (индекс В / F) - 1,7 - 6,0
Наличие в составе микробиоты представителей основного микробиома (таксонов в ранге рода и вида, % и диапазон содержания, lg КОЕ/г кала)	Роды и виды Bifidobacteria, Atopobium, Lactobacillus, Bacteroides spp., в т. ч. B. fragilis, Bacteroides thetaiotaomicron, Parabacteroides, Prevotella, Alistipes spp., Faecalibacterium prausnitzii, Blautis, Dorea, Ruminococcus, Roseburia, Coprococcus, Clostridium spp. (кроме C. perfringens, C. botulinum), Lachnobacterium, Anaerostipes, Enterococcus, Escherichia coli, Akkermansia spp., Methanobrevibacter smithii)
соотношение в ДНК, выделенной из содержимого кишечника (индекс Bfr / Ffrau)	Соотношение видов Bacteroides fragilis : Faecalibacterium prausnitzii —не более 1,3
Наличие условно-патогенных и патогенных микроорганизмов (% и диапазон содержания, lg КОЕ/г кала)	Не должны присутствовать: C. difficile, Salmonella spp., Klebsiella spp., Shigella spp., Pseudomonadaceae, Bacillus cereus, Staphylococcus aureus, Campylobacter coli & jejuni & lari, Helicobacter pylori, Listeria monocytogenes; Могут выделяться транзиторно: Fusobacterium spp., Candida spp., в количестве не более 4
Уровень $\alpha$ -разнообразия (число видов кишечной микробиоты индивида)	Индекс Пиелу - более 0,4

Таблица 5 – Показатели активности популяций (маркеры антагонизма) КМ здоровых людей [59]

Показатели	Значения
Кислотообразование у бифидобактерий (ед. рН в среде культивирования первой генерации)	Не более 4,5
Гемолитическая активность аэробных и анаэробных микроорганизмов, %	Число КОЕ с признаками гемолиза эритроцитов в среде культивирования – менее 10 % от общего количества КОЕ/г кала

Таблица 6 – Иммунологические и метаболические характеристики копрофильтрата [59]

Показатели	Значения	
Содержание КЦЖК, в том мМоль/л, $\Sigma$ соотношение А : П : Б числе ацетата (А), пропионата (П), бутирата (Б)	мМоль/л, $\Sigma$	соотношение А : П : Б
	50 - 150	3 : 1 : 1
концентрация аммиака фекальные аминокислоты и их производные, частота обнаружения, %, не более	$\beta$ -аспартилглицин	0
	$\gamma$ -аминоуксусная	0
	$\beta$ -аспартиллизин	0 - 10
	$\beta$ -аланин	0 - 5
	5-аминовалериановая	0 - 10
Концентрация секреторного IgA, мг/л	$\gamma$ -аминоизомасляная	0 - 10
	в пределах 0 - 50	
Суммарная антилизозимная, антииммуноглобулиновая и антиинтерфероновая активности (индекс ингибирования тест-культур, частота обнаружения, %)		
Кислотность содержимого толстой кишки, ед. рН	от 7,0 до 7,5	

Таблица 7 – Филумы (тип в биологической систематике) в КМ здоровых взрослых людей (% в общем пуле идентифицированных таксонов) [59]

Основные филумы (суммарно ~95 %)		Субдоминантные филумы (суммарно до 5 %)	
Филум	Характеристика	Филум	Характеристика
Firmicutes	Грамположительные бактерии с толстой клеточной стенкой, образующие и не образующие спор (~52 %)	Verrucomicrobia	Муциндеградирующие анаэробные бактерии
Bacteroidetes	Грамотрицательные неспорообразующие облигатные анаэробные бактерии (~23 %)	Euryarchaeota	Метаногенные, водородутилизирующие бесспорные археи
Proteobacteria	Грамотрицательные неспорообразующие аэробные, факультативно-анаэробные и анаэробные бактерии с внешней ЛПС-мембраной (~12 %)	Fusobacteria	Грамотрицательные полиморфные анаэробные бактерии
Actinobacteria	Грамположительные анаэробные и микроаэрофильные бактерии (~7 - 8 %)	Cyanobacteria	Одноклеточные сине-зеленые водоросли

Большинство исследователей сходятся во мнении, что актуальная концепция «здоровой КМ» предполагает невозможность определения единого оптимального состава КМ из точного набора конкретных микроорганизмов, поскольку он индивидуален для каждого человека (в особенности на уровне разных штаммов) [60]. Чем ниже по таксономическому древу классификаций, тем больше обнаруживается индивидуальных различий.

Предложена концепция о «микробиотическом ядре» (или филометаболическое ядро), состоящем из наиболее распространенных значимых микробных таксонов, важных для выполнения физиологических функций человека и формирующих относительно стабильную во времени или предсказуемо изменяемую структуру [61; 62]. Считается, что такая структура сложилась в процессе совместной эволюции человека и КМ [11]. Для формирования филометаболического ядра важны: продукция микроорганизмами КЦЖК, бактериоцинов, витаминов, поддержание иммунной функции и обладание противовоспалительной активностью, а также другие функции [63]. Наиболее подходящими микроорганизмами для включения в состав ядра на уровне родов являются: *Alistipes*, *Anaerostipes*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Butyrivibrio*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Subdoligranulum* и, возможно, некоторые другие [63]. Большинство из них способны к продукции бутирата (более 50% рассматриваемых кандидатов), а остальные продуцируют ацетат, пропионат, а также лактат, сукцинат и формиат [63]. Некоторые из представителей «ядра» являются частично взаимозаменяемыми и способны выполнять схожие между собой функции (Таблица 8) [63].

Таблица 8 – Основные функциональные группы микроорганизмов  
филометаболического ядра КМ [63]

Функциональные группы/подгруппы филометаболического ядра микробиоты	Основные роды/виды микроорганизмов (типичные представители)
<p><b>Бутират-продуцирующие бактерии</b></p> <p>подгруппа 1</p> <p>подгруппа 2 (лактат-утилизирующие бутират-продуцирующие бактерии)</p> <p>подгруппа 3</p> <p>подгруппа 4</p>	<p>Eubacterium rectale, Roseburia spp. (<i>R. faecis</i>, <i>R. hominis</i>, <i>R. intestinalis</i>, <i>R. inulinivorans</i>)</p> <p>Eubacterium hallii, Anaerostipes spp. (<i>A. caccae</i>, <i>A. hadrus</i>, <i>A. rhamnosivorans</i>), <i>Clostridium</i> sp. SS2/1 (<i>Anaerostipes coli</i> SS2/1)</p> <p><i>Faecalibacterium prausnitzii</i></p> <p><i>Anaerotruncus colihominis</i>, <i>Butyrivibrio</i> <i>crossotus</i>, <i>Coprococcus</i> spp. (<i>C. eutactus</i>, <i>C. comes</i>), <i>Subdoligranulum variabile</i></p>
<p><b>Пропионат-продуцирующие бактерии</b></p> <p>подгруппа 1 (сукцинатный путь)</p> <p>подгруппа 2 (акрилатный путь)</p> <p>подгруппа 3 (пропандиоловый путь)</p>	<p><i>Bacteroides</i> spp. (<i>B. fragilis</i>, <i>B. thetaiotaomicron</i>, <i>B. vulgatus</i>), <i>Veillonella</i> spp. (<i>V. parvula</i>), <i>Dialister</i> <i>succinatiphilus</i>, <i>Phascolarctobacterium</i> <i>succinatutens</i>, <i>Akkermansia muciniphila</i></p> <p><i>Coprococcus catus</i>, <i>Megasphaera elsdenii</i>, <i>Clostridium lactatifermentans</i></p> <p><i>Roseburia inulinivorans</i>, <i>Ruminococcus</i> spp. (<i>R.</i> <i>gnavus</i>, <i>R. torques</i>), <i>Blautia obeum</i></p>
<p><b>Водород-утилизирующие микроорганизмы (гидрогенотрофы)</b></p> <p>ацетогены (редуктивные ацетогены)</p> <p>сульфат-редуцирующие бактерии</p> <p>метаногены</p>	<p><i>Ruminococcus</i> spp. (<i>R. bromii</i>), <i>Clostridium</i> spp., <i>Blautia hydrogenotrophica</i> (<i>R. hydrogenotrophicus</i>), <i>Blautia hansenii</i>, <i>Marvinbryantia formatexigens</i></p> <p><i>Desulfovibrio piger</i></p> <p><i>Methanobrevibacter smithii</i></p>
<p>Лактат-продуцирующие бактерии</p>	<p><i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Collinsella aerofaciens</i>, <i>Eubacterium rectale</i>, <i>Roseburia</i> spp., <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>, <i>Bacteroides</i> spp.</p>

## Продолжение таблицы 8

<b>Бактерии, метаболизирующие желчные кислоты</b> (деконъюгация, окисление, эпимеризация, 7-дегидроксилирование, эстерификация, десульфатация)	Alistipes spp., Bacteroides spp., Bifidobacterium spp., Clostridium spp., Escherichia spp., Eubacterium spp., Lactobacillus spp., Peptostreptococcus spp., Ruminococcus spp.
<b>Бактерии, метаболизирующие белки и аминокислоты</b>	Bacteroides spp., Clostridium spp., Lactobacillus spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp., Streptococcus spp
<b>Бактерии, участвующие в биосинтезе витаминов</b>	Bacteroides spp. ( <i>B. thetaiotaomicron</i> , <i>B. vulgatus</i> ), Bifidobacterium spp. ( <i>B. longum</i> )
<b>Оксалат-утилизирующие бактерии</b>	<i>Oxalobacter formigenes</i>

Множество исследований предоставили доказательства того, что нарушения в КМ способствуют развитию ряда заболеваний: воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника, колоректального рака, а также ряда внекишечных заболеваний, таких как бронхиальная астма, ожирение, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, болезнь Альцгеймера [4; 5; 64; 65]. Термин «дисбактериоз», используемый в соответствующем отраслевом стандарте (ОСТ 91500.11.0004-2003) в настоящее время заменен на более подходящий – «дисбиоз», так как существует необходимость учитывать дисбаланс всех компонентов кишечного биоценоза, а не только бактерий [55; 66]. Несмотря на то, что консенсуса по определению дисбиоза не существует, по результатам анализа более 9000 литературных источников были установлены следующие основные компоненты, характеризующие понятие «дисбиоз»: увеличение количества патогенных микроорганизмов (различных штаммов *Escherichia coli*, *Staphylococcus*), потеря ключевых таксонов и полезных комменсалов, снижение биоразнообразия [11].

Таким образом, по-прежнему актуальна разработка критериев, позволяющих определить дисбиоз кишечника и принимать обоснованные решения по коррекции КМ. Для этого целесообразно изучить изменения в КМ при той или иной патологии в сравнении со здоровыми людьми, что позволит выявить факторы риска и рассчитать пороговые значения и целевые показатели для микроорганизмов.

## 1.2. Инфекции мочевыводящих путей

### 1.2.1. Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одними из наиболее часто встречающихся инфекций в амбулаторной практике. Наиболее частой формой ИМП у взрослых является неосложненная инфекция нижних мочевыводящих путей (НИНМП), возникающая при отсутствии структурных или функциональных нарушений мочевыводящих путей. Наиболее частым возбудителем является грамотрицательная уропатогенная бактерия *Escherichia coli* (УРЕС) [67].

Женщины более склонны к ИМП, чем мужчины, из-за близости нижних мочевыводящих путей к естественным резервуарам инфекции - влагалищу и анусу [68]. Пик заболеваемости у женщин наблюдается в возрасте 18-29 лет, затем частота НИНМП увеличивается с возрастом [16; 69]. Частота ИМП среди женщин старше 65 лет составляет примерно 20% по сравнению с 11% в общей популяции [70]. Считается, что до 50% всех женщин хотя бы раз в жизни перенесли ИМП, и почти 10% женщин в постменопаузе [12; 16]. Ежегодно в мире ИМП заболевает более 400 миллионов человек [71].

В Российской Федерации ИМП так же относятся к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний и составляют 60–70 % от всех заболеваний мочевыводящих путей [72]. По подсчетам экспертов, ежегодно регистрируется 26-36 млн случаев острого цистита [73]. Стоимость лечения ИМП в США составляет около 3,5 миллиардов долларов в год [69; 74].

Одной из ключевых особенностей ИМП является высокая частота рецидивов [75]. Определено, что у 20-50% женщин после первого эпизода отмечается рецидив в течение последующего года [76].

### 1.2.2. Этиология и патогенез

Основными возбудителями неосложненных ИМП являются представители *Enterobacterales* (90%), в частности уропатогенная *Escherichia coli* (72%). Реже определяется *Klebsiella spp.* (10%-12%) и другие энтеробактерии, например, *Proteus mirabilis* (3%) (Таблица 9) [18].

Таблица 9 – Структура возбудителей внебольничных ИМП, выделенных у различных категорий пациентов в России в 2017–2018 гг., % [18]

Возбудитель	Частота определения при ИМП, %
<i>Escherichia coli</i>	74,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9,6
<i>Proteus mirabilis</i>	3,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,0
<i>Staphylococcus spp.</i>	2,3
Другие возбудители	4,0

Ведущий путь проникновения инфекции – восходящая миграция бактерий [20]. Возбудители, вызывающие цистит, поднимаются далее по мочеточникам в почки, где вызывают инфекцию почечных лоханок, чашечек и коркового вещества, что приводит к клиническим признакам и симптомам пиелонефрита [20].

Для развития заболевания имеет значение набор определенных свойств возбудителя и нарушения работы факторов специфической и неспецифической защиты человека [20]. Уропатогенная кишечная палочка обладает множеством факторов вирулентности (Fim-пили, F17, Fml, P пили, адгезины, токсины, капсулы, сидерофоры и жгутики), способствующих её высокой адаптивной способности и повышающих возможности индуцирования инфекционно-

воспалительного процесса в мочевыводящих путях [77].

Помимо свойств возбудителя большое значение имеет и состояние макроорганизма, его восприимчивость, особенности иммунного ответа и функциональная состоятельность других защитных факторов (Таблица 10).

Таблица 10 – Защитные свойства эпителия мочевых путей [78]

Признак/свойство уротелия	Механизм протективного действия
Особое строение зонтичных клеток – поверхностного слоя уротелия	Плотные соединения между клетками уротелия, апикальные мембраны поверхностных клеток, покрытые «уротелиальными бляшками» (бляшки образованы мембранными белками – уроплакинами (UP1a, UP1b, UP2 и UP3a)), обеспечивают высокую гибкость и растяжимость эпителия мочевых путей, а также надежную барьерную функцию уротелия
Сила потока мочи во время микции	Механическое удаление бактерий из мочевых путей
Слой муцина	Слой гликозаминогликанов, препятствующий бактериальному доступу к поверхности уротелиальной клетки
Секреторный иммуноглобулин А	Продуцируется в тканях слизистой оболочки мочевых путей и нейтрализует патогены и токсины
$\beta$ -дефензины	Относятся к группе катионных антимикробных пептидов, которые при взаимодействии с анионными липидами мембраны бактериальных клеток приводят к образованию мультимерных пор и повышению проницаемости мембраны. В результате бактериальная клетка теряет жизненно важное содержимое и погибает
Кателицидины	Группа антимикробных пептидов, которые способствуют образованию трансмембранных пор в липидных биослоях клеточной мембраны микробной клетки. Кателицидины растворяют мембрану микробной клетки, подобно моющему средству, путем образования мицелл



Продолжение таблицы 10

Признак/свойство уротелия	Механизм протективного действия
Белок Tamm-Horsfall (ТНР)	Механически препятствует прикреплению бактерий к уротелию. В составе белка ТНР присутствует высокоманнозный участок, который обуславливает его способность связываться с фимбриями 1-го типа, тропными к маннозе, обуславливая ингибирование связывания фимбрий типа 1 уропатогенной <i>E. coli</i> с уроплакинами
Антиген-презентирующие $\gamma\delta$ Т-клетки	В ответ на развитие инфекции мочевых путей $\gamma\delta$ Т-клетками экспрессируется интерлейкин-17 (ИЛ-17)
Микробиом мочевых путей	Защита от патогенных микроорганизмов путем механизма «бактериальной интерференции»: конкуренция с уропатогенными штаммами за питательные вещества; продукция бактериоцинов; конкуренция с уропатогенными штаммами за участки для адгезии; предотвращение образования биопленки; иммуномодуляция; регуляция генов уропатогенных штаммов

Одного лишь присутствия уропатогенного микроорганизма недостаточно для развития заболевания. Большое значение имеет нарушение в регуляции иммунного ответа и возникновение чрезмерного воспаления. В механизме воспалительной реакции при НИНМП задействованы мембранные Toll-like рецепторы (TLR) [79]. TLR - молекулы с высокой чувствительностью и специфичностью для обнаружения и идентификации широкого спектра микробных компонентов [80]. Именно активация TLR приводит к ряду иммунных реакций и образованию целого ряда провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии воспаления, направленного на элиминацию возбудителя [80; 81]. Кроме мембранных TLR существуют внутриклеточные рецепторы («ифламмосомы») NLR, действующие подобным образом и вызывающие продукцию и высвобождение провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и MCP-1) [79; 82; 83]. Чрезмерная активация провоспалительных структур приводит к избыточной воспалительной реакции, которая может

приобрести хронический характер и в дальнейшем связана с повреждением тканей и выраженностью заболевания [79; 84].

Важную роль в данном контексте приобретает модулирование иммунного ответа посредством КМ. Точные механизмы таких взаимодействий до сих пор мало изучены. Между тем, особый интерес вызывает модулирование представителями КМ врожденной иммунной системы, включающей в себя ряд рецепторных структур, хемокины и цитокины, некоторые клеточные компоненты, такие как эпителиальные клетки, фагоциты костного мозга, дендритные клетки и естественные клетки-киллеры, противомикробные пептиды. Кроме того, собственная нормальная микробиота служит еще одним источником врожденного иммунитета, изменяя рН местной среды и вырабатывая собственные противомикробные продукты, конкурентно взаимодействуя с уропатогенами [84].

### **1.2.3. Диагностика и лечение**

Классификация ИМП осуществляется на основе различных признаков. В данную работу включены пациентки с эпизодами НИИМП (острый бактериальный цистит) – инфекционно-воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря, локализующийся преимущественно в слизистой оболочке. Данная форма представляет собой наиболее частый вариант ИМП, встречающийся в практике разных специалистов: врачей общей практики, врачей терапевтов-участковых, урологов, гинекологов [85; 86].

Клинически важно дифференцировать неосложненные формы ИМП и осложненные. Неосложненной считается инфекция у небеременных женщин при отсутствии каких-либо структурно-функциональных нарушений в мочевыводящих путях, препятствующих или затрудняющих пассаж мочи, а также без серьезных сопутствующих заболеваний. Все остальные случаи считаются осложненными: инфекции, возникающие на фоне нарушения уродинамики, при сопутствующих заболеваниях (сахарный диабет и проч.), а также ИМП у лиц мужского пола и беременных женщин [85; 86].

Своевременное выявление ИМП важно для улучшения результатов лечения и предотвращения более тяжелых форм заболевания (пиелонефрита, уросепсиса). Наличие типичных симптомов является ключевым и достаточным критерием диагностики острого неосложненного цистита [87].

В стандарт оказания медицинской помощи больным с циститом и соответствующие клинические рекомендации МЗ РФ 2021 включены общий анализ мочи и общий (клинический) анализ крови, а также бактериологическое исследование мочи [85; 88–91]. Расширенное обследование (цистоскопия, УЗИ) у женщин в возрасте до 40 лет и при отсутствии факторов риска не должно выполняться [91]. Расширенное обследование рекомендовано при подозрении на мочекаменную болезнь, пиелонефрит, интерстициальный цистит или рак мочевого пузыря, а также при макрогематурии [89]. Анализ состава КМ при ИИНМП каким-либо методом не включен в стандарт и клинические рекомендации.

Современный подход к терапии неосложненной ИМП основан на проведении эмпирической антимикробной терапии, без предварительного назначения бактериологического анализа мочи [85; 87; 88]. Если к концу лечения симптомы не исчезают или у пациента возникает рецидив ИМП в течение следующих 3 месяцев, проводится бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности возбудителя к антимикробным препаратам. Между тем, бактериологическое исследование мочи, назначенное при постановке диагноза, помогает избежать необходимости ожидания результата в случае неэффективности эмпирической терапии [87].

Препаратами выбора для антимикробной терапии острого неосложненного цистита на сегодняшний день являются фосфомицина трометамол и нитрофураны (фуразидин, нитрофурантоин). В качестве альтернативной терапии рекомендованы цефиксим, нифурател [85].

Прямым следствием антимикробной терапии является высокая распространенность резистентности возбудителей ИМП к антимикробным препаратам [92]. Рост устойчивости к антибиотикам в сочетании и важность роли

комменсальных членов микробиоты организма определяют потребность в снижении числа необоснованных назначений антимикробных препаратов и разработки стратегий, способствующих сохранению нормальной структуры кишечной и вагинальной микробиоты [93]. Предполагается целесообразным применять препараты для восстановления нормальной КМ у пациентов с НИНМП. Однако в стандарт и клинические рекомендации такие препараты как пробиотики, пребиотики или метабиотики не включены.

### **1.3. Роль кишечной микробиоты в развитии инфекций мочевыводящих путей**

#### **1.3.1. Связь кишечной микробиоты и инфекций мочевыводящих путей**

Абсолютное большинство уропатогенов, в том числе основной возбудитель ИМП – *E. coli*, являются частью КМ [43; 94–98]. Хотя уропатогенные бактерии способны образовывать внутриклеточные резервуары в эпителии мочевого пузыря и даже проникают в эпителий влагалища, именно КМ является основным источником уропатогенных бактерий [99]. Транслокация возбудителя из кишечника с последующей контаминацией промежности, периуретрального пространства и проникновение в мочевыводящие пути является важной частью патогенеза неосложненной ИМП [100].

В работе К. L. Nielsen и соавт. было проведено сравнение штаммов *E. Coli*, выделенных из мочи, и фекальных штаммов у пациентов с ИМП. Установлено, что у 42 (87%) из 48 пациентов возбудитель ИМП, выделенный из мочи пациентов, был обнаружен у них и в фекальной флоре, при этом у 26 (54%) пациентов данный штамм возбудителя преобладал над другими в фекальной флоре, а в 11 (23%) случаях занимал промежуточное положение [101]. Matthew Magruder и соавт. обнаружили, что реципиенты почечного трансплантата (n=168) заболевают ИМП с большей вероятностью, при превышении относительного количества *Escherichia coli* (ОР: 2,8, p = 0,02) более 1% от общей структуры КМ.

При этом, по данным секвенирования 16S рРНК, штаммы *E. coli* и *E. faecalis* в образцах мочи были максимально схожими со штаммами *E. coli* и *E. faecalis* в образцах фекалий тех же пациентов [102]. В дальнейшем авторы продемонстрировали значимость некоторых представителей комменсальной микробиоты этой группы пациентов: общая относительная численность *Faecalibacterium* и *Romboutsia* была значительно выше в группе пациентов без бактериурии и ИМП, чем в группе с мочевыми инфекциями (медиана 4,0% против 1,1%, соответственно,  $P < 0,001$ ) [103]. В работе Colin J. Worby и соавт. также не обнаружили существенных различий в относительной численности и филогруппе *E.coli* у здоровых и больных людей [104]. Важно отметить, что проблема антибиотикорезистентности, заболеваемости ИМП и кишечное носительство уропатогенов взаимосвязаны. V.L. Tchesnokova и соавт. сообщают о повышенной способности уропатогенной кишечной палочки, устойчивой к фторхинолонам, персистировать в кишечнике и вызывать бактериурию у здоровых женщин. Устойчивые к фторхинолонам штаммы *Escherichia coli* были обнаружены в кале 8,8% здоровых женщин (без ИМП в анамнезе в течение предшествующих 12 месяцев) [105].

Уропатогены способны формировать так называемые «резервуары» среди КМ и длительное время существовать в кишечнике, обуславливая бессимптомную колонизацию [105; 106]. Генетические исследования, посвященные сравнению фекальных и мочевых штаммов, выявили, что данная форма носительства делает возможным распространение возбудителей, в т.ч. антибиотикорезистентных, в популяции [107; 108]. Транслокацией возбудителей из кишечных резервуаров, где они способны сохраняться даже после их эрадикации из мочевыводящих путей, могут быть объяснены и частые рецидивы ИМП [21]. Сообщается о клиническом случае рецидивирующей ИМП, каждый новый эпизод которой был вызван одним и тем же штаммом, несмотря на различные курсы антимикробной терапии в течение пяти лет наблюдения [109].

Таким образом, изучение роли КМ в развитии ИМП, за исключением единичных работ, сосредоточено преимущественно на идентификации

уропатогенов в кишечнике и возможности их длительного существования, транслокации, распространения в популяции и других свойствах возбудителей мочевых инфекций. Роли непосредственно КМ, как сложного микрoэкологического сообщества, и потенциальному профилактическому действию комменсальной микробиоты при ИМП пока уделено недостаточно внимания.

### 1.3.2. Воздействие антимикробной терапии на кишечную микробиоту

Антимикробная терапия является одним из ведущих факторов, влияющих на состав КМ [110]. Использование антибиотиков влечет за собой снижение видового разнообразия КМ и изменение метаболической активности (в т.ч. снижение производства КЦЖК) (Таблица 11) [111–113].

Таблица 11 – Влияние антимикробной терапии на структуру КМ [43; 110]

Препарат	Влияние препарата на количество микроорганизмов в КМ
Макролиды	Actinobacteria ↓ Bacteroides ↑ Firmicutes ↓ Proteobacteria ↑
Кларитромицин	Actinobacteria ↓ Bacteroides ↑ Firmicutes ↓ Proteobacteria ↑
Ванкомицин	Lactobacillus ↓ Clostridium ↓
Ципрофлоксацин	Bifidobacterium ↓ Alistipes ↓ Bacteroides ↑ Faecalibacterium ↓ Oscillospira ↓ Ruminococcus ↓ Dialister ↓
Клиндамицин	Bifidobacteriaceae ↓ Lactobacillus ↓
Цефепим	E. coli ↓ Bifidobacterium ↓
Цефтазидим	Enterobacteriaceae ↓ Lactobacillus ↓
Имепенем	Enterobacteriaceae ↓ Clostridia ↓ Bacteriodes ↓ Enterococcus ↓

Имеются данные об увеличении вероятности рецидива НИИМП при применении антибиотиков [114; 115]. Прямым следствием антимикробной терапии является формирование в КМ резервуара антибиотикорезистентных микроорганизмов [116–118].

Нарушения в составе КМ могут сохраняться длительное время — до 6 мес и более после прекращения лечения. Отмечено значительное снижение видового разнообразия *Bifidobacterium spp.* при применении доксициклина, а также *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus* при применении кларитромицина. Сообщается, что феноксиметилпенициллин, нитрофурантоин и амоксициллин оказывали наименьшее влияние на КМ [119]. В работе Magruder и соавт. применение антибиотиков ассоциировалось со снижением относительной численности *Faecalibacterium*, *Romboutsia*, что подтверждает негативное влияние антимикробной терапии на КМ и ее связь с развитием дисбиоза кишечника и частотой ИМП [103]. Mulder и соавт. при изучении КМ 1413 человек обнаружили наиболее значительное и продолжительное влияние на разнообразие микробиоты макролидов и линкозамидов в виде снижения видового разнообразия, которое сохранялось до 4 лет, а при назначении бета-лактамов и хинолонов — до 1 года [120]. Такое воздействие антибиотиков влечет за собой прогрессирование дисбиоза кишечника, а значит, и риск развития ИМП [121].

Стоит отметить, что регуляция экспрессии генов антибиотикорезистентности имеет общий механизм с регуляцией экспрессии генов вирулентности, что обуславливает их взаимное влияние: повышенная вирулентность может естественным образом развиваться в ответ на повышение устойчивости к антибиотикам [122]. Сообщается, что антимикробная терапия и снижение разнообразия КМ способствуют развитию в кишечнике патогенных и мультирезистентных бактерий [123; 124].

Для борьбы с антибиотикорезистентностью может оказаться эффективной коррекция КМ, измененной в результате воздействия антимикробных препаратов. Нормализация состава КМ позволит снизить количество непосредственно устойчивых микроорганизмов, генов антибиотикорезистентности или их

экспрессии [125]. В исследовании препарата RBX2660, представляющего собой суспензию донорской КМ, продемонстрировано снижение численность устойчивых к антибиотикам энтеробактерий в КМ реципиентов [126]. В качестве неантимикробных методов для снижения антибиотикорезистентности и негативного влияния на КМ в терапии ИМП рассматривается применение пробиотиков, диетических вмешательств и трансплантации микробиоты от здоровых доноров.

Таким образом, антимикробная терапия существенно изменяет КМ, стимулирует экспрессию факторов вирулентности уропатогенами и повышает риск развития ИМП в будущем [122; 127; 128].

## **1.4. Методы коррекции кишечной микробиоты**

### **1.4.1. Пробиотики в коррекции кишечной микробиоты**

Среди методов коррекции КМ большое внимание уделяется пробиотикам. По определению Всемирной гастроэнтерологической организации, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью человека [129]. Эффективность препаратов данной группы оценивается по ряду критериев: по влиянию на течение того или иного заболевания (способность индуцировать ремиссию, снизить количество рецидивов, облегчить симптомы, повысить качество жизни и т.д.), по способности препарата нормализовать структуру и функции КМ, а также приживается ли пробиотический штамм среди КМ пациента и способен ли он индуцировать рост комменсальных микроорганизмов или снизить количество патогенов, повлиять на продукцию КЦЖК и т.д. [130–135].

Пробиотические штаммы используются для конкурентного вытеснения возбудителей из кишечной среды и восстановления КМ [22]. Способность пробиотических штаммов подавлять уропатогены была продемонстрирована Shim и соавт.: лактобациллы (*Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*,



*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus acidophilus*) проявляли ингибирующую активность в отношении уропатогенов (*E. coli* [БЛРС](-), *E. coli* [БЛРС](+), *Proteus vulgaris*, *Enterococcus faecalis*) со средней ингибирующей зоной 10,5-20,0 мм в диаметре [136]. Имеются данные о штаммоспецифическом ингибировании адгезии уропатогенных бактерий к клеткам мочевого пузыря с помощью пробиотика, содержащего *Lactobacillus spp.* (*Lactobacillus salivarius* UCM572, *L. plantarum* CLC17 и *L. acidophilus* 01) [137]. Была определена также способность штаммов *L. plantarum* и *L. rhamnosus* вытеснять биопленки *E. coli* и *Staphylococcus aureus* из медицинского силикона [138].

В систематическом обзоре, включающем анализ 16 исследований (общее число участников  $n=1426$ ), показано, что использование пробиотиков в терапии более эффективно, чем применение плацебо, для снижения частоты рецидивов ИМП (ОР: 0,52; 95% ДИ, 0,29–0,94) [139]. Lee и соавт. продемонстрировали снижение частоты рецидивов ИМП при профилактике пробиотиками в течение 6 месяцев. Частота рецидивов составила 8,2% по сравнению с 20,6% в группе без пробиотиков ( $p = 0,035$ ) и достоверно не отличалась от 10,0% в группе антибиотиков (триметоприм/сульфаметоксазол) ( $p=0,532$ ). Профиль чувствительности к антибиотикам в группе пробиотической профилактики был значительно лучше [140]. В крупном исследовании Veerroot и соавт. сравнивали применение триметоприма и сульфаметоксазола (480 мг один раз в день) с пероральным приемом два раза в день *L. rhamnosus GR-1* и *Lactobacillus reuteri RC-14* в течение 12 месяцев у 252 женщин с рецидивирующими ИМП. В обеих группах отмечено снижение частоты эпизодов ИМП: с 7,0 до 2,9 эпизодов в год в группе антибиотиков и с 6,8 до 3,3 в группе пробиотиков. Важной особенностью было отсутствие роста антибиотикорезистентности кишечной палочки в группе приёма пробиотиков [141]. Wolff и соавт. обнаружили, что пероральное применение пробиотиков (*L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14*) существенно не изменило соотношение уропатогенов и лактобацилл в моче по сравнению с плацебо, т.е. возможность пробиотических штаммов после перорального приема

проникать в мочевыводящие пути не подтвердилась [142].

Одной из особенностей применения пробиотиков является то, что их активность и эффективность могут зависеть от конкретного штамма в составе препарата и физиологических особенностей человека, который принимает данный пробиотик [143]. Это обстоятельство заставляет оценивать эффективность и безопасность каждого пробиотического штамма. Исследования, анализирующие эффективность пробиотиков в лечении и профилактике ИМП, показали неоднозначные результаты. Немногочисленные работы, посвященные данной проблеме, отличаются между собой по оцениваемым популяциям, штаммам пробиотиков, дозировкам пробиотиков и продолжительности лечения [22]. Таким образом, использование пробиотиков у пациентов с НИНМП до сих пор не имеет однозначной доказательной базы. Для окончательного определения значения пробиотиков в профилактике и лечении НИНМП необходимы дальнейшие исследования.

#### **1.4.2. Перспективы трансплантации фекальной микробиоты в коррекции дисбиоза кишечника**

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) от здоровых доноров реципиентам является достаточно эффективным методом коррекции КМ. Имеются данные о нескольких клинических случаях применения ТФМ у больных с рецидивирующей ИМП в анамнезе. Aira и соавт. сообщили, что после ТФМ по поводу инфекции *Clostridioides difficile* у 93-летнего пациента с рецидивирующей ИМП, вызванной *E. coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, при дальнейшем наблюдении в течение 1 года не было диагностировано новых эпизодов ИМП. Состояние КМ больного до ТФМ можно было охарактеризовать как дисбиоз с преобладанием (74,23% от относительного количества) *Enterobacteriaceae* (в частности, *Klebsiella spp.*), доля которых значительно уменьшилась (до 0,07%) после ТФМ. После ТФМ разнообразие КМ также увеличилось [144].

Ретроспективный анализ лечения пациентов с инфекцией *C. difficile* показал

значительное снижение частоты ИМП в среднем с четырех эпизодов до одного эпизода в год после ТФМ ( $p = 0,01$ ) [145]. Сообщалось об эффективной ТФМ у 50-летней женщины с 8 (обусловленными преимущественно *E. coli*, включая БЛРС-продуцирующие) эпизодами ИМП в течение последних 2 лет. В результате при исследовании микробиоты мочи отмечалось постепенное снижение *Enterobacteriaceae* в течение периода наблюдения с 8,3% в начале исследования до 0,5% на 84-е сутки, при этом во всех последующих образцах мочи (на 14, 39 и 84-е сутки) роста бактерий не отмечали. Через 9 месяцев наблюдения у пациентки отсутствовали симптомы ИМП [146]. Аналогичным образом, в течение 12 месяцев отсутствовали симптомы после ТФМ у пациента, страдающего рецидивирующей ИМП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующей БЛРС. При исследовании микробиоты мочи и кала после ТФМ *K. pneumoniae* не выявили [147].

#### 1.4.3. Влияние диеты на состояние кишечной микробиоты

Диета является одним из наиболее значимых и поддающихся изменению факторов, влияющих на состояние КМ. Возможности диетических вмешательств для коррекции КМ широко известны. В настоящее время ведутся дискуссии о влиянии диеты на структуру и функции КМ при лечении различных заболеваний [148].

Неперевариваемые пищевые волокна, такие как клетчатка, оказывают выраженное положительное влияние на КМ. Систематический обзор и метаанализ, основанные на анализе 64 исследований с участием 2099 человек, показали, что добавки с пищевыми волокнами увеличивают количество *Bifidobacterium spp.* (стандартизированная разница средних (SMD): 0,64; 95% ДИ, 0,42, 0,86;  $p < 0,00001$ ) и *Lactobacillus* виды (SMD: 0,22; 95% ДИ, 0,03, 0,41;  $p = 0,02$ ), а также концентрации бутирата в КМ (SMD: 0,24; 95% ДИ, 0,00, 0,47;  $p = 0,05$ ) по сравнению с плацебо и с низким потреблением клетчатки [149].

Потребление растительного белка связано с увеличением количества

*Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.*, а также повышением концентрации КЦЖК в КМ и противовоспалительным эффектом [150; 151]. Исследование влияния веганской диеты на риск развития ИМП у 9724 человек показало, что такая диета обуславливала более низкий риск ИМП (на 16%). Заметное снижение риска было отмечено у женщин с неосложненной ИМП [152].

Таким образом, результаты ряда недавних исследований свидетельствуют о наличии патогенетической связи состояния КМ с развитием НИНМП. Дисбиоз кишечника может являться фактором риска развития НИНМП, а коррекция нарушений КМ – важным компонентом в терапии и профилактике рецидивов ИМП. Роль КМ выходит за рамки резервуара и источника уропатогенных микроорганизмов. Однако исследований, посвященных роли нормальной микробиоты в профилактике ИМП, а также оценивающих методы коррекции КМ при данном заболевании, на сегодняшний день недостаточно. Дополнительную сложность представляет отсутствие четких критериев для диагностики дисбиоза кишечника и целевых показателей КМ для коррекции дисбиоза. Учитывая высокую распространенность, частые рецидивы ИМП и высокую антибиотикорезистентность возбудителей, исследование состояния КМ и определение показаний для ее коррекции, является актуальным и перспективным направлением.

Ввиду высокой распространенности НИНМП в молодом возрасте, нарушения в КМ у пациентов с НИНМП можно использовать для изучения нормальных показателей КМ, а также возникающих изменений в КМ при антимикробной терапии и при коррекции КМ с помощью мета- и пребиотиков, что представляется высоко актуальным в клинике внутренних болезней.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная научная работа представляет собой клиническое исследование, состоящее из двух параллельно проводимых частей. Выполнена на кафедре общей врачебной практики РУДН в 2021-2023 г. В отношении работы имеется положительное решение этического комитета медицинского института РУДН № 28 от 22 апреля 2021 г.

Первая часть представляет собой поперечное исследование состояния КМ у группы здоровых добровольцев и сравнительный анализ с показателями КМ пациенток с НИНМП (впервые возникшим острым циститом или симптомным рецидивом) до начала антимикробной терапии («случай-контроль»). Вторая часть – продольное исследование эффективности коррекции КМ на фоне антимикробной терапии у пациентов с НИНМП с помощью метапребиотика, содержащего олигофруктозу, инулин, кальция лактат, в сравнении со стандартной антимикробной терапией (без метапребиотика). Исследование КМ проводилось по образцам фекалий с помощью метода ГХМС.

### **2.1. Критерии отбора и общая характеристика пациентов, включенных в исследование**

Отбор участников для данной научной работы проводился на базах: КДЦ РУДН, ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко», в период 01.08.2021 г. - 28.02.2023 г.

Для участия в исследовании были отобраны 33 пациентки, соответствующие критериям включения, а также 16 здоровых добровольцев (Таблица 12). У данных групп участников в рамках первой части исследования проводился сравнительный анализ КМ методом ГХМС. Для проведения второй части исследования из группы пациентов с НИНМП случайным образом были сформированы две подгруппы. Для оценки эффективности метапребиотика, были случайным образом отобраны 18 пациенток из группы НИНМП (подгруппа А),

остальные 15 пациенток составили подгруппу стандартной антимикробной терапии, без дополнительного применения метапребиотика (подгруппа Б). Пациентки подгруппы А, в дополнение к антимикробной терапии цистита, получали в течение двух недель метапребиотик, содержащий олигофруктозу, инулин, кальция лактат, который назначали по 2 таблетки 3 раза в сутки.

Таблица 12 – Критерии включения и исключения

<b>Критерии включения</b>	<b>Критерии исключения</b>
Женский пол	Мужской пол
Возраст 18 лет и старше	Возраст младше 18 лет
Наличие симптомов или установленного диагноза острой спорадической инфекции нижних мочевых путей (цистит) или рецидива данного заболевания	Подозрение на инфекционно-воспалительные заболевания половых органов (вагинит, бактериальный вагиноз и т.д.).
Нет осложняющих факторов (беременность, мочекаменная болезнь, аномалии строения мочевых путей и т.д.)	Наличие осложняющих факторов (беременность, мочекаменная болезнь, аномалии строения мочевых путей и т.д.)
Нет приема антимикробных или пробиотических препаратов по текущему эпизоду НИНМП	Прием антибактериальных или пробиотических препаратов
Наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании	Отсутствие информированного добровольного согласия

Диагноз острого неосложненного цистита выставлялся в соответствии с текущими клиническими рекомендациями МЗ РФ «Цистит у женщин» от 2021 года: наличие жалоб на учащенное, болезненное мочеиспускание малыми порциями мочи, рези и боли при мочеиспускании, императивные позывы к мочеиспусканию, отсутствие обильных выделений из влагалища [91].

Анализ возрастной структуры участников показал, что средний возраст группы НИНМП составил  $39,3 \pm 3,5$  лет (Таблица 13).

Таблица 13 – Возрастная структура участников группы НИИМП

Возраст, лет	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+
Кол-во, n (%)	16 (48,5%)	2 (6,05%)	3 (9,1%)	7 (21,2%)	2 (6,05%)	3 (9,1%)
Средний ИМТ	$22,6 \pm 0,8 \text{ кг/м}^2$					

По результатам анализа видно, что около половины всех случаев НИИМП (48,5%) приходится на женщин в возрасте до 30 лет, что соответствует эпидемиологическим данным. На долю трудоспособного возраста приходится 84,85% заболевших, что подтверждает социальную значимость заболевания.

Также был проведен набор здоровых участниц, не принимавших antimicrobные и пробиотические препараты в предшествующие 3 месяца, без симптомов или подтвержденного диагноза ИМП в анамнезе в группу здоровых добровольцев (n=16).

Средний возраст группы здоровых добровольцев составил  $40,2 \pm 3,8$  лет (Таблица 14).

Таблица 14 – Возрастная структура здоровых добровольцев

Возраст (лет)	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69
n (%)	7 (43,75%)	1 (6,25%)	4 (25%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)
Средний ИМТ	$23,5 \pm 1,2 \text{ кг/м}^2$				

Для оценки выраженности жалоб со стороны ЖКТ и связанного с ними нарушения качества жизни в предшествующую исследованию неделю применялась шкала «Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)», состоящая из

15 пунктов, которые можно обобщить следующим образом (Таблица 15):

- Абдоминальная боль (1, 4 вопросы).
- Рефлюкс-синдром (2, 3, 5 вопросы).
- Диарея (11, 12, 14 вопросы).
- Диспептический синдром (6, 7, 8, 9 вопросы).
- Запор (10, 13, 15 вопросы).

Показатели шкал градуированы от 1 до 7 баллов, где более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и снижению качества жизни. Для общей оценки выделена шкала суммарного измерения (1–15 вопросы) [153; 154].

Таблица 15 – Оцениваемые симптомы по шкале GSRS

1	боль или дискомфорт в верхней части живота или области желудка
2	изжога (неприятное жгучее или жалящее ощущение в области грудной клетки)
3	кислотный рефлюкс (ощущение срыгивания небольших количеств кислоты или затекание кислой или горькой жидкости из желудка в горло)
4	голодные боли (ощущение пустоты в желудке, связанное с потребностью перекусить между приемами пищи)
5	приступы тошноты
6	урчание
7	вздутие
8	отрыжка
9	метеоризм
10	запор
11	диарея
12	жидкий стул
13	твердый стул
14	внезапной потребностью опорожнить кишечник
15	ощущение не полностью опорожненного кишечника

Для оценки выраженности симптомов ИМП применялась валидизированная русская версия шкалы ACSS – «Шкала оценки симптомов острого цистита» (Acute Cystitis Symptom Score – ACSS) [155]. Данная шкала разработана для выявления симптомов острого цистита, оценки их выраженности и влияния на



качество жизни. В анкете присутствуют вопросы для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями мочеполовой системы (пиелонефритом и заболеваниями женских половых органов). Анкета заполняется дважды: на первичном визите к врачу и на повторном приёме, что позволяет провести динамическую оценку течения заболевания и эффективности терапии. Шкала ACSS включает 18 вопросов в 4 секциях:

а) «Typical», 6 вопросов о наиболее типичных симптомах острого цистита. Пороговое значение 6 баллов и выше в данной секции имеет чувствительность 91,2% и специфичность 86,5% в отношении прогнозирования острого цистита.

б) «Differential», включающую 4 вопроса о симптомах, характерных другим распространенным урогенитальным патологиям. Наличие положительных баллов в данной секции определяет необходимость повышенного внимания к пациентке в плане дополнительных методов исследования: общий анализ мочи, осмотр гинекологом, визуальные методы диагностики (УЗИ, рентгеновские и т.д.).

в) «Quality of life», состоящую из 3 вопросов о влиянии симптомов на качество жизни пациента. Оценивает общий дискомфорт, насколько страдает рабочая и социальная активность.

г) «Additional», содержащую 5 вопросов, необходимых для выявления состояний, способных осложнять течение заболевания и/или влиять на выбор терапии (сахарный диабет, беременность, менструальные выделения или предменструальный синдром, признаки климактерического синдрома).

Каждый вопрос сопровождается специальной балльной шкалой, оценивающей выраженность симптомов. Шкалы секций «Typical» и «Differential» градуированы от 0 до 3, где 0 означает отсутствие симптома, 3 – его сильную выраженность. Шкала секции «Quality of life» так же градуирована от 0 до 3, где 0 – отсутствие дискомфорта, 3 – очень сильный дискомфорт. Вопросы секции «Additional» допускают два варианта ответа — «да» или «нет». На контрольном приеме пациент отвечает на дополнительный вопрос, связанный с динамикой состояния («Dynamics») с 5-балльной шкалой от 0 до 4 [155].

Всем пациентам группы НИИМП была назначена эмпирическая

антимикробная терапия, которая определялась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями МЗ РФ от 2021 года (Таблицы 16, 17) [85; 91].

Таблица 16 – Схемы антимикробной терапии (один из препаратов)

<b>Препараты</b>	<b>Схема терапии</b>
Фуразидин калиевая соль Фуразидин/Нитрофурантоин	100 мг 3раза в сутки 5-7 дней
Фосфомицина трометамол	3 г однократно
Нифурател	200 мг 3 раза в сутки 7 дней
Цефиксим	400 мг 1 раз в сутки 7 дней
Амоксициллин/клавуланат	1000 мг 2 раза в сутки 7 дней
Ципрофлоксацин	500 мг 2 раза в сутки 5-7 дней
Левифлоксацин	500 мг 1 раз в сутки 5-7 дней

Таблица 17 – Структура назначения антимикробных препаратов в группе НИНМП

<b>Группа антимикробных препаратов</b>	<b>n (%)</b>
Амоксициллин/клавуланат	3 (9%)
Фторхинолоны	6 (18%)
Производные нитрофурана	17 (52%)
Фосфомицина трометамол	4 (12%)
Цефалоспорины	3 (9%)

Эмпирическая антимикробная терапия предполагает, что резистентность возбудителя к препарату не должна превышать 10-15%. Согласно данным литературы, в отношении *E. coli* наиболее оптимальное сочетание максимальной антимикробной активности и низкого риска селекции имеют пероральные препараты фосфомицин, нитрофурантоин и фуразидин [156].

Метапребиотик, назначенный в подгруппе А, содержит олигофруктозу и инулин в качестве пребиотического компонента, кальция лактат – в качестве метабиотического компонента. Пребиотики, попадая в кишечник, избирательно используются как энергетический субстрат, способствуя росту определенного ряда микроорганизмов, преимущественно полезных для человека. Кальция лактат в кишечнике распадается на ионы кальция и молочную кислоту, позволяя отнести лактат кальция к препаратам метаболитного ряда - метабиотикам. Кальция лактат

обеспечивает восстановление КМ при дисбиозах, а также проявляет противомикробную активность при кишечных инфекциях за счет повышения колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника (патент РФ №2593584) [157].

## 2.2. Методика лабораторного обследования

Всем пациенткам с НИИМП проведено исследование общего анализа мочи с микроскопией осадка, а также микробиологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибиотикам.

Все пациентки были проинформированы о правилах сбора мочи и самостоятельно собирали среднюю порцию утренней мочи, объемом не менее 20 мл в одноразовый контейнер после тщательного туалета наружных половых органов. Общий анализ проводился с помощью аппаратной микроскопии методом планарной проточной цитометрии. Распознавание частиц (эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарные сгустки, бактерии, гиалиновые цилиндры, другие патологические цилиндры, клетки плоского эпителия, другие эпителиальные клетки, кристаллы, сперматозоиды, слизь, артефакты) происходит на основе автоматического алгоритма анализатора. Все объекты сохраняются в памяти в виде сортированного архива микрофотографий, которые создаются с использованием осевого гидродинамического фокусирования и стробоскопического фиксирования изображения цифровой видеокамерой CCD. Учитывая, что объем проточной ячейки известен, анализатор самостоятельно вычисляет все параметры (концентрацию объектов в одном микролитре). Одновременно происходит автоматический анализ параметров химического состава мочи с помощью тест-полосок «сухая химия». В исключительных случаях, при получении негомогенизируемого образца или при получении трудно распознаваемых изображений, оценка показателей выполняется ручной методикой [158].

Бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности

патогенов к антимикробным препаратам проводили методом посева на плотные питательные среды с использованием прибора WASP, Soran, Италия. Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью масс-спектрометрии прибором Microflex Bruker Daltonik MALDI Biotyper, BRUKER, Германия. Определение чувствительности к антимикробным препаратам проводили диско-диффузионным методом с использованием анализатора ADAGIO, BIO-RAD, Франция [159].

Исследование КМ проводилось по образцам фекалий пациентов с помощью ГХМС, по методике масс-спектрометрии микробных маркеров в образцах фекалий пациентов. Это современная аналитическая технология, имеющая разрешение Росздравнадзора на её применение в качестве новой медицинской технологии «Оценки микробиологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии» на территории Российской Федерации (Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010). Исследование проведено с использованием газового хроматографа масс-спектрометра «МАЭСТРО» (ООО «Интерлаб», Россия) (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Газовый хромато-масс-спектрометр «Маэстро-МС»

Метод ГХМС основан на возможности сочетания газовой хроматографии и масспектрометрии для высокоточного определения в биологических пробах человека специфических компонентов клеточных стенок микроорганизмов - так

называемых микробных маркеров из числа высших жирных кислот и альдегидов, с чувствительностью идентификации 0,01 нг/мл. В основе анализа лежит непосредственное извлечение с помощью химической методики высших жирных кислот из биологического образца. После этого происходит их разделение в капиллярной колонке высокого разрешения на хроматографе и анализ состава в динамическом режиме на масс-спектрометре [160].

Каждому микроорганизму соответствуют характерные родо- и видоспецифичные маркеры (например, для рода *Lactobacillus* характерна цис – 11,12-метиленоктадекановая (лактобациллозная) кислота), обнаружение которых позволяет делать выводы о наличии тех или иных микробов и проводить их количественную оценку. Эта особенность используется для идентификации микробов в чистой культуре и оценки дисбиозов различных локализаций. Состав жирных кислот большинства микроорганизмов изучен, подтверждена его воспроизводимость. Учитывая, что состав жирных кислот генетически детерминирован, данный метод по принципу идентификации сходен с генетическим анализом (ПЦР, 16sРНК и пр.). ГХ-МС позволяет одновременно измерять концентрации ряда микробных маркеров непосредственно в анализируемом материале без использования специальных питательных сред (Таблица 18). Данный метод позволяет проводить одномоментное определение 57 категорий микроорганизмов в одной пробе [160].

Таблица 18 – Пример идентифицируемых микробных маркеров

Обозначение*	Маркер	Микроорганизмы
<b>Жирные кислоты</b>		
14:0	Миристиновая	Clostridium Helicobacter Lactobacillus Streptococcus Campylobacter
i17:0	Изогептадекановая	Propionibacterium Bacillus Prevotella
17сус	Циклогептадекановая	сем. Enterobacteriaceae

Продолжение таблицы 18

Обозначение*	Маркер	Микроорганизмы
<b>Гидроксикислоты</b>		
3h12:1	гидроксидодеценовая	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
10h18:1	10-гидроксиоктадеценовая	<i>Clostridium perfringens</i>
<b>Стерины</b>		
-	Копростанол - холестанол	<i>Eubacterium</i>

\* - Обозначения веществ: 14:0 - 14- число атомов углерода, цифра после двоеточия - число двойных связей; h - оксикислота; a,i - в начале означает разветвление; сус - циклопропановая кислота. Например, ha17 - 3-оксиантеизогептадекановая кислота [160].

Биологические образцы могут быть обработаны немедленно или заморожены. Допускается хранение при температуре от - 5 до -18 °С, если немедленный анализ невозможен. Допускается транспортировка образцов при нормальной температуре в течение 5 часов. При необходимости длительного хранения для дальнейшей дальней транспортировки или отправки по почте, допустимо высушить образец при температуре 70-85 °С. [160].

Пробу биоматериала в специальной емкости высушивают в термостате (80°С) и проводят кислый метанолиз (0,4 мл 1,2 МНCl/MeOH) в метаноле в течение 1 часа. Данная процедура приводит к высвобождению жирных кислот и альдегидов из сложных липидов микроорганизмов и других клеток жидкости в виде метиловых эфиров и диметилацеталей. Далее указанные компоненты подвергают экстракции гексаном (1 часть смеси х 400 мкл гексана) в течение 5 мин, гексановый экстракт высушивают, а сухой остаток обрабатывают 20 мкл N,O-бис(триметил-силил)-трифторацетамида (15 мин при 80°С) для получения триметилсилильных эфиров окси-кислот и стеролов. К реакционной смеси эфиров добавляют 80 мкл гексана и 1-2 мкл раствора и далее исследуемый состав вводится в испаритель хроматографа. При температуре 250 °С состав моментально переводится в газообразную форму, смешивается с инертным газом-носителем (гелий) и под давлением подается в капиллярную колонку. Проходя через хроматографическую колонку, проба в программируемом режиме

разделяется на компоненты в температурном градиенте (135-320°) со скоростью подъема температуры на 7° С в минуту на колонке с фазой из 5% фенилметилполисилоксана (30 мх0,25ммх0,25 мкм). Компоненты подаются в МС и пропускаются через спектрометрическую составляющую устройства, где происходит их ионизация электронным ударом, при параметрах удара 70 эВ.

Специальный датчик в режиме селективных ионов (Single Ion Monitoring) считывает изменение ионного тока, с чувствительностью 1 пг, на основании чего записывается хроматограмма. Программное обеспечение для обработки хроматограмм позволяет сверить полученные пики с зарегистрированными ранее, тем самым, проводя их точное качественное и количественное определение. Одновременно с этим выполняется снимок масс-спектра, дающий представление о строении компонентов, в том числе и не идентифицированных ранее (Рисунок б).

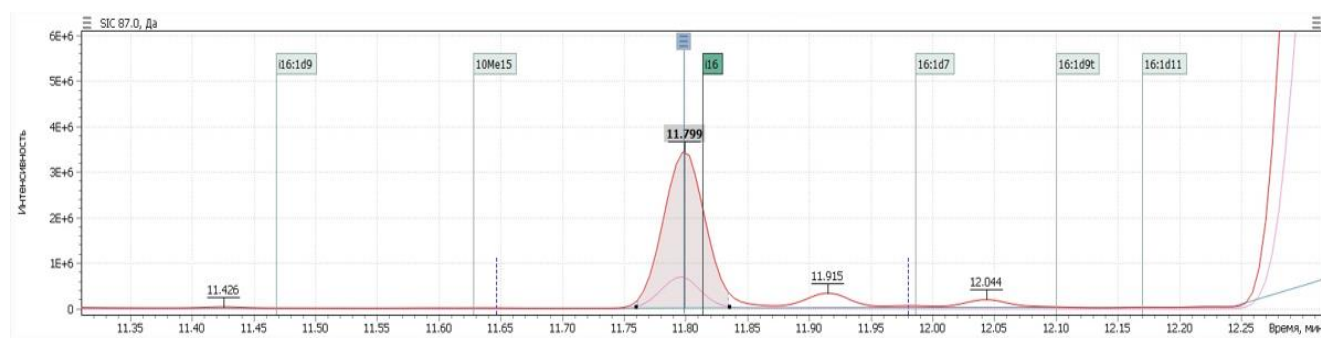


Рисунок б – Образец хроматограммы. Пик i16-17 *Streptomyces spp.*

К основным преимуществам ГХМС можно отнести возможность точного количественного определения маркерных веществ микроорганизмов (жирные кислоты, альдегиды, спирты, стерины) непосредственно в биологическом материале. Данная особенность дает возможность разделения всех содержащихся в образце микробных маркеров и получения информации в том числе об анаэробах и труднокультивируемых аэробах, без необходимости предварительного культивирования и применения специфических сред, биологических и биохимических тестовых материалов, ферментов или наборов праймеров. Стоит отметить универсальность метода в отношении большинства

групп микроорганизмов: бактерий, грибов, вирусов [160].

### 2.3. Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладного программного обеспечения Statsoft Statistica 12, IBM SPSS Statistics 26, Microsoft Excel. Нормальность распределения данных оценивалась с использованием W-критерия Шапиро-Уилка и критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные характеризовались методами описательной статистики, с указанием медианы (Me), 25% - и 75% - квартилей (IQR). Достоверность различий между двумя независимыми группами оценивали при помощи методов непараметрической статистики, в частности U-критерия Манна-Уитни (распределение данных отличное от нормального). Достоверность различия частот оценивалась с помощью критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера двустороннего). Статистическая значимость различий в зависимых выборках устанавливалась по W-критерию Уилкоксона. Значимость различий переменных считалась достоверной при  $p < 0,05$ .

Оценка прогностической значимости и пороговые значения для количественных переменных устанавливались на основе анализа ROC (receiver operating characteristic) – кривых. Значение для точек отсечения (cut-off value) было выбрано при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности.



### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Состав кишечной микробиоты по данным газовой хромато-масс-спектрометрии у здоровых добровольцев

Состав КМ у здоровых добровольцев был определен методом ГХМС (МСММ) по образцам фекалий. Среднее общее количество бактерий составило  $753777,1 \times 10^5$  клеток/г (Таблица 19).

Таблица 19 – Абсолютное и относительное количество микроорганизмов в образцах у здоровых добровольцев (n=16)

Маркеры	Me (IQR)	%
<b>Кокки, бациллы (G+)</b>		
<i>Bacillus cereus</i>	3659 (2458; 8322)	0,7
<i>Bacillus megaterium</i>	2734 (0; 6532)	0,5
<i>Enterococcus spp.</i>	787 (0; 3459)	0,2
<i>Streptococcus spp.</i>	104 (0; 2542)	0,3
<i>Streptococcus mutans</i> (анаэробные)	10752 (5133; 22680)	2,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	3712 (2576; 6322)	0,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1332 (608; 2385)	0,2
<b>Анаэробы</b>		
<i>Bacteroides fragilis</i> (G-)	6913 (3143; 16177)	1,2
<i>Bifidobacterium spp.</i> (G+)	42502 (11301; 56070)	6,0
<i>Blautia coccooides</i> (G+)	136 (0; 12430)	1,0
<i>Clostridium spp.</i> (зрυνна <i>C. tetani</i> ) (G+)	14380 (5454; 33480)	3,1
<i>Clostridium difficile</i> (G+)	0 (0; 440)	0,0
<i>Cl. hystolyticum/Str. Pneumonia</i> (G+)	264 (0; 535)	0,0
<i>Clostridium perfringens</i> (G+)	48429 (28670; 74234)	10,8
<i>Clostridium propionicum</i> (G+)	7585 (2508; 41369)	4,0
<i>Clostridium ramosum</i> (G+)	0 (0; 7697)	0,6
<i>Eubacterium spp.</i> (G+)	195649 (72058; 268479)	23,4

Продолжение таблицы 19

Маркеры	Me (IQR)	%
<b>Анаэробы</b>		
<i>Eggerthella lenta</i> (G+)	26031 (15009; 64001)	6,1
<i>Fusobacterium</i> spp./ <i>Haemophilus</i> spp. (G-)	1081 (431; 1696)	0,2
<i>Lactobacillus</i> spp. (G+)	26436 (15314; 37114)	3,8
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 18623 (G+)	20712 (5897; 45256)	3,5
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642 (G+)	0 (0; 0)	0,0
<i>Prevotella</i> spp. (G-)	15043 (7096; 27756)	2,2
<i>Propionibacterium</i> spp. (G+)	8813 (4268; 13640)	1,2
<i>Propionibacterium acnes</i> (G+)	14102 (2136; 36085)	2,5
<i>Propionibacterium freudenreichii</i> (G+)	6312 (2542; 10375)	0,9
<i>Propionibacterium jensenii</i> (G+)	81774 (36948; 155689)	13,0
<i>Ruminococcus</i> spp. (G+)	3045 (454; 3791)	0,4
<i>Veillonella</i> spp. (G-)	287 (130; 442)	0,0
<b>Актинобактерии (G+)</b>		
<i>Actinomyces</i> spp.	0 (0; 0)	0,0
<i>Actinomyces viscosus</i>	5918 (2606; 10540)	1,2
<i>Corynebacterium</i> spp.	0 (0; 67)	0,1
<i>Nocardia</i> spp.	341 (0; 2168)	0,2
<i>Nocardia asteroides</i>	681 (460; 1590)	0,1
<i>Mycobacterium</i> spp.	0 (0; 0)	0,0
<i>Pseudonocardia</i> spp.	0 (0; 0)	0,1
<i>Rhodococcus</i> spp.	934 (553; 1224)	0,1
<i>Streptomyces</i> spp.	14092 (5253; 24947)	2,3
<i>Streptomyces farmamarensis</i>	0 (0; 0)	0,0
<b>Энтеробактерии (G-)</b>		
<i>Enterobacteriaceae</i> spp. ( <i>E. coli</i> u др.)	0 (0; 0)	0,0
<i>Helicobacter pylori</i>	0 (0; 0)	0,0
<i>Campylobacter mucosalis</i>	0 (0; 0)	0,0

Продолжение таблицы 19

Маркеры	Me (IQR)	%
<b>Грам отрицат. палочки</b>		
<i>Alcaligenes spp./Klebsiella spp.</i>	512 (108; 726)	0,1
<i>Kingella spp.</i>	390 (0; 715)	0,3
<i>Flavobacterium spp.</i>	0 (0; 0)	0,0
<i>Moraxella spp./Acinetobacter spp.</i>	300 (50; 421)	0,0
<i>Porphyromonas spp.</i>	255 (116; 287)	0,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21 (0; 82)	0,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0; 0)	0,0
<b>Грибы, дрожжи</b>		
<i>Aspergillus spp.</i>	3938 (1391; 7852)	1,2
<i>Candida spp.</i>	86 (0; 338)	0,0
Микр грибы, кампестерол	3678 (2075; 10152)	1,2
Микр грибы, ситостерол	13535 (6539; 36540)	3,7
<b>Хламидии</b>		
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0 (0; 0)	0,0
Сумма микроорганизмов	732786 (476013; 1009381)	100,0
<b>Маркеры вирусов усл. ед</b>		
<i>Herpes spp.</i>	950 (508; 1815)	62,7
<i>Cytomegalovirus</i>	256 (87; 523)	22,2
<i>Epstein-Barr virus</i>	47 (4; 213)	15,1
Сумма маркеров вирусов	1633 (662; 2609)	100,0
Плазмалоген (по 1ба) мкг/мл	28,8 (11,7; 34,8)	
Эндоксин (сумма) наномоль/мл	27 (14,5; 57,2)	

Основная доля (67,2%) микроорганизмов в образцах здоровых добровольцев приходится на *Eubacterium spp.* (23,4%), *Propionibacterium jensenii* (13,0%), *Clostridium perfringens* (10,8%), *Eggerthella lenta* (6,1%), *Bifidobacterium spp.* (6,0%), *Clostridium propionicum* (4,0%), *Lactobacillus spp.* (3,8%) (Рисунок 7). Данные результаты в целом соответствуют текущим представлениям о нормальной микробиоте и понятию «микробиотического ядра» [43; 61–63; 161]. Вирусная часть КМ у здоровых добровольцев представлена *Herpes spp.* (62,7%), *Cytomegalovirus* (22,2%), *Epstein-Barr virus* (15,1%) (Рисунок 8).

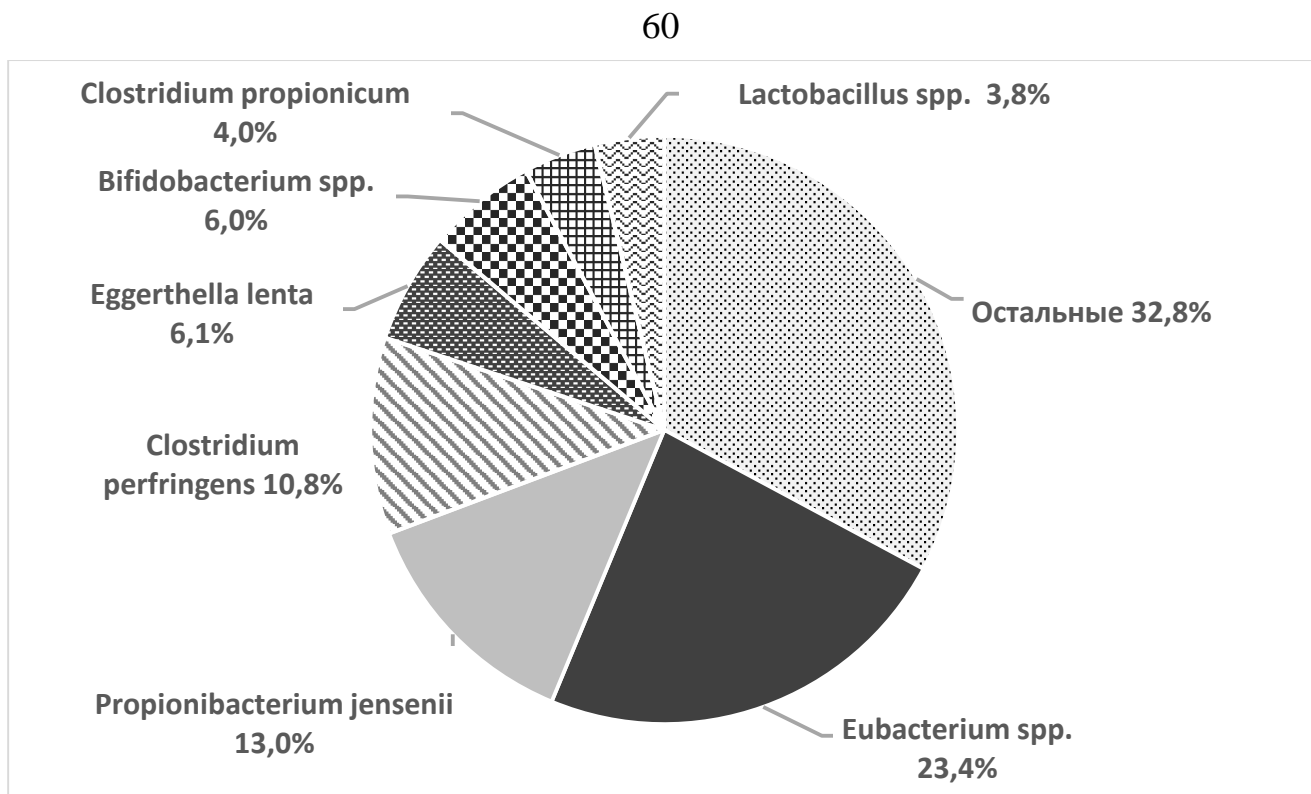


Рисунок 7 – Структура КМ здоровых добровольцев (%)

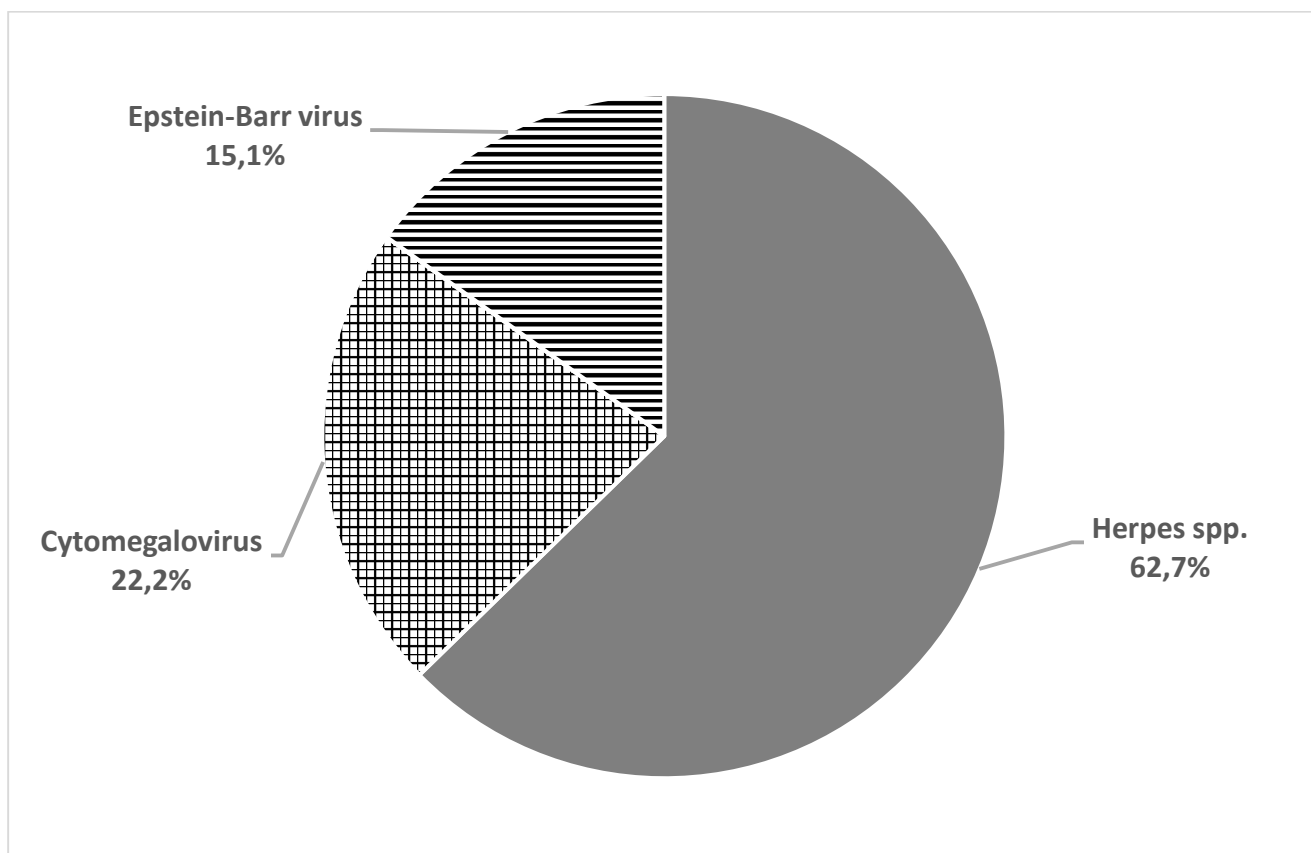


Рисунок 8 – Структура вирусной части КМ здоровых добровольцев (%).

Ассоциации микроорганизмов (группы взаимодействующих популяций микроорганизмов разных видов, связанных между собой по каким-либо причинам или признакам и встречающихся вместе, формирующие естественные сообщества, существующие в определенных условиях) были изучены с помощью методики корреляции Спирмена. Данный метод позволяет установить статистическую взаимосвязь количества микроорганизмов между отдельными категориями и является одним из способов изучения КМ. Такие корреляционные взаимосвязи свидетельствуют о наличии взаимоотношений между микроорганизмами и формировании устойчивых ассоциаций. Коэффициент корреляции показывает силу и направление (прямая или обратная) связи между микроорганизмами (чем ближе к 1 или -1, тем сильнее связь). Установлена корреляция *Eubacterium spp.* и *Bacteroides fragilis* ( $R: 0,74, p < 0,01$ ), *Clostridium propionicum* ( $R: 0,50, p < 0,05$ ). Для *Enterococcus spp.* выявлена связь с *Bacillus cereus* ( $R: 0,59, p < 0,02$ ), *Streptococcus spp.* ( $R: 0,81, p < 0,01$ ), *Clostridium spp.* (группа *C. tetani*) ( $R: 0,78, p < 0,01$ ). Для *Bacteroides fragilis* обнаружена ассоциация с *Bifidobacterium spp.* ( $R: 0,57, p < 0,02$ ), *Clostridium propionicum* ( $R: 0,60, p < 0,01$ ), и *Eubacterium spp.* Таким образом, продемонстрировано существование различных ассоциаций микроорганизмов. Профиль (комплексная количественная характеристика) наиболее многочисленных микроорганизмов КМ здоровых добровольцев изображен на Рисунке 9.

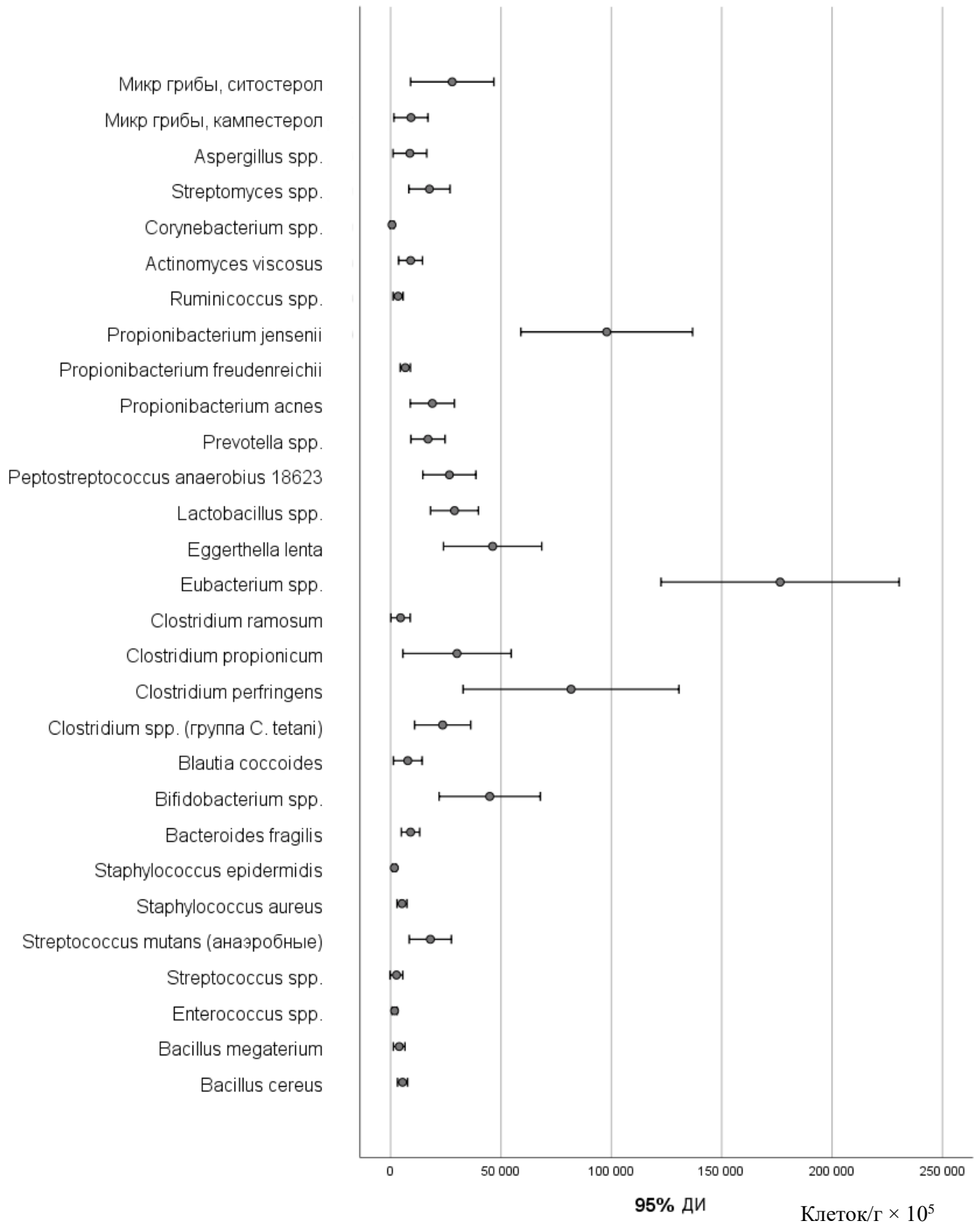


Рисунок 9 – Профиль КМ здоровых добровольцев, среднее количество микроорганизмов и 95% доверительный интервал, клеток/грамм

### 3.2. Влияние состава кишечной микробиоты на выраженность желудочно-кишечных симптомов

Для исследования связи состава микробиоты и выраженности желудочно-кишечных симптомов по шкале GSRS (n=49) была построена корреляционная матрица Кендала-Тау. В данный анализ были включены как пациенты с НИНМП до начала антимикробной терапии, так и группа здоровых добровольцев. Выявлена обратная связь между выраженностью симптомов, характерных для дисбиоза кишечника, и количеством маркеров *Eubacterium spp.* (R: -0,472), *Clostridium propionicum* (R: -0,306), *Propionibacterium jensenii* (R: -0,288) и прямая связь с *Actinomyces spp.* (R: 0,343) и *Corynebacterium spp.* (R: 0,275) (p<0,05) (Таблица 20). Наибольший коэффициент корреляции выявлен для *Eubacterium spp.* (R: -0,472) (Рисунок 10).

Таблица 20 – Корреляционная связь между составом КМ и выраженностью симптомов со стороны ЖКТ, p < 0,05 (n=49)

Микроорганизмы	R коэффициент корреляции
<i>Eubacterium spp.</i>	<b>-0,472</b>
<i>Clostridium propionicum</i>	<b>-0,306</b>
<i>Propionibacterium jensenii</i>	<b>-0,288</b>
<i>Actinomyces spp.</i>	<b>0,343</b>
<i>Corynebacterium spp.</i>	<b>0,275</b>

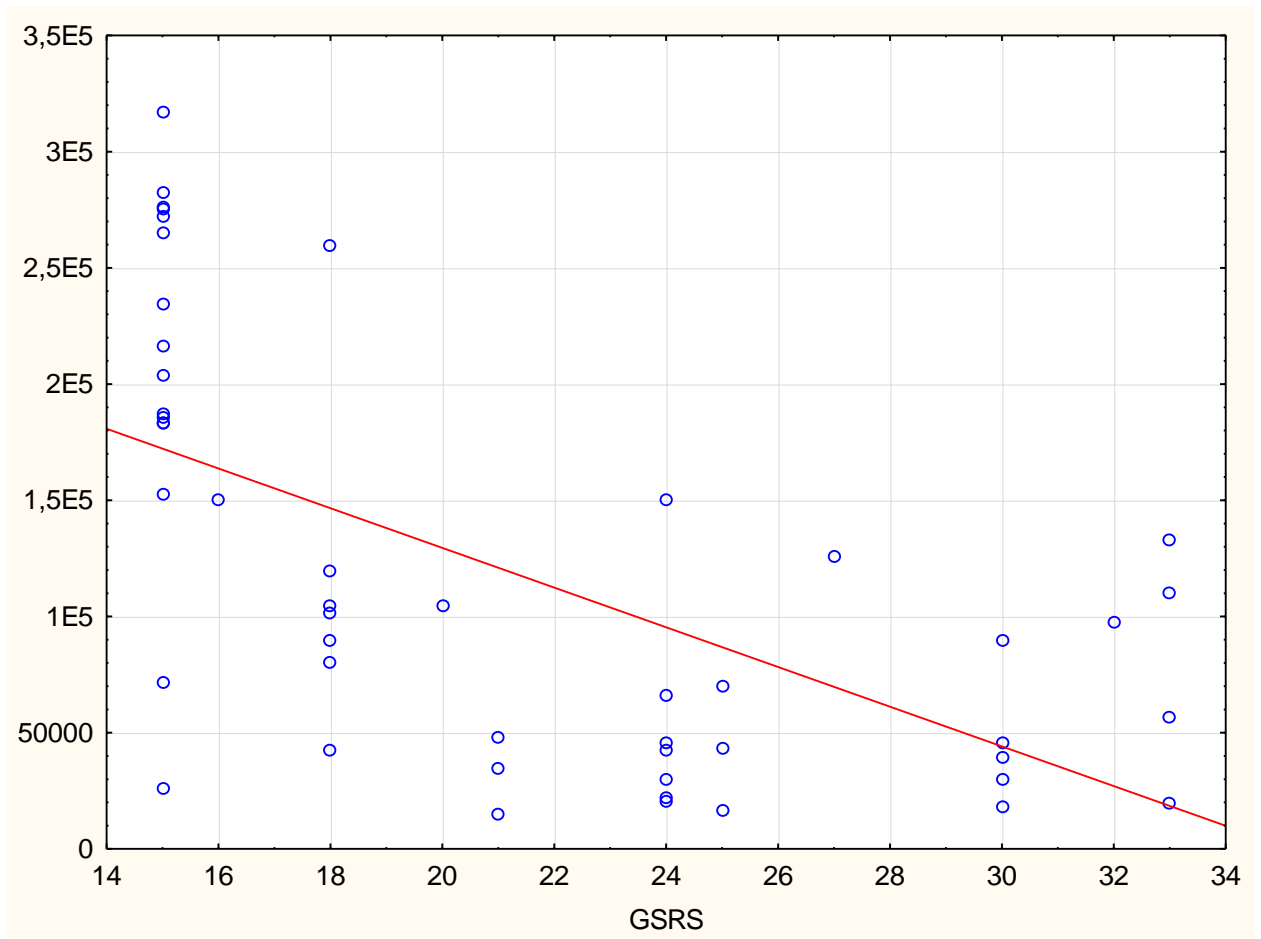


Рисунок 10 – Корреляционная связь маркера *Eubacterium spp.* и выраженности желудочно-кишечных симптомов (GSRs)

Обращает на себя внимание концентрация выявленных случаев в левом верхнем квадранте графика (Рисунок 10), соответствующая пациентам без желудочно-кишечных симптомов (15 баллов – соответствует ответу «нет» на все вопросы), формирующих отдельный кластер выше линии регрессии и определенного значения *Eubacterium spp.* Для оценки влияния указанных родов бактерий на наличие симптомов ЖКТ проведен вторичный анализ с построением ROC кривой (Рисунок 11). Пациенты разделены на две группы, в зависимости от наличия или отсутствия симптомов в предыдущие две недели.



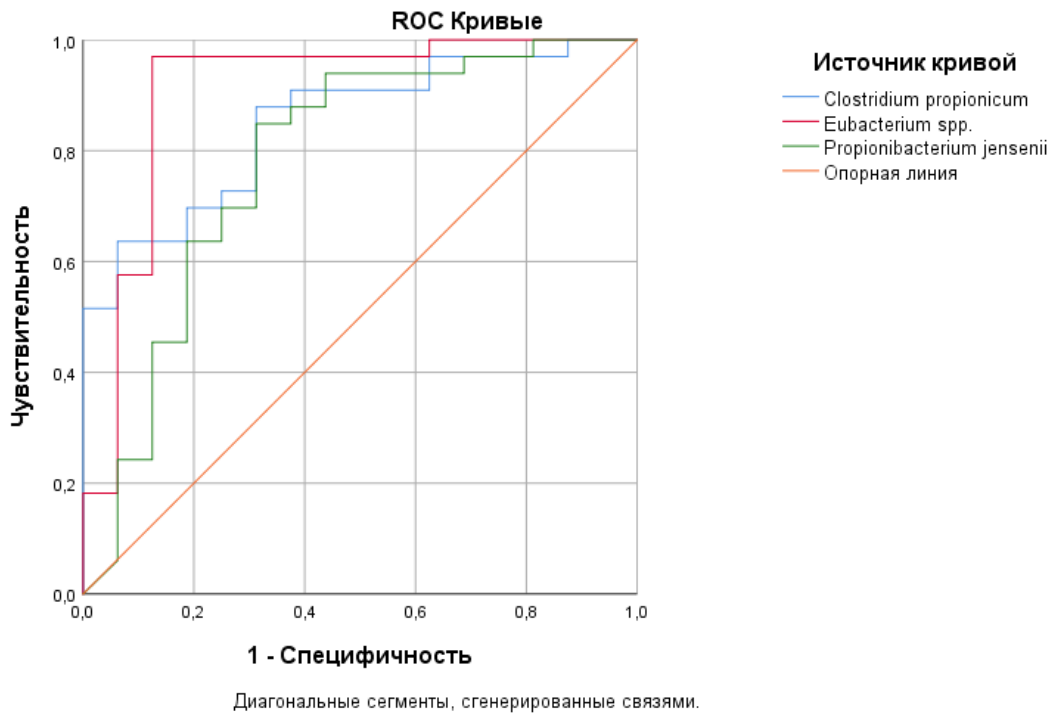


Рисунок 11 – ROC-кривая зависимости развития симптомов дисбиоза кишечника от количества биомаркеров

Для выявления наиболее значимого фактора проведено сравнение площади под ROC-кривой (AUC - area under curve) для каждого показателя. Наибольшую диагностическую ценность показал маркер *Eubacterium spp.* (Таблица 21).

Таблица 21 – Площадь под ROC-кривой для значимых биомаркеров

Переменные результата проверки	AUC	Стандартная ошибка	p	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
<i>Clostridium propionicum</i>	0,850	0,054	0,000	0,744	0,957
<i>Eubacterium spp.</i>	0,907	0,057	0,000	0,796	1,000
<i>Propionibacterium jensenii</i>	0,780	0,079	0,002	0,626	0,935

Исходя из показателей площади под кривой, снижение количества *Eubacterium spp.* является наиболее прогностически значимым фактором риска в развитии желудочно-кишечных симптомов. Определение порогового значения

проведено исходя из наиболее оптимального соотношения чувствительности и специфичности (Таблица 22). Оптимальным является значение *Eubacterium spp.*  $151562 \times 10^5$  клеток/г (чувствительность 97%, специфичность 87,5%).

Таблица 22 – Прогностически значимые микробы КМ в развитии симптомов дисбиоза кишечника, возможные пороговые значения по данным ROC-анализа

<b>Координаты кривой</b>			
<b>Переменные результата проверки</b>	<b>Точка отсечения (клеток/г)</b>	<b>Чувствительность (%)</b>	<b>Специфичность (%)</b>
<i>Clostridium propionicum</i>	5086	81,8	68,8
	5226	84,8	68,8
	6126	87,9	68,8
	7165	87,9	62,5
	7725	90,9	62,5
	8830	90,9	56,3
	10598	90,9	50,0
<i>Eubacterium spp.</i>	115017	81,8	87,5
	122671	84,8	87,5
	129454	87,9	87,5
	141633	90,9	87,5
	150152	93,9	87,5
	<b>151562</b>	<b>97,0</b>	<b>87,5</b>
	168070	97,0	81,3
	183453	97,0	75,0
	184739	97,0	68,8
	186592	97,0	62,5
	195649	97,0	56,3
	210343	97,0	50,0
<i>Propionibacterium jensenii</i>	77511	81,8	68,8
	79364	84,8	68,8
	80640	84,8	62,5
	82224	87,9	62,5
	84148	87,9	56,3
	85765	90,9	56,3
	95719	93,9	56,3
	105156	93,9	50,0

Для определения статистической значимости различия в частотах снижения *Eubacterium spp.* в зависимости от наличия симптомов дисбиоза кишечника и расчета отношения шансов построены таблицы сопряженности (критерий Хи-квадрат) (Таблицы 23,24).

Таблица 23 – Значимость различий частот встречаемости снижения *Eubacterium spp.*  $< 151562 \times 10^5$  клеток/грамм в зависимости от наличия симптомов дисбиоза у всех участников исследования (n=49)

		Симптомы дисбиоза		Всего
		есть	нет	
Фактор риска	<i>Eubacterium</i> ниже порогового значения	32	2	34
	<i>Eubacterium</i> выше порогового значения	1	14	15
Всего		33	16	49
p		<0,001		

Таблица 24 – Оценка риска возникновения симптомов дисбиоза кишечника при снижении *Eubacterium spp.*  $< 151562 \times 10^5$  клеток/грамм (n=49)

	Значение	95% доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
Отношение шансов (ОШ) для фактора риска ( <i>Eubacterium</i> ниже порогового значения)	224,000	18,735	2678,201
Количество наблюдений	49		
p	<0,001		

Частота (вероятность) развития симптомов дисбиоза кишечника в группе риска (у пациентов со снижением *Eubacterium spp.*  $< 151562 \times 10^5$  клеток/грамм), рассчитанная по данным Таблицы 23, составляет 94,12%. Шанс возникновения симптомов дисбиоза, рассчитанный как отношение вероятностей развития/отсутствия симптомов дисбиоза в группе риска, в таком случае равен 1:15,67 (т.е. на 1 случай снижения *Eubacterium spp.* менее  $151562 \times 10^5$  клеток/грамм без возникновения симптомов приходится 15,67 случаев возникновения симптомов дисбиоза кишечника). Вероятность возникновения симптомов дисбиоза кишечника при *Eubacterium spp.* более  $151562 \times 10^5$  клеток/грамм составляет 7%. Шанс возникновения симптомов дисбиоза кишечника при отсутствии изучаемого фактора, т.е. при *Eubacterium* выше порогового значения, риска равен 0,075.

Таким образом установлено, что количество *Eubacterium spp.* менее  $151562 \times 10^5$  клеток/грамм является фактором риска развития симптомов дисбиоза кишечника ( $p < 0,01$ ; отношение шансов (ОШ): 224,0; ДИ 18,735-2678,201). Установлена достоверная корреляционная взаимосвязь исходного состояния КМ с выраженностью желудочно-кишечных симптомов, оцененных по шкале GSRS ( $n=49$ ). Наибольшее значение коэффициента корреляции продемонстрировано для *Eubacterium spp.* ( $R: -0,472$ ). Также установлена достоверная корреляционная взаимосвязь для *Clostridium propionicum* ( $R: -0,306$ ), *Propionibacterium jensenii* ( $R: -0,288$ ), *Eggerthella lenta* ( $R: -0,246$ ), *Actinomyces spp.* ( $R: 0,343$ ), *Corynebacterium spp.* ( $R: 0,275$ ). Следовательно, увеличение числа комменсальных микроорганизмов, ассоциированных с продукцией КЦЖК, может уменьшать выраженность желудочно-кишечных симптомов при дисбиозе кишечника.

### **3.3. Клиническая характеристика группы пациентов с неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей**

Ведущий возбудитель НИНМП по результатам бактериологического анализа – *E. coli* ( $n=25$ , 75,8%). Также были выделены *Klebsiella pneumoniae* ( $n=5$ , 15,2%), и в единственном числе – *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus*

*haemolyticus, Proteus mirabilis.*

Средняя выраженность симптомов острого цистита в баллах, определенных по валидизированной русской версии шкалы ACSS, была следующей:

- Учащенное мочеиспускание малыми объемами мочи (частое посещение туалета) = 2,4 (ДИ: 2,06-2,65) балла
- Срочные (сильные и неудержимые) позывы к мочеиспусканию = 2,8 (ДИ: 2,55-3,12) балла
- Боль или жжение при мочеиспускании = 2,6 (ДИ: 2,22-2,94) балла
- Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря = 2,4 (ДИ: 2,08-2,70) балла
- Боль или дискомфорт внизу живота (надлобковой области) = 2,2 (ДИ: 1,9-2,55) балла
- Наличие крови в моче = 1,2 (ДИ: 0,9-1,33) балла

Таким образом, наиболее выраженным симптомом оказались частые позывы к мочеиспусканию. Общая выраженность клинических симптомов до начала терапии в среднем по группе составила 13,5 (ДИ: 12,29-14,5) балла. Стоит отметить, что проводимая антимикробная терапия оказалось эффективной в эрадикации возбудителя у всех 33 участников группы НИНМП.

#### **3.4. Оценка проявлений дисбиоза кишечника на примере пациенток с неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей до начала антимикробной терапии**

При опросе пациентов на наличие желудочно-кишечных симптомов, характерных для дисбиоза [55; 162], жалобы предъявили 28 (85%) пациентов. Наиболее часто предъявлялись жалобы на урчание и вздутие живота (54,5%), метеоризм (39,4%), чередование запора и диареи (36,4%) (Таблица 25).

Таблица 25 – Частота симптомов, характерных для дисбиоза кишечника, у пациенток с НИНМП (n=33)

Симптом	n (%)
Снижение или отсутствие аппетита	6 (18,2%)
Тошнота	6 (18,2%)
Рвота	1 (3%)
Боль в животе (тупая или схваткообразная) самостоятельная и при пальпации	8 (24%)
Отрыжка	6 (18,2%)
Метеоризм	13 (39,4%)
Урчание, вздутие живота	18 (54,5%)
Чувство неполного опорожнения кишечника	5 (15,2%)
Императивные позывы на дефекацию	1 (3%)
Запор	2 (6%)
Диарея	3 (9,1%)
Чередование запора и диареи	12 (36,4%)
Каловые массы:	
• в виде пробкообразного стула (кашицеобразный или жидкий кал с твердой первой порцией его, иногда с примесью слизи)	3 (9,1%)
• овечий кал (при запоре) с примесью слизи	1 (3%)
• гнилостный или кислый запах каловых масс	1 (3%)

Проведена оценка выраженности желудочно-кишечных симптомов у пациенток с НИНМП в предшествующие включению в исследование 7 дней по шкале GSRS, медианой явилось значение 24 (IQR: 18; 30; n=33).

### 3.5. Связь клинических симптомов дисбиоза кишечника с неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей

Проведена сравнительная оценка выраженности симптомов ЖКТ у здоровых добровольцев (n=16) и группы НИНМП (n=33). Оценка выраженности проводилась с применением опросника GSRS с подсчетом общего количества баллов. Для сравнительного анализа использован критерий Манна-Уитни.

Установлено, что пациенты группы НИНМП отмечают более выраженные симптомы со стороны ЖКТ по сравнению со здоровыми добровольцами ещё до начала антимикробной терапии (p<0,05) (Рисунок 12, Таблица 26).

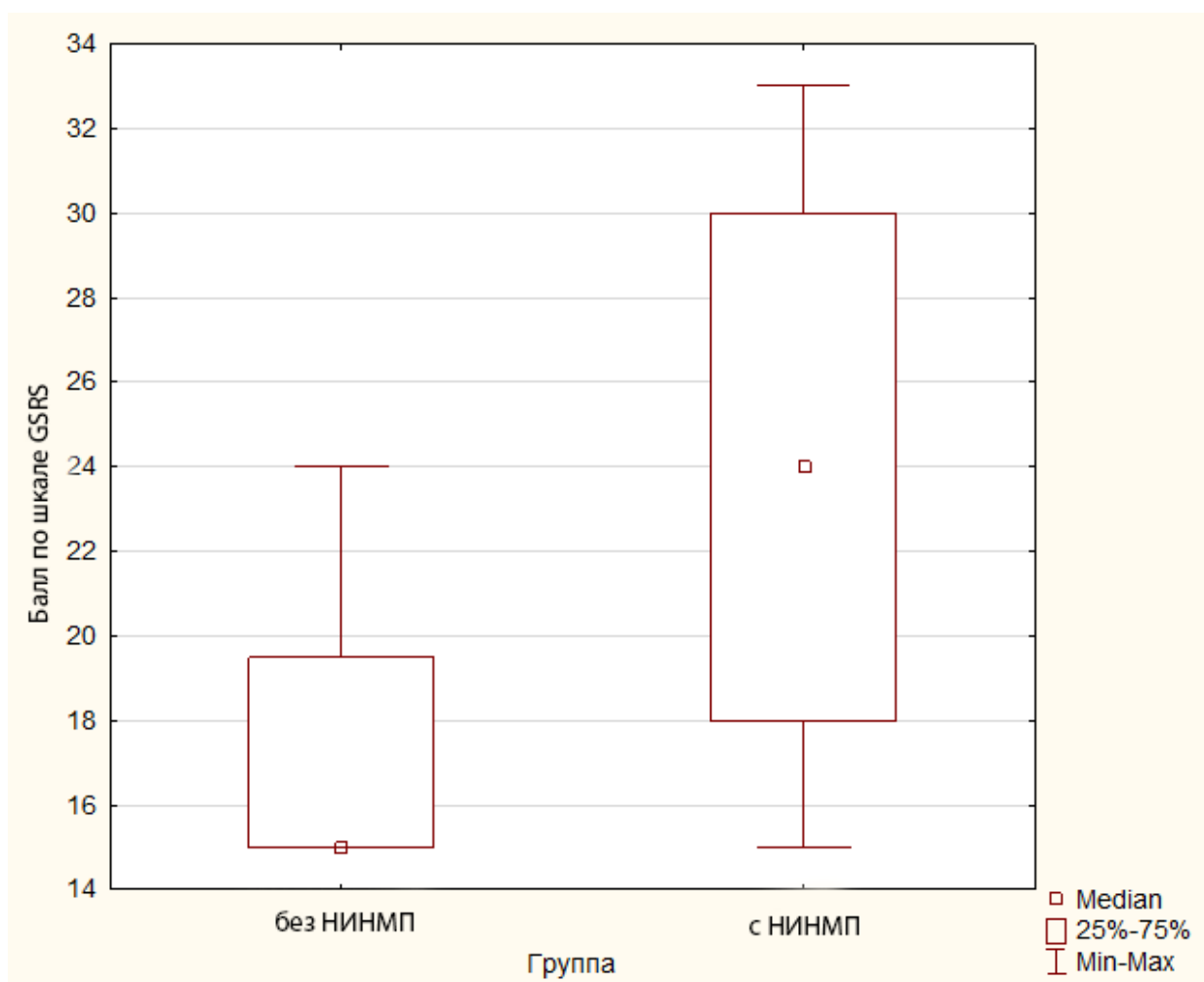


Рисунок 12 – Интенсивность желудочно-кишечных симптомов в баллах по GRSR у здоровых добровольцев (n=16) и группы НИИМП (n=33)

Таблица 26 – Сравнение выраженности симптомов со стороны ЖКТ (симптомов дисбиоза кишечника) у пациенток с НИИМП и здоровых добровольцев по шкале GRSR

	GRSR медианный общий балл		P
	Группа НИИМП	Группа без НИИМП	
<b>Значение, Ме (IQR)</b>	24,0 (18,0; 30,0)	15,0 (15,0; 19,5)	0,0003

По современным представлениям, бактериальные клетки, например *E. coli*, специфически взаимодействуют с эпителием кишечника и могут нарушать проницаемость кишечного барьера еще до начала заболевания ИМП, что

способствует развитию слабовыраженного воспаления и рассматривается как часть патофизиологии возникновения симптомов со стороны ЖКТ. Примером такого взаимодействия является активация TLR4 и TLR5, с индукцией провоспалительных ИЛ-6 и снижением противовоспалительных ИЛ-10 [163; 164]. В других исследованиях продемонстрирована вызванная антибиотиками активация инфламмосомы NLRP3 и аутофагия, которые, как сообщается, связаны с дисфункцией кишечного барьера [165].

### 3.6. Изучение количественных характеристик кишечной микробиоты пациенток с неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей до антимикробной терапии

В ходе исследования проведен количественный анализ состава КМ по образцам фекалий, полученных от пациенток группы НИНМП, собранных до начала антимикробной терапии. Среднее общее количество бактерий составило  $522752,8 \times 10^5$  клеток/г (Таблица 27).

Таблица 27 – Абсолютное и относительное количество микроорганизмов в образцах фекалий у участников группы НИНМП (n=33)

Маркер	Me (IQR)	%
<b>Кокки, бациллы</b>		
<i>Bacillus cereus</i>	1974 (1279; 3166)	0,54
<i>Bacillus megaterium</i>	2747 (539; 10727)	1,45
<i>Enterococcus spp.</i>	940 (247; 5134)	0,62
<i>Streptococcus spp.</i>	175 (0; 1683)	0,81
<i>Streptococcus mutans (анаэробные)</i>	5521 (3691; 12225)	1,73



## Продолжение таблицы 27

Маркер	Me (IQR)	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	3237 (1961; 5082)	0,92
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	801 (383; 1760)	0,51
<b>Анаэробы</b>		
<i>Bacteroides fragilis</i>	2868 (2179; 6461)	1,10
<i>Bifidobacterium spp.</i>	27302 (13222; 38560)	6,23
<i>Blautia coccoides</i>	0 (0; 7604)	1,66
<i>Clostridium spp. (зпунна C. tetani)</i>	10222 (5395; 20641)	5,06
<i>Clostridium difficile</i>	0 (0; 1329)	0,21
<i>Cl. hystolyticum/Str. Pneumonia</i>	0 (0; 55)	0,01
<i>Clostridium perfringens</i>	37013 (17405; 82767)	13,87
<i>Clostridium propionicum</i>	2561 (506; 4873)	1,42
<i>Clostridium ramosum</i>	0 (0; 2323)	0,41
<i>Eggerthella lenta</i>	71791 (42423; 119775)	4,84
<i>Eubacterium spp.</i>	16776 (7120; 36410)	17,01
<i>Fusobacterium spp./Haemophilus spp.</i>	526 (172; 967)	0,13
<i>Lactobacillus spp.</i>	17089 (8639; 34837)	4,74
<i>Peptostreptococcus anaerobius 18623</i>	43061 (22872; 65306)	9,04
<i>Peptostreptococcus anaerobius 17642</i>	0 (0; 0)	0,00
<i>Prevotella spp.</i>	7113 (4002; 17376)	2,50
<i>Propionibacterium spp.</i>	4781 (3212; 8671)	1,16
<i>Propionibacterium acnes</i>	8433 (4893; 15238)	2,65
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	3104 (1344; 5928)	0,95
<i>Propionibacterium jensenii</i>	47110 (20644; 76483)	9,81

Продолжение таблицы 27

Маркер	Me (IQR)	%
<i>Ruminicoccus spp.</i>	1324 (175; 3537)	0,43
<i>Veillonella spp.</i>	201 (85; 439)	0,05
<b>Актинобактерии</b>		
<i>Actinomyces spp.</i>	0 (0; 7)	0,01
<i>Actinomyces viscosus</i>	4914 (2220; 8657)	1,40
<i>Corynebacterium spp.</i>	0 (0; 1097)	0,43
<i>Nocardia spp.</i>	1283 (253; 2809)	0,38
<i>Nocardia asteroides</i>	717 (300; 1095)	0,18
<i>Mycobacterium spp.</i>	0 (0; 0)	0,00
<i>Pseudonocardia spp.</i>	0 (0; 632)	0,06
<i>Rhodococcus spp.</i>	597 (311; 973)	0,13
<i>Streptomyces spp.</i>	10191 (4313; 17955)	2,62
<i>Streptomyces farmamarensis</i>	0 (0; 0)	0,00
<b>Энтеробактерии</b>		
<i>Enterobacteriaceae spp. (E. coli и др.)</i>	0 (0; 0)	0,00
<i>Helicobacter pylori</i>	0 (0; 0)	0,01
<i>Campylobacter mucosalis</i>	0 (0; 0)	0,00
<b>Грам-отрицательные палочки</b>		
<i>Alcaligenes spp./Klebsiella spp.</i>	101 (0; 325)	0,08
<i>Kingella spp.</i>	307 (0; 493)	0,13
<i>Flavobacterium spp.</i>	0 (0; 0)	0,00
<i>Moraxella spp./Acinetobacter spp.</i>	98 (0; 246)	0,04
<i>Porphyromonas spp.</i>	115 (68; 244)	0,03

## Продолжение таблицы 27

Маркер	Me (IQR)	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0; 61)	0,03
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0; 0)	0,00
<b>Грибы, дрожжи</b>		
<i>Aspergillus spp.</i>	3867 (2029; 11899)	1,41
<i>Candida spp.</i>	0 (0; 1154)	0,12
Микр грибы, кампестерол	1405 (694; 4038)	0,75
Микр грибы, ситостерол	4818 (2008; 13931)	2,25
<b>Хламидии</b>		
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0 (0; 0)	0,00
<b>Сумма микроорганизмов</b>	484019 (273609; 656760)	100,00
<b>Маркеры вирусов усл. ед</b>		
<i>Herpes spp.</i>	164 (43; 525)	52,90
<i>Cytomegalovirus</i>	170 (47; 680)	38,19
<i>Epstein-Barr virus</i>	38 (14; 147)	8,91
<b>Сумма маркеров вирусов усл. ед</b>	442 (200; 1672)	100,00
<b>Плазмалоген (по 1ба) мкг/мл</b>	14,51 (8,61; 26,12)	
<b>Эндотоксин (сумма) наномоль/мл</b>	16,54 (8,2; 33,64)	

Среди всех исследуемых микроорганизмов преобладали *Eubacterium spp.* (17,01%), *Clostridium perfringens* (13,87%), *Propionibacterium jensenii* (9,81%), *Peptostreptococcus anaerobius 18623* (9,04%), *Bifidobacterium spp.* (6,23%), *Clostridium spp.* (группа *C. tetani*) (5,06%), *Eggerthella lenta* (4,84%), *Lactobacillus spp.* (4,74%). Обращает на себя внимание существенный рост доли условно-патогенных микроорганизмов *Peptostreptococcus anaerobius 18623* и *Clostridium spp.* (группа *C. tetani*) и снижение доли полезных комменсалов у данных пациентов, относительно структуры микробиоты здоровых добровольцев

(Рисунок 13). Профиль микробиоты пациенток с НИИМП изображен на Рисунке 15.

Структура вирусной части микробиоты представлена следующим образом: *Herpes spp.* (52,90%), *Cytomegalovirus* (38,19%), *Epstein-Barr virus* (8,91%) (Рисунок 14).

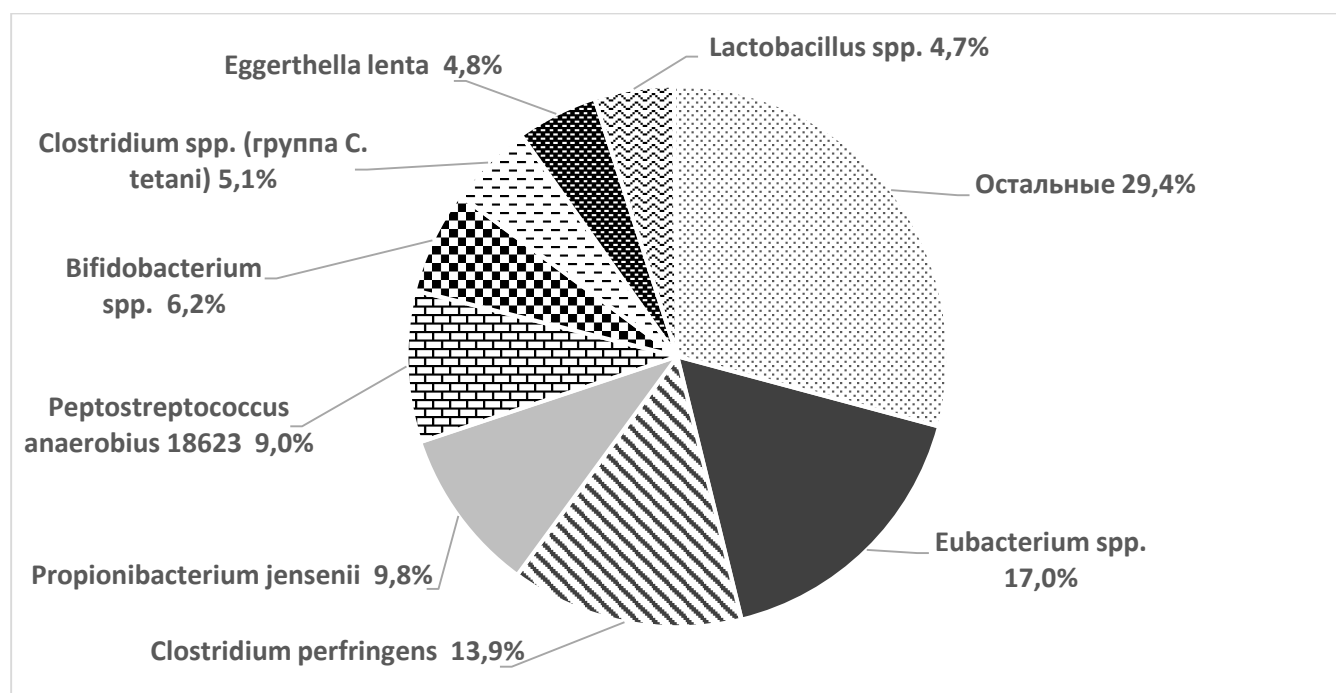


Рисунок 13 – Структура КМ в группе НИИМП (%)

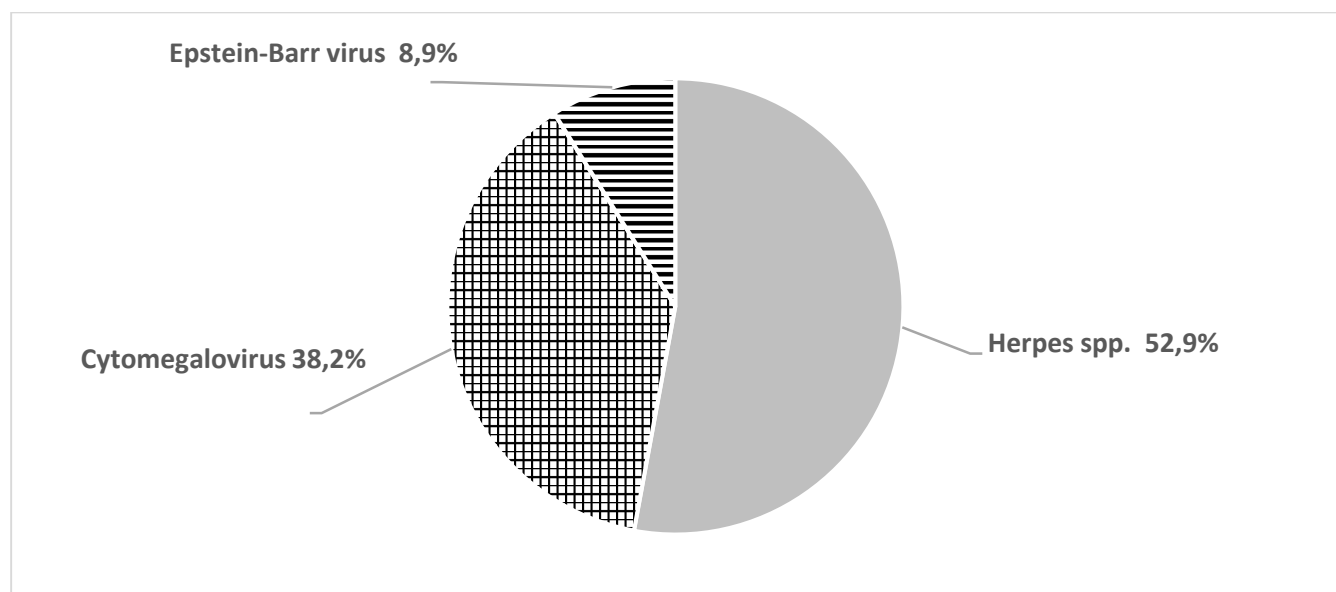


Рисунок 14 – Структура вирусной части КМ в группе НИИМП (%)

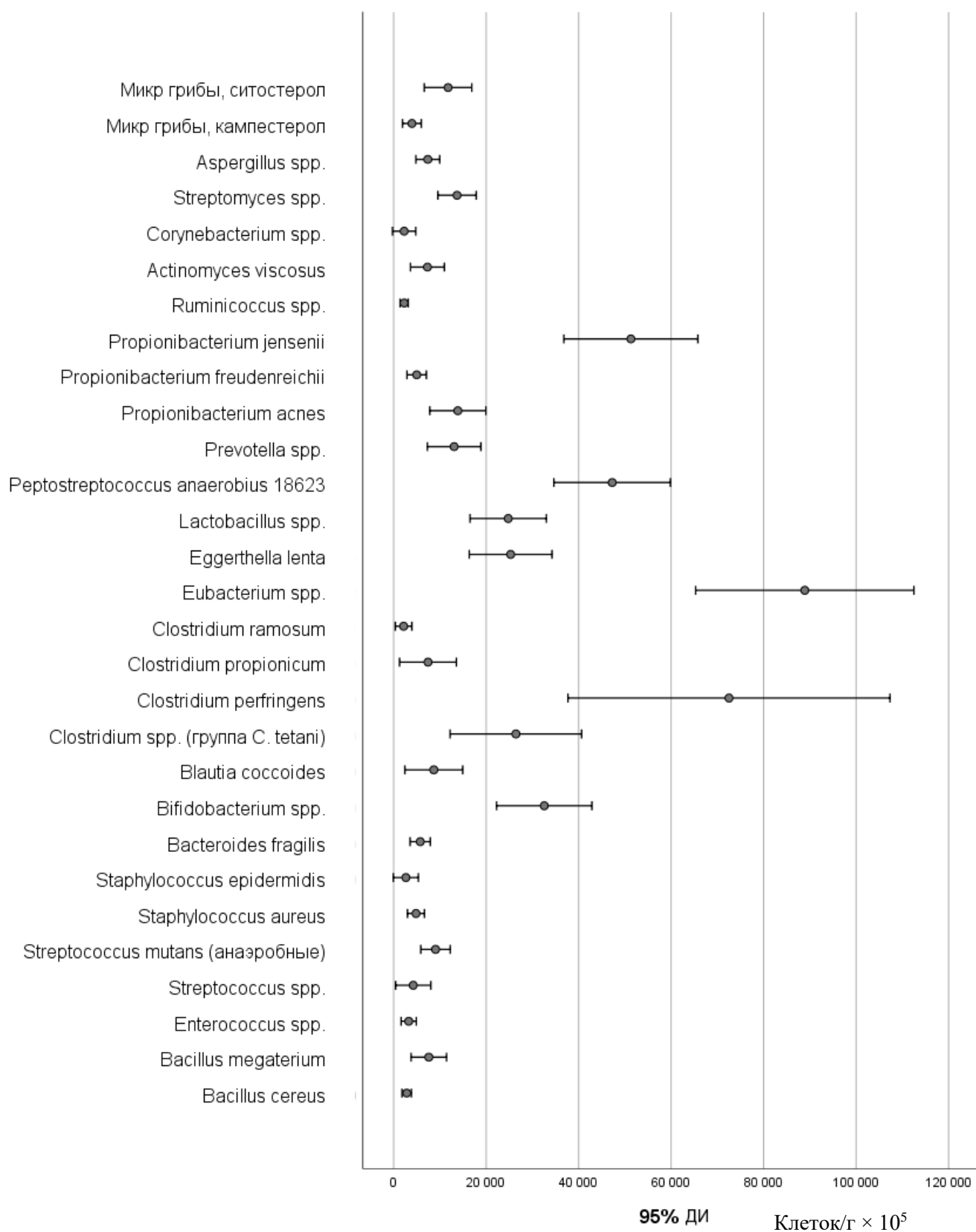


Рисунок 15 – Профиль микробиоты группы НИИМП, среднее количество микроорганизмов и 95% доверительный интервал, клеток/грамм

В группе НИИМП также проведен корреляционный анализ для выявления существующих ассоциаций микроорганизмов: *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus aureus* (R: 0,39, p<0,03), *Clostridium spp.* (группа *C. tetani*) (R: 0,68, 0,01), *Clostridium propionicum* (R: 0,35, p<0,05). *Bacteroides fragilis* и *Bacillus cereus* (R: 0,51, p<0,01), *Staphylococcus epidermidis* (R: 0,65, p<0,01), *Bifidobacterium spp* (R: 0,53, p<0,01), *Clostridium perfringens* (R: 0,39, p<0,03), *Clostridium propionicum* (R: 0,58, p<0,01), *Clostridium ramosum* (R: 0,41, p<0,02), *Eubacterium spp.* (R: 0,65, p<0,01). Для *Eubacterium spp.* установлены корреляционные связи с *Bacillus cereus* (R: 0,52, p<0,01), *Staphylococcus aureus* (R: 0,46, p<0,01), *Staphylococcus epidermidis* (R: 0,71, p<0,01), *Bacteroides fragilis* (R: 0,65, p<0,01), *Bifidobacterium spp.* (R: 0,58, p<0,01), *Blautia coccooides* (R: 0,47, p<0,01), *Clostridium spp.* (группа *C. tetani*) (R: 0,37, p<0,03), *Clostridium perfringens* (R: 0,63, p<0,01), *Clostridium propionicum* (R: 0,42, p<0,02), *Eggerthella lenta* (R: 0,43, p<0,01), *Fusobacterium spp./Haemophilus spp.* (R: 0,35, p<0,04). Таким образом, продемонстрированы отличия в микробных ассоциациях у больных и здоровых добровольцев еще до начала антимикробной терапии. Исследование непосредственных характеристик межмикробных взаимодействий выходит за рамки данного исследования. Между тем, существование микробных ассоциаций является актуальным предметом современных исследований, а изменения в ассоциациях могут свидетельствовать о глубоких перестройках в КМ при различных заболеваниях и состояниях [166; 167].

### **3.7. Характеристика дисбиоза кишечника на примере пациенток с неосложненной инфекцией мочевыводящих путей до антимикробной терапии**

Сравнительный анализ КМ по образцам фекалий в группе НИИМП до начала антимикробной терапии (n=33) и у здоровых добровольцев (n=16) с оценкой статистической значимости различий проводился с применением U критерия Манна-Уитни. Было выявлено достоверное различие между группами

по количеству следующих микроорганизмов: *Bacillus cereus*, *Cl. hystolyticum/Str. Pneumonia*, *Clostridium propionicum*, *Clostridium propionicum*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium jensenii*, *Alcaligenes spp./Klebsiella spp.*, *Herpes spp.* а также по сумме маркеров микроорганизмов и сумме маркеров вирусов (во всех случаях  $p < 0,05$ ). Достоверных различий в среднем содержании маркеров *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* выявлено не было (все  $p > 0,05$ ) (Таблица 28).

Таблица 28 – Сравнительный анализ различий КМ пациенток с НИНМП до антимикробной терапии (n=33) и здоровых добровольцев (n=16)

Маркер	Me (IQR)		P
	Пациенты с НИНМП	Здоровые добровольцы	
<b>Кокки, бациллы</b>			
<i>Bacillus cereus</i>	1974 (1279; 3166)	3659 (2458; 8322)	<b>0,011</b>
<i>Bacillus megaterium</i>	2747 (539; 10727)	2734 (0; 6532)	0,325
<i>Enterococcus spp.</i>	940 (247; 5134)	787 (0; 3459)	0,404
<i>Streptococcus spp.</i>	175 (0; 1683)	104 (0; 2542)	0,841
<i>Streptococcus mutans</i> (анаэробные)	5521 (3691; 12225)	10752 (5133; 22680)	0,086
<i>Staphylococcus aureus</i>	3237 (1961; 5082)	3712 (2576; 6322)	0,369
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	801 (383; 1760)	1332 (608; 2385)	0,199
<b>Анаэробы</b>			
<i>Bacteroides fragilis</i>	2868 (2179; 6461)	6913 (3143; 16177)	0,068
<i>Bifidobacterium spp.</i>	27302 (13222; 38560)	42502 (11301; 56070)	0,369
<i>Blautia coccooides</i>	0 (0; 7604)	136 (0; 12430)	0,841
<i>Clostridium spp.</i> (группа <i>C. tetani</i> )	10222 (5395; 20641)	14380 (5454; 33480)	0,533
<i>Clostridium difficile</i>	0 (0; 1329)	0 (0; 440)	0,466
<i>Cl. hystolyticum/Str. Pneumonia</i>	0 (0; 55)	264 (0; 535)	<b>0,014</b>
<i>Clostridium perfringens</i>	37013 (17405; 82767)	48429 (28670; 74234)	0,605
<i>Clostridium propionicum</i>	2561 (506; 4873)	7585 (2508; 41369)	<b>0,007</b>
<i>Clostridium ramosum</i>	0 (0; 2323)	0 (0; 7697)	0,650
<i>Eubacterium spp.</i>	71791 (42423; 119775)	195649 (72058; 268479)	<b>0,005</b>
<i>Eggerthella lenta</i>	16776 (7120; 36410)	26031 (15009; 64001)	0,053
<i>Fusobacterium spp./Haemophilus spp.</i>	526 (172; 967)	1081 (431; 1696)	0,056
<i>Lactobacillus spp.</i>	17089 (8639; 34837)	26436 (15314; 37114)	0,223
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 18623	43061 (22872; 65306)	20712 (5897; 45256)	0,310

Продолжение таблицы 28

Микроорганизмы	Me (IQR)		p
	Пациенты с НИНМП	Здоровые добровольцы	
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,874
<i>Prevotella</i> spp.	7113 (4002; 17376)	15043 (7096; 27756)	0,199
<i>Propionibacterium</i> spp.	4781 (3212; 8671)	8813 (4268; 13640)	0,090
<i>Propionibacterium acnes</i>	8433 (4893; 15238)	14102 (2136; 36085)	0,808
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	3104 (1344; 5928)	6312 (2542; 10375)	0,090
<i>Propionibacterium jensenii</i>	47110 (20644; 76483)	81774 (36948; 155689)	<b>0,045</b>
<i>Ruminicoccus</i> spp.	1324 (175; 3537)	3045 (454; 3791)	0,347
<i>Veillonella</i> spp.	201 (85; 439)	287 (130; 442)	0,428
<b>Актинобактерии</b>			
<i>Actinomyces</i> spp.	0 (0; 7)	0 (0; 0)	0,062
<i>Actinomyces viscosus</i>	4914 (2220; 8657)	5918 (2606; 10540)	0,325
<i>Corynebacterium</i> spp.	0 (0; 1097)	0 (0; 67)	0,158
<i>Nocardia</i> spp.	1283 (253; 2809)	341 (0; 2168)	0,128
<i>Nocardia asteroides</i>	717 (300; 1095)	681 (460; 1590)	0,520
<i>Pseudonocardia</i> spp.	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,453
<i>Rhodococcus</i> spp.	0 (0; 632)	0 (0; 0)	0,128
<i>Streptomyces</i> spp.	597 (311; 973)	934 (553; 1224)	0,635
<i>Streptomyces farmamarensis</i>	10191 (4313; 17955)	14092 (5253; 24947)	0,874
<b>Энтеробактерии</b>			
<i>Enterobacteriaceae</i> spp. ( <i>E. coli</i> и др.)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,874
<i>Helicobacter pylori</i>	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,874
<i>Campylobacter mucosalis</i>	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,728
<b>Грам-отрицательные палочки</b>			
<i>Alcaligenes</i> spp./ <i>Klebsiella</i> spp.	101 (0; 325)	512 (108; 726)	<b>0,043</b>
<i>Kingella</i> spp.	307 (0; 493)	390 (0; 715)	0,428
<i>Flavobacterium</i> spp.	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,404
<i>Moraxella</i> spp./ <i>Acinetobacter</i> spp.	98 (0; 246)	300 (50; 421)	0,068
<i>Porphyromonas</i> spp.	115 (68; 244)	255 (116; 287)	0,103
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0; 61)	21 (0; 82)	0,605
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,874
<b>Грибы, дрожжи</b>			
<i>Aspergillus</i> spp.	3867 (2029; 11899)	3938 (1391; 7852)	0,728
<i>Candida</i> spp.	0 (0; 1154)	86 (0; 338)	0,650
Микр грибы, кампестерол	1405 (694; 4038)	3678 (2075; 10152)	0,071
Микр грибы, ситостерол	4818 (2008; 13931)	13535 (6539; 36540)	0,062
<b>Сумма микроорганизмов</b>	484019 (273609; 656760)	732786 (476013; 1009381)	<b>0,020</b>



Продолжение таблицы 28

Микроорганизмы	Me (IQR)		P
	Пациенты с НИНМП	Здоровые добровольцы	
<b>Маркеры вирусов</b>			
<i>Herpes spp.</i>	164 (43; 525)	950 (508; 1815)	<b>0,002</b>
<i>Cytomegalovirus</i>	170 (47; 680)	256 (87; 523)	0,404
<i>Epstein-Barr virus</i>	38 (14; 147)	47 (4; 213)	0,958
<b>Сумма маркеров вирусов</b>	442 (200; 1672)	1633 (662; 2609)	<b>0,048</b>
<b>Плазмалоген (по 16a)</b>	14,51 (8,61; 26,12)	29 (12; 35)	0,056
<b>Эндотоксин (сумма)</b>	16,54 (8,2; 33,64)	27 (14; 57)	0,140

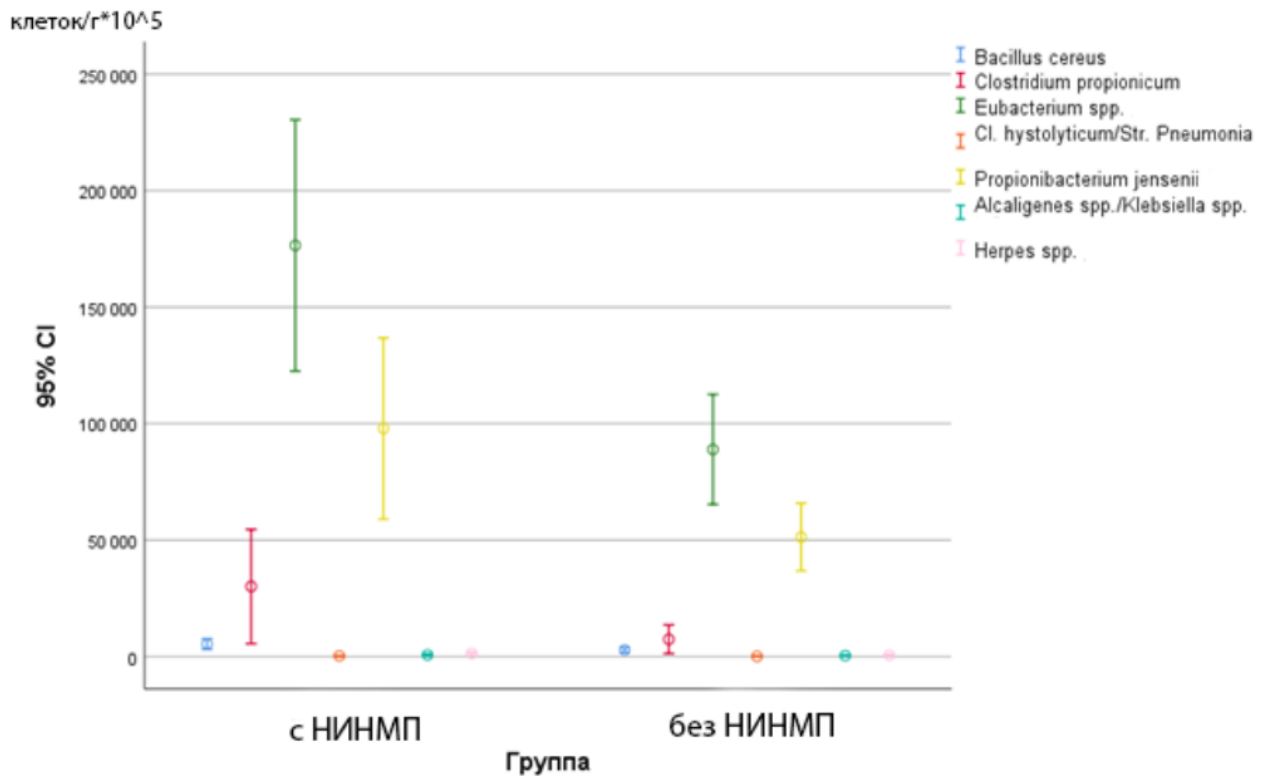


Рисунок 16 – Различия в содержании микробных маркеров в фекалиях пациенток с НИНМП до антимикробной терапии и здоровых участников

Преимущественные различия приходятся на следующие микроорганизмы: *Clostridium propionicum*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium jensenii*, которые в группе пациентов с ИМП имеют меньшее количественное выражение, чем в группе здоровых добровольцев (Рисунок 16). Данные микроорганизмы являются преимущественно комменсалами и продуцируют КЦЖК, включая пропионат и

бутират, которые оказывают противовоспалительное действие в кишечнике за счет стимулирования барьерной функции кишечника и иммуномодуляции.

Для вычисления порогового значения применен ROC-анализ (Рисунок 17).

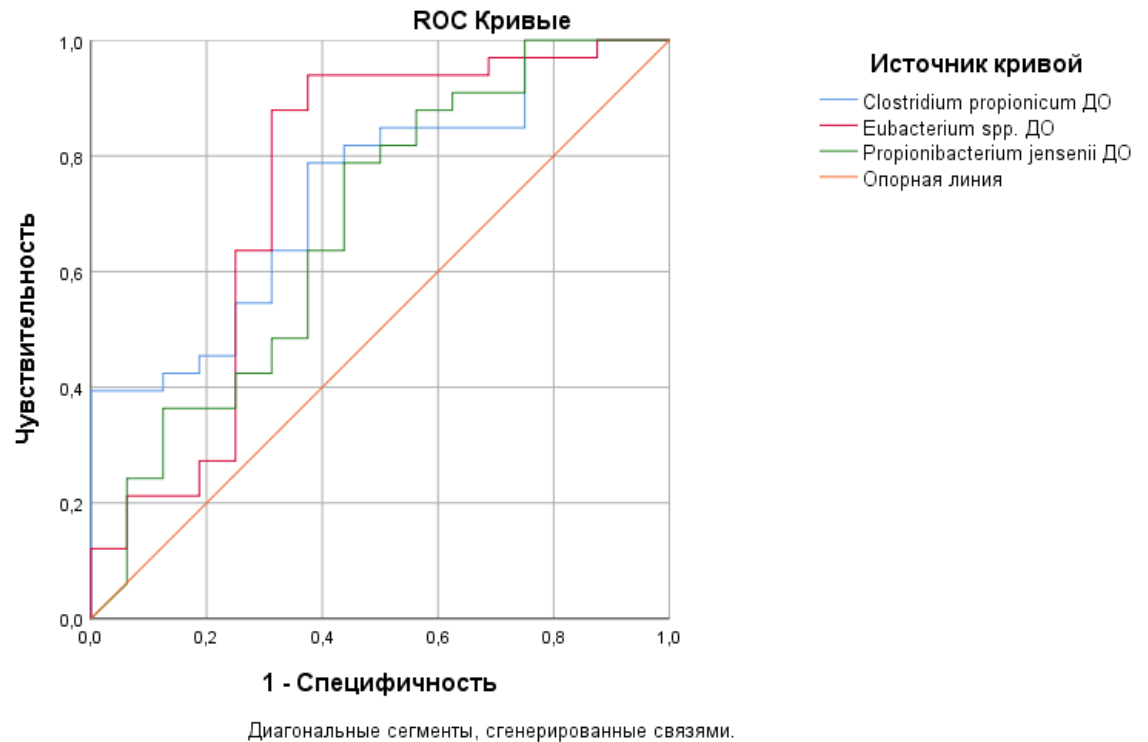


Рисунок 17 – ROC кривая зависимости наличия НИМПИ от количества биомаркеров (n=49)

Определение наиболее эффективного для регрессионного анализа биомаркера проводилось с помощью оценки площади под ROC-кривой. В качестве маркера для дальнейшего анализа выбрано количество *Eubacterium spp.* (Таблица 29).

Таблица 29 – Площадь под ROC-кривой для значимых биомаркеров НИМПИ

Маркер	AUC	Стандартная ошибка	p	95% Доверительный интервал
<i>C. propionicum</i>	0,737	0,073	0,008	0,594 - 0,880
<i>Eubacterium spp.</i>	0,746	0,087	0,006	0,575 - 0,917
<i>P. jensenii</i>	0,678	0,087	0,045	0,508 - 0,848

Выбор порогового значения проводился исходя из оптимального соотношения чувствительности и специфичности (Таблица 30).

Таблица 30 – Результаты регрессионного ROC-анализа, выбор порогового значения для биомаркеров НИНМП

Координаты кривой			
Маркер	Пороговое значение, $10^5$ клеток/г	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
<i>Eubacterium spp.</i>	99763	63,6	75,0
	102997	63,6	68,8
	104425	66,7	68,8
	107402	69,7	68,8
	115017	72,7	68,8
	122671	75,8	68,8
	129454	78,8	68,8
	141633	81,8	68,8
	150152	84,8	68,8
	<b>151562</b>	<b>87,9</b>	<b>68,8</b>
	168070	87,9	62,5
	183453	90,9	62,5
	184739	93,9	62,5
	186592	93,9	56,3
	195649	93,9	50,0
	210343	93,9	43,8
	225518	93,9	37,5
247173	93,9	31,3	

В качестве порогового выбрано значение *Eubacterium spp.*  $151562 \times 10^5$  клеток/грамм (чувствительность 87,9%, специфичность 68,8%). Данное значение совпадает с пороговым значением *Eubacterium spp.* в отношении риска развития симптомов дисбиоза кишечника. Для выявления значимости различия в частотах встречаемости снижения *Eubacterium spp.* и расчета отношения шансов построены таблицы сопряженности (критерий Хи-квадрат) (Таблицы 31, 32)

Таблица 31 – Значимость различий частот встречаемости снижения *Eubacterium spp.*  $< 151562 \times 10^5$  клеток/грамм у всех участников исследования (n=49)

		НИНМП		Всего
		есть	нет	
Фактор риска	<i>Eubacterium</i> ниже порогового значения	29	5	34
	<i>Eubacterium</i> выше порогового значения	4	11	15
Всего		33	16	49
p		<0,001		

Таблица 32 – Оценка шанса заболевания НИНМП при снижении *Eubacterium spp.*  $< 151562 \times 10^5$  клеток/грамм

	Значение	95% доверительный интервал	
		Нижняя	Верхняя
Отношение шансов для фактора риска ( <i>Eubacterium</i> ниже порогового значения / <i>Eubacterium</i> выше порогового значения)	15,95	3,60	70,54
Количество наблюдений	49		
p	<0,001		

Вероятность развития НИНМП в группе риска (у пациентов со снижением *Eubacterium spp.*  $< 151562 \times 10^5$  клеток/грамм составляет 85,3%. Шанс возникновения НИНМП, рассчитанный как отношение вероятностей развития/отсутствия НИНМП в группе риска, в таком случае равен 5,8 (т.е. на 1 случай снижения *Eubacterium spp.* менее  $151562 \times 10^5$  клеток/грамм без возникновения НИНМП приходится 5.8 случаев НИНМП). Шанс возникновения НИНМП при отсутствии изучаемого фактора риска, т.е. при *Eubacterium* выше порогового значения, равен 0,364.

Таким образом установлено, что количество *Eubacterium spp.* менее  $151562 \times 10^5$  клеток/грамм является фактором риска развития НИНМП ( $p < 0,01$ ; ОШ: 15,95, ДИ 3,60-70,54).

Один из ключевых компонентов дисбиоза кишечника – снижение представленности полезных комменсальных микроорганизмов в КМ, которые способствуют устойчивости кишечника к колонизации различными патогенами, конкурируя за питательные вещества и участки для адгезии, изменяют pH среды и образуют антимикробные метаболиты. Важность комменсалов подтверждается недавними исследованиями, показывающими, что вирулентность патогенных штаммов не определяется конкретной генетической структурой, а значение имеет экспрессия таких генов вирулентности, которая в свою очередь может зависеть от различных факторов, в том числе от представленности комменсальной микробиоты [95; 104; 168].

Относительная численность (Relative species abundance, %) видов рассчитывается путем деления количества видов из одной группы на общее количество видов из всех групп. Данный показатель отражает равномерность распределения особей среди видов и показывает, распространены или редки виды по сравнению с другими в данном месте или сообществе. Ранее сообщалось о снижении данного показателя в сообществе некоторых таксонов в кишечнике у пациентов с рецидивирующей ИМП (> 3 эпизодов за прошедший год), в том числе *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, *Blautia* и *Eubacterium hallii*, продуцирующих КЦЖК [121]. В другом исследовании Matthew Magruder и соавт. было продемонстрировано, что высокая относительная численность двух бактериальных таксонов – *Faecalibacterium* и *Romboutsia* – может быть связана со снижением риска бактериурии и ИМП у реципиентов почечного трансплантата [103].

Кишечный дисбиоз может играть ключевую иммуномодулирующую роль, потенциально вызывая дифференцированный иммунный ответ на проникновение бактерий в мочевого пузырь [28]. Результаты проведенного нами исследования подтверждают и дополняют количественными характеристиками мнение о том,

что большее количество кишечных комменсальных микроорганизмов связано с более низким риском развития ИМП. Выраженность воспалительных изменений при ИМП может быть связана с дефицитом микроорганизмов, синтезирующих КЦЖК или другие метаболиты.

Как уже было сказано, *Eubacterium spp.*, *Clostridium propionicum* и *Propionibacterium jensenii* ассоциируются с продукцией КЦЖК – бутирата и пропионата. Бутират представляет собой основной источник энергии колоноцитов, способствуя их пролиферации, созреванию и функционированию. Снижение продукции КЦЖК в кишечнике может привести к нарушению секреции муцинов эпителиальными клетками кишечника, что обеспечивает улучшенный доступ патогенов к слизистой оболочке кишечника и, потенциально, развитие воспалительного процесса. Сообщается, что КЦЖК способствуют продукции противовоспалительного ИЛ-10 [169]. По другим данным литературы, для *Eubacterium spp.* продемонстрирована отрицательная корреляция с маркерами воспаления, такими как ИЛ-2 и С-реактивный белок [170]. Бутират оказывает противовоспалительное действие, подавляя рекрутирование и провоспалительную активность нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток и эффекторных Т-клеток, а также увеличивая количество и активность регуляторных Т-клеток, регулируя таким образом активность иммунного ответа [171]. Для пропионата описана связь с продукцией ИЛ-10 регуляторными Т клетками и стимуляцией макрофагов, снижением активации ядерного фактора каппа-В (NF-κB) и секреции фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), участие в ингибировании провоспалительных цитокинов [172]. Участие в регуляции избыточного воспаления за счет ингибирования пути NF-κB является важным механизмом подавления провоспалительных цитокинов, таких как ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-12, IFNγ, и усиления противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10, TGF-β в различных клетках, включая иммунные клетки, такие как макрофаги [170]. Shiying Zhang и соавт. установили, что КЦЖК значительно ( $p < 0,05$ ) ингибируют рост и подавляют экспрессию генов вирулентности (например, *fliC*, *fimH*, *htrA*, *chuA*, *pks*), ингибируют подвижность *E. coli* (до 95%), агглютинацию,

опосредованную фимбриями 1 типа (до 50%). Кроме того, КЦЖК ингибируют активацию NF-κB и продукцию ИЛ-8 эпителиальными клетками (Рисунок 18) [168].

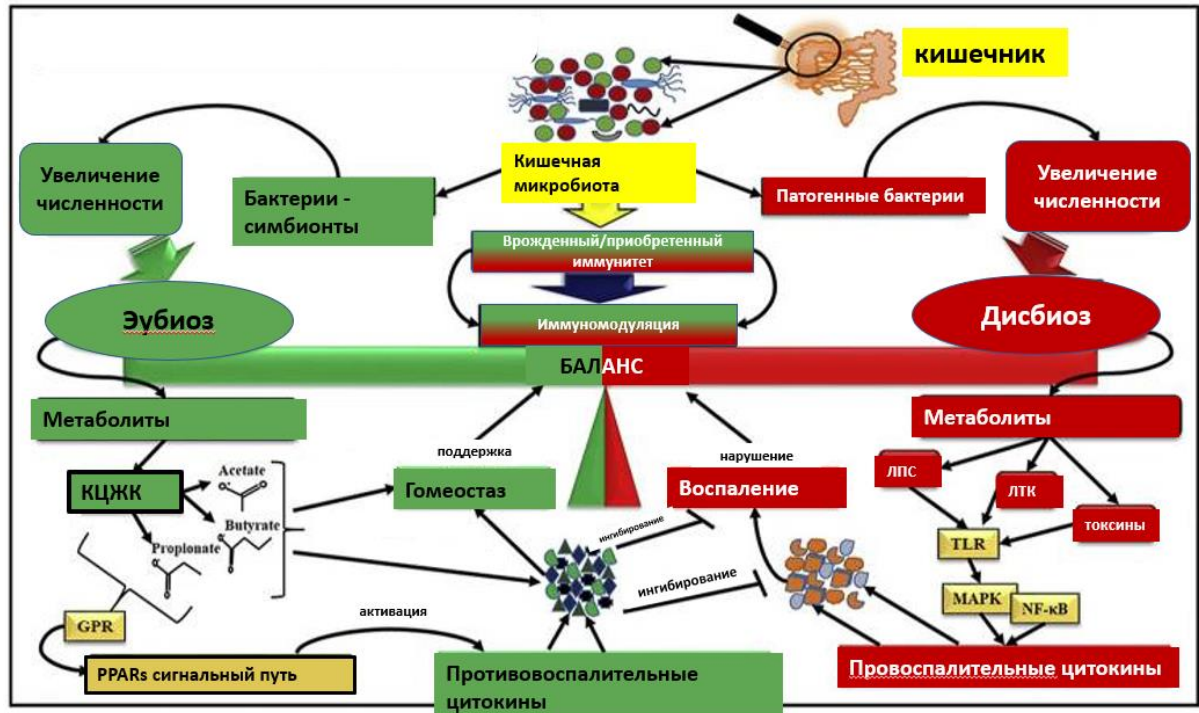


Рисунок 18 – Схема иммуномодуляции посредством КМ (Адаптировано из Akhtar M и др., 2021, Animal Nutrition, Т. 8. – С. 350-360.) [150]

### 3.8. Оценка влияния предшествующей антимикробной терапии на кишечную микробиоту

По маркерам *Blautia coccoides*, *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*), *Moraxella spp./Acinetobacter spp.* и *Herpes spp.* установлены значимые отличия в составе КМ образцов пациентов с НИНМП (n=33) в зависимости от использования антибиотиков в предшествующие заболеванию 3 месяца (Рисунки 19-20, Таблица 33). Пациенты, принимавшие антибиотики (по любой причине) в течение 3 месяцев до включения в исследование, имеют большее среднее количество маркеров указанных условно-патогенных микроорганизмов в КМ (p<0,05).

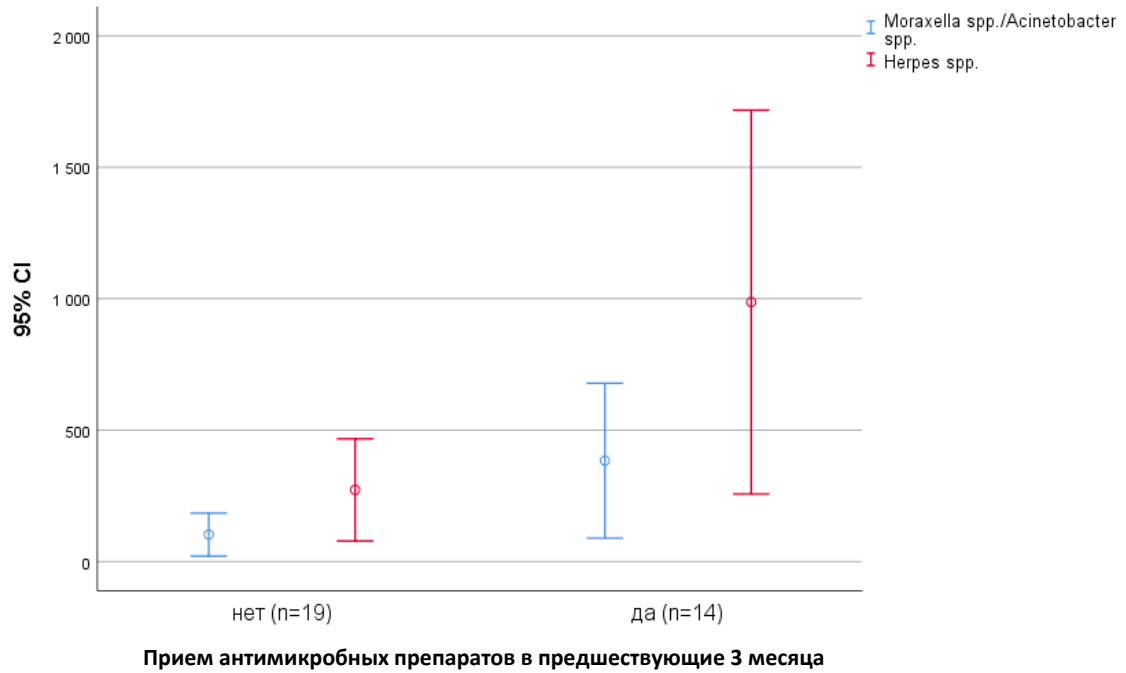


Рисунок 19 – Сравнительный анализ содержания маркеров *Moraxella spp./Acinetobacter spp.* и *Herpes spp.* в зависимости от употребления антибиотиков в предшествующие 3 месяца до текущего эпизода НИИМП

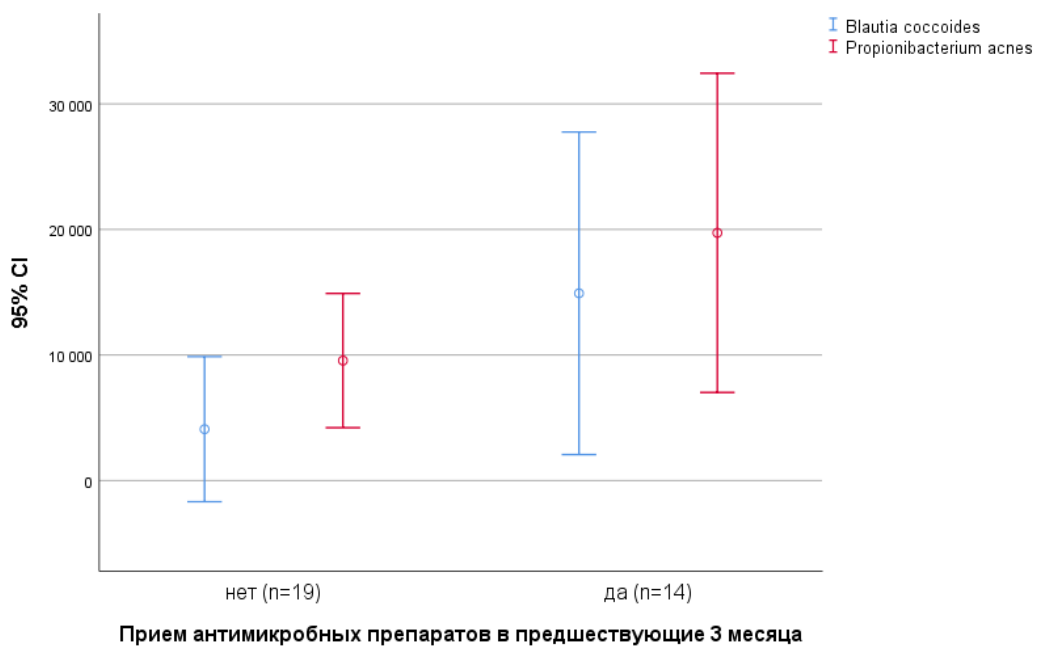


Рисунок 20 – Сравнительный анализ содержания маркеров *Blautia coccoides*, *Propionibacterium acnes* в зависимости от употребления антибиотиков в предшествующие 3 месяца до текущего эпизода НИИМП



Таблица 33 – Сравнение количества микроорганизмов в КМ в зависимости от предшествующего применения антимикробных препаратов, Me (IQR)

Маркер	Прием антимикробных препаратов предшествующие 3 месяца		p
	Да	Нет	
<b>Кокки, бациллы</b>			
<i>Bacillus cereus</i>	1972 (1298; 2913)	2106 (1157; 3211)	0,927
<i>Bacillus megaterium</i>	1309 (0; 2913)	6566 (1536; 11281)	0,137
<i>Enterococcus spp.</i>	1487 (215; 3737)	753 (247; 6972)	0,942
<i>Streptococcus spp.</i>	131 (0; 2566)	187 (0; 1683)	0,865
<i>Streptococcus mutans (анаэробные)</i>	6507 (4496; 12669)	5521 (3346; 12225)	0,702
<i>Staphylococcus aureus</i>	3264 (2625; 5344)	2126 (1500; 4751)	0,071
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	792 (383; 1860)	801 (370; 1760)	0,927
<b>Анаэробы</b>			
<i>Bacteroides fragilis</i>	2691 (2179; 11231)	3418 (1675; 6374)	0,702
<i>Bifidobacterium spp.</i>	31100 (16394; 40822)	24070 (10390; 38560)	0,771
<i>Blautia coccoides</i>	7442 (71; 20833)	0 (0; 144)	0,003
<i>Clostridium spp. (зпунна C. tetani)</i>	12083 (9683; 26721)	6739 (4623; 20641)	0,434
<i>Clostridium difficile</i>	141 (0; 1555)	0 (0; 569)	0,283
<i>Cl. histolyticum/Str. Pneumonia</i>	0 (0; 19)	0 (0; 113)	0,946
<i>Clostridium perfringens</i>	36073 (18099; 82767)	37013 (17166; 86034)	0,757
<i>Clostridium propionicum</i>	1554 (127; 4948)	3263 (721; 4873)	0,523
<i>Clostridium ramosum</i>	0 (0; 4080)	0 (0; 1900)	0,719
<i>Eubacterium spp.</i>	89534 (42423; 149924)	66037 (26356; 110258)	0,353
<i>Eggerthella lenta</i>	20678 (4266; 36410)	15521 (9012; 38646)	0,956
<i>Fusobacterium spp./Haemophilus spp.</i>	425 (296; 807)	546 (0; 1157)	0,956
<i>Lactobacillus spp.</i>	16670 (8732; 39080)	17089 (8081; 29546)	0,702
<i>Peptostreptococcus anaerobius 18623</i>	27110 (13698; 65306)	47089 (27452; 66042)	0,172
<i>Peptostreptococcus anaerobius 17642</i>	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,425
<i>Prevotella spp.</i>	6610 (4844; 20582)	7775 (3036; 16564)	0,636
<i>Propionibacterium spp.</i>	5383 (3307; 10635)	4781 (1176; 7432)	0,477

Продолжение таблицы 33

Макрер	Прием антимикробных препаратов предшествующие 3 месяца		p
	да	нет	
<i>Propionibacterium acnes</i>	9122 (8300; 19853)	6510 (0; 14732)	0,039
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	3744 (1067; 6286)	2909 (1344; 5928)	0,689
<i>Propionibacterium jensenii</i>	35374 (9534; 78538)	55484 (22729; 76483)	0,412
<i>Ruminococcus spp.</i>	1409 (829; 4484)	1138 (0; 3537)	0,475
<i>Veillonella spp.</i>	166 (112; 619)	201 (58; 239)	0,455
<i>Actinomyces spp.</i>	0 (0; 6)	0 (0; 12)	0,931
<b>Актинобактерии</b>			
<i>Actinomyces viscosus</i>	5126 (2117; 6188)	2795 (2220; 8758)	0,985
<i>Corynebacterium spp.</i>	0 (0; 1052)	171 (0; 2404)	0,710
<i>Nocardia spp.</i>	1914 (324; 2874)	1264 (210; 2291)	0,523
<i>Nocardia asteroides</i>	809 (655; 1416)	364 (119; 1031)	0,222
<i>Pseudonocardia spp.</i>	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,788
<i>Rhodococcus spp.</i>	0 (0; 888)	0 (0; 417)	0,524
<i>Streptomyces spp.</i>	507 (365; 895)	670 (293; 1206)	0,985
<i>Streptomyces farmamarensis</i>	10790 (3114; 24183)	10149 (5598; 17955)	0,270
<b>Энтеробактерии</b>			
<i>Enterobacteriaceae spp. (E. coli u др.)</i>	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,425
<i>Helicobacter pylori</i>	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,270
<b>Грам-отрицательные палочки</b>			
<i>Alcaligenes spp./Klebsiella spp.</i>	278 (0; 468)	0 (0; 0)	0,055
<i>Kingella spp.</i>	333 (0; 438)	0 (0; 229)	0,809
<i>Flavobacterium spp.</i>	0 (0; 0)	225 (0; 623)	0,977
<i>Moraxella spp./Acinetobacter spp.</i>	220 (45; 556)	0 (0; 0)	0,031
<i>Porphyromonas spp.</i>	110 (75; 296)	55 (0; 130)	0,597
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19 (0; 65)	125 (20; 244)	0,720
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0; 0)	0 (0; 40)	0,270

Продолжение таблицы 33

Маркер	Прием антимикробных препаратов предшествующие 3 месяца		р
	да	нет	
<b>Грибы, дрожжи</b>			
<i>Aspergillus spp.</i>	4689 (1980; 14959)	3125 (2029; 9004)	0,813
<i>Candida spp.</i>	0 (0; 211)	245 (0; 1255)	0,112
Микр грибы, кампестерол	1693 (694; 4013)	1262 (457; 5170)	0,841
Микр грибы, ситостерол	7529 (3551; 11442)	3054 (1595; 26856)	0,524
<b>Сумма микроорганизмов</b>	447726 (227849; 678620)	496554 (273609; 648659)	0,785
<b>Маркеры вирусов</b>			
<i>Herpes spp.</i>	324 (97; 2019)	78 (30; 493)	0,043
<i>Cytomegalovirus</i>	278 (91; 894)	85 (32; 335)	0,196
<i>Epstein-Barr virus</i>	42 (6; 182)	38 (14; 147)	0,870
<b>Сумма маркеров вирусов</b>	995 (417; 2556)	252 (118; 822)	0,012
<b>Плазмалоген (по Iba)</b>	17,6 (8,8; 25,3)	13,2 (6,5; 28,6)	0,702
<b>Энтоксин (сумма)</b>	13,2 (9,8; 42,4)	18,2 (6,9; 33,6)	0,597

По данным литературы, виды *Moraxella* ассоциированы с заболеваниями дыхательной системы (острые инфекции дыхательных путей, бронхолит, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), глазными инфекциями, острым средним отитом [173–175]. *Moraxella spp.* также являются предполагаемым резервуаром генетических детерминант устойчивости к некоторым антибиотикам, например, полимиксину [176]. David Armstrong и соавт. недавно сообщили о реактивации вируса *Herpes zoster* под влиянием антимикробной терапии, пока с неизвестным биологическим механизмом. Предполагается участие микробиоты в регуляции вирусспецифических CD4 и CD8 Т-клеток [177].

*Blautia coccoides* индуцирует продукцию ФНО-альфа и цитокинов, особенно ИЛ-8, в большей степени, чем эндотоксин грамотрицательных бактерий, тем самым способствуя развитию избыточной воспалительной реакции [178].

Само по себе влияние антимикробной терапии, в том числе при ИМП, на состояние КМ является известным фактом [115; 119]. Опубликованы данные о снижении кишечного микробного разнообразия и относительного количества бактерий, продуцирующих бутират, под воздействием антибиотиков широкого

спектра действия [130; 132]. Предшествующий прием антибиотиков также связывают с риском развития ИМП в дальнейшем [130].

Таким образом, по результатам нашего исследования установлено значение снижения *Eubacterium* в качестве фактора риска развития симптомов дисбиоза кишечника и НИНМП. Показано, что пациентки с НИНМП, ещё до начала антимикробной терапии, имеют более выраженные симптомы дисбиоза кишечника, чем здоровые добровольцы. Установлены достоверные различия в составе КМ здоровых добровольцев и пациенток с НИНМП. Продемонстрировано увеличение условно-патогенных микроорганизмов в КМ пациенток с НИНМП, принимавших антимикробные препараты в предшествующие включению в исследование 3 месяца.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

### 4.1. Оценка эффективности коррекции кишечной микробиоты с помощью метапребиотика

В рамках исследования проведена оценка влияния метапребиотика, содержащего олигофруктозу, инулин и кальция лактат на состав КМ пациентов с НИНМП, в дополнение к стандартной антимикробной терапии, утвержденной клиническими рекомендациями МЗ РФ от 2021 года. Метапребиотик пациентки получали по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 14 дней, начиная с первого дня антимикробной терапии. В конце курса проводился анализ КМ с помощью ГХМС. Отбор участников из группы пациентов с НИНМП в группу приема метапребиотика происходил случайным образом. Оценка эффективности коррекции КМ проводилась путём установления статистической значимости изменения количества *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium propionicum*, *Eubacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Propionibacterium jensenii*. Статистический анализ влияния метапребиотика на состав КМ при НИНМП проведен с помощью теста Уилкоксона (Таблица 34).

Таблица 34 – Результаты сравнительного анализа состояния КМ до и после лечения при включении в комплексную терапию метапребиотика,  $\times 10^5$  клеток/грамм (n=18)

Маркер	До лечения Me (IQR)	После лечения Me (IQR)	p
<i>Bifidobacterium spp.</i>	18585 (9534; 35553)	22609 (10242; 33769)	0,445
<i>C. propionicum</i>	826 (0; 4463)	1516 (144; 5866)	0,234
<i>Eubacterium spp.</i>	74975 (29706; 104546)	78676 (33608; 145037)	0,047
<i>Lactobacillus spp.</i>	17692 (8639; 34837)	22750 (14551; 46621)	0,132
<i>P. jensenii</i>	49571 (22729; 67763)	46348 (10275; 67479)	0,687

Установлено статистически значимое увеличение численности *Eubacterium spp.* ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 21).

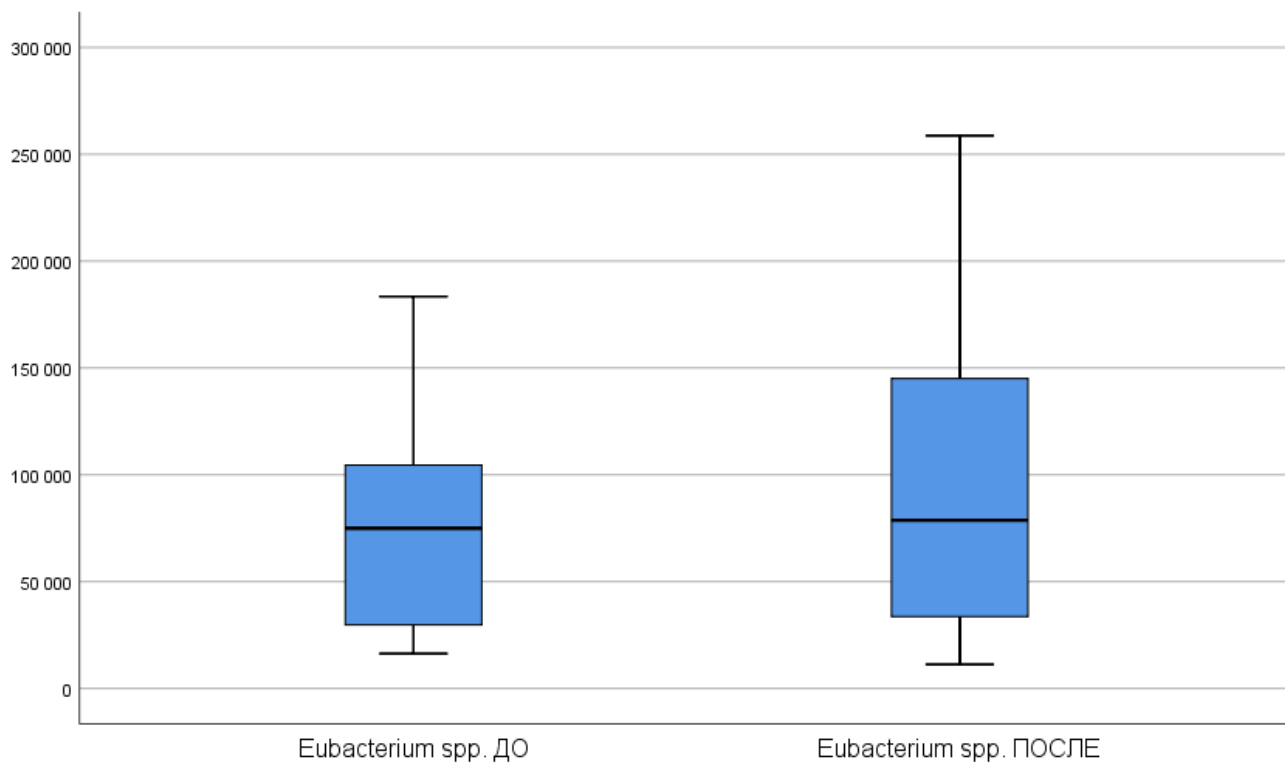


Рисунок 21 – Динамика количества *Eubacterium spp.* до начала и после лечения в группе метапребиотика (n=18)

Увеличение количества *Eubacterium spp.* при дополнении стандартной антимикробной терапии метапребиотиком наблюдалось у 78% (14 из 18) пациентов (Таблица 35).

Таблица 35 – Исходы терапии с метапребиотиком по количеству *Eubacterium spp.*

Исход		Кол-во случаев
<i>Eubacterium spp.</i>	Снижение	4
	Повышение	14
	Всего	18

Исследование влияния стандартной антимикробной терапии на микробиоту пациентов с ИМП так же проводилось с помощью теста Уилкоксона (Таблица 36). Для этого проведен анализ ГХМС пациенток с НИИМП до начала терапии и в конце курса антимикробной терапии (группа без добавления метапребиотика). При этом установлено незначительное изменение количества (преимущественно снижение) комменсалов *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium propionicum*, *Eubacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Propionibacterium jensenii* ( $p>0,05$ ).

Таблица 36 – Результаты сравнительного анализа состояния КМ до и после стандартной антимикробной терапии (n=15)

Маркер	До лечения Me (IQR)	После лечения Me (IQR)	Р
<i>Bifidobacterium spp.</i>	34541 (20675; 82202)	19488 (9119; 66921)	0,820
<i>Clostridium propionicum</i>	3912 (1245; 5228)	1453 (751; 8701)	0,334
<i>Eubacterium spp.</i>	71791 (42423; 150379)	82352 (37592; 144539)	0,570
<i>Lactobacillus spp.</i>	17059 (6539; 35749)	9090 (4877; 20776)	0,232
<i>Propionibacterium jensenii</i>	46437 (5607; 84938)	21752 (2580; 78897)	0,649

Таким образом, было установлено статистически значимое повышение количества *Eubacterium spp.* при дополнении стандартной антимикробной терапии метапребиотиком ( $p<0,05$ ), и незначительное изменение при стандартной тактике лечения ( $p>0,05$ ). Влияние обеих стратегий терапии на *Eubacterium spp.* в виде среднего  $\log_2$ -кратного изменения количества маркеров относительно начала терапии (нулевой точки) отражены на Рисунке 22.

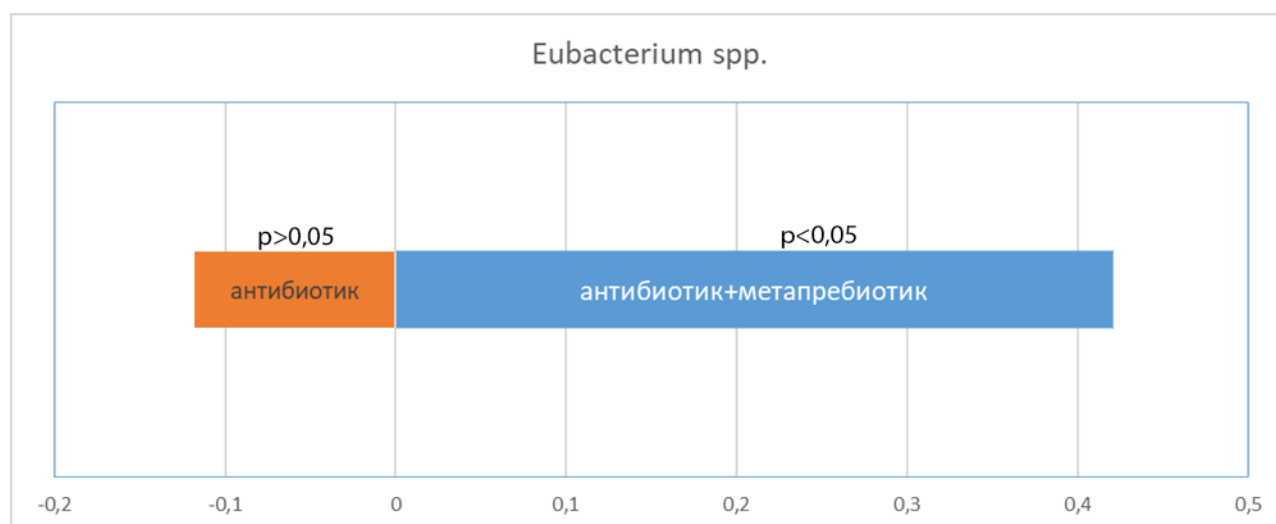


Рисунок 22 – Логарифмический (Log<sub>2</sub>) график кратности и направления изменения среднего количества *Eubacterium spp.* после терапии (0 – начало терапии)

С помощью критерия Манна-Уитни был проведен сравнительный анализ состава КМ до и после лечения между подгруппами стандартной антимикробной терапии (n=15) и в комбинации с метапребиотиком (n=18) (Таблицы 37, 38). Установлено, что до начала терапии количество *Bifidobacterium spp.* было достоверно выше в группе стандартной антимикробной терапии (p<0,05). После лечения количество *Lactobacillus spp.* было достоверно выше в группе комбинированной терапии с метапребиотиком (p<0,05). Не было установлено достоверных различий по другим маркерам между подгруппами (p>0,05).

Таблица 37 – Результаты сравнительного анализа состояния КМ до начала лечения между подгруппами

Маркер	Группа без метапребиотика Me (IQR)	Группа с метапребиотиком Me (IQR)	p
<i>Bifidobacterium spp.</i>	34541 (20675; 82202)	18585 (9534; 35553)	<b>0,030</b>
<i>Clostridium propionicum</i>	3912 (1245; 5228)	826 (0; 4463)	0,056
<i>Eubacterium spp.</i>	71791 (42423; 150379)	74975 (29706; 104546)	0,463
<i>Lactobacillus spp.</i>	17059 (6539; 35749)	17692 (8639; 34837)	0,957
<i>Propionibacterium jensenii</i>	46437 (5607; 84938)	49571 (22729; 67763)	0,985



Таблица 38 – Результаты сравнительного анализа состояния КМ после лечения между подгруппами

Маркер	Группа без метапребиотика Me (IQR)	Группа с метапребиотиком Me (IQR)	p
<i>Bifidobacterium spp.</i>	19488 (9119; 66921)	22609 (10242; 33769)	0,789
<i>Clostridium propionicum</i>	1453 (751; 8701)	1516 (144; 5866)	0,604
<i>Eubacterium spp.</i>	82352 (37592; 144539)	78676,5 (33608; 145037)	0,985
<i>Lactobacillus spp.</i>	9090 (4877; 20776)	22750 (14551; 46621)	<b>0,016</b>
<i>Propionibacterium jensenii</i>	21752 (2580; 78897)	46348 (10275; 67479)	0,442

Результаты свидетельствуют об эффективности исследуемого метапребиотика в коррекции нарушений КМ у пациентов с НИНМП.

#### 4.2. Влияние антимикробной терапии в комбинации с метапребиотиком на частоту рецидивов инфекций мочевыводящих путей

Для оценки эффективности различных терапевтических стратегий (только антимикробная терапия и антимикробная терапия с добавлением метапребиотика) было проведено сравнение среднего количества рецидивов цистита на пациента в течение последующего года наблюдения. Для статистического расчета применялся U-критерий Манна-Уитни. Результаты свидетельствуют о достоверном снижении количества рецидивов ИМП в группе антимикробной терапии в комбинации с метапребиотиком в сравнении с пациентами, получавшими только антимикробную терапию: 0,18 эпизода на человека против 0,54 соответственно ( $p < 0,05$ ) (Таблица 39).

Всего зарегистрировано 9 пациенток, у которых после лечения возникли рецидивы НИНМП: 2 пациентки в группе терапии в комбинации с метапребиотиком, 7 пациенток в группе стандартной антимикробной терапии. У 2 пациенток (по одной в каждой группе) отмечалось 2 рецидива за год наблюдения.

Таблица 39 – Результаты сравнительного анализа количества рецидивов на одного человека

	Количество рецидивов на человека		p
	Стандартная антимикробная терапия	Терапия с метапребиотиком	
Рецидивы	0,54	0,18	0,037

Сравнительный анализ с помощью точного критерия Фишера (двустороннего) показал, что рецидивы НИНМП достоверно реже возникали в группе антимикробной терапии в комбинации с метапребиотиком в сравнении с пациентами, получавшими только антимикробную терапию: 2 (11%) против 7 (47%) соответственно ( $p < 0,05$ ) (Таблица 40).

Таблица 40 – Сравнительный анализ частот рецидивов НИНМП в различных группах терапии

Группа терапии	Нет рецидивов	Есть рецидивы	p
Стандартная терапия антимикробным препаратом	8	7	0,047
Терапия в комбинации с метапребиотиком	16	2	

Для проведения сравнительного анализа по клинико-демографическим характеристикам пациентки были сгруппированы в зависимости от наличия рецидивов в течение 12 месяцев после лечения (Таблица 41). Установлено, что у пациенток группы без возникновения рецидивов отмечалось большее количество *Propionibacterium jensenii* после лечения (54947 против 3747 клеток/г $\times 10^5$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 41 – Сравнительный анализ групп с рецидивами НИНМП и без них по клинико-демографическим характеристикам

Показатель	Группа без рецидивов НИНМП (n=24)	Группа с рецидивами НИНМП (n=9)	p
Возраст, годы, Me (IQR)	33,0 (21,0; 54,5)	30,0 (24,0; 54,0)	0,736
Перенесенные ИМП в детском возрасте, n (%)	3,0 (12,5)	2,0 (22,2)	0,488
Эпизоды ИМП у матери, n (%)	2,0 (8,3)	0,0	0,372
Связь развития симптомов с половым контактом, n (%)	6,0 (25,0)	1,0 (11,1)	0,385
Балл по шкале GSRS, Me (IQR)	24,0 (18,0; 30,0)	24,0 (18,0; 30,0)	0,766
Балл по шкале ACSS (контрольный визит), Me (IQR)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,953
Возбудитель <i>E. Coli</i> , n (%)	17,0 (70,8)	8,0 (88,9)	0,350
Возбудитель <i>Klebsiella pneumoniae</i> , n (%)	4,0 (16,7)	1,0 (11,1)	0,692
Количество <i>Eubacterium</i> spp. после лечения > 151562 клеток/г×10 <sup>5</sup> , n (%)	7,0 (29,2)	0,0	0,068
Количество <i>Eubacterium</i> spp. после лечения, клеток/г×10 <sup>5</sup> , Me (IQR)	96567 (35393; 176028)	50813 (39888; 107589)	0,437
Количество <i>Propionibacterium jensenii</i> после лечения, клеток/г×10 <sup>5</sup> , Me (IQR)	54947 (13755; 82032)	3747 (0; 21752)	<b>0,002</b>
Количество <i>Clostridium propionicum</i> после лечения, клеток/г×10 <sup>5</sup> , Me (IQR)	1400 (371; 4748)	3626 (1053; 9010)	0,207

Положительный эффект терапии может быть связан с несколькими факторами: конкуренцией восстановленной собственной комменсальной микробиоты с уропатогенами за питательные вещества и локусы прикрепления к слизистой оболочке, ингибирующим влиянием и подавлением экспрессии генов вирулентности посредством выработки продуктов жизнедеятельности (перекиси водорода, органических кислот со снижением рН среды), образованием антимикробных пептидов — бактериоцинов и рядом иммунологических механизмов, описанных ранее [171; 179–181].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что метапребиотик, содержащий олигофруктозу, инулин и кальция лактат, можно рекомендовать пациенткам с НИНМП для снижения риска рецидива заболевания и нормализации КМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной работе проведено поперечное сравнительное исследование количественных характеристик состава фекальной микробиоты здоровых добровольцев и пациенток с НИНМП (впервые возникшим эпизодом или рецидивом) в качестве модели дисбиоза кишечника, а также продольное исследование эффективности коррекции микробиоты с помощью метапребиотика.

В данное исследование было включено 18 здоровых пациенток со средним возрастом  $40,2 \pm 3,8$  лет, без эпизодов ИМП в анамнезе и не принимавших antimicrobные препараты в предшествующие 3 месяца (группа здоровых добровольцев). В качестве модели дисбиоза кишечника были набраны 33 пациентки с НИНМП, средний возраст которых составил  $39,3 \pm 3,5$  лет (группа НИНМП), ИМТ  $22,6 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup>. Отбор участников проводился на базах: КДЦ РУДН, ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко», в период 01.08.2021 г. - 28.02.2023 г.

Для оценки выраженности желудочно-кишечных симптомов и симптомов ИМП были использованы русифицированные шкалы GSRS и ACSS соответственно. Обе шкалы включают в себя ряд вопросов с оценкой интенсивности в баллах. Анкета ACSS так же содержит модуль по оценке качества жизни. Общая выраженность желудочно-кишечных симптомов – 24 (IQR: 18; 30) баллов; выраженность клинических симптомов ИМП до начала терапии в среднем по группе составила 13,5 (ДИ: 12,29-14,5) балла. Наиболее частыми симптомами дисбиоза кишечника [55; 162] оказались урчание и вздутие живота (54,5%), метеоризм (39,4%), а также чередование запора и диареи (36,4%).

Для изучения состава КМ у всех пациентов были взяты образцы фекалий, собранные до начала antimicrobной терапии. Исследование состава микробиоты проводили методом ГХ-МС по методике МСММ, на аппарате «МАЭСТРО» (ООО «Интерлаб», Россия). Данный способ позволяет идентифицировать одномоментно целый ряд микробных маркеров непосредственно в биологическом материале, отличается высокой точностью количественной оценки и не нуждается в

предварительном подращивании культуры на питательных средах.

В настоящем исследовании было установлено, что доминирующими представителями в структуре фекальной микробиоты у здоровых людей являются *Eubacterium spp.* (23,4%), *Propionibacterium jensenii* (13,0%), *Clostridium perfringens* (10,8%), *Eggerthella lenta* (6,1%), *Bifidobacterium spp.* (6,0%), *Clostridium propionicum* (4,0%), *Lactobacillus spp.* (3,8%), что в целом соответствует текущим представлениям о здоровой микробиоте и понятию микробиотического ядра [43; 61–63; 161].

Нами была установлена достоверная связь исходного состояния КМ и выраженности желудочно-кишечных симптомов, оцененных по шкале GSRS (n=49). Наибольшее значение коэффициента корреляции продемонстрировано для *Eubacterium spp.* (R: -0,472). Также установлена достоверная связь для *Clostridium propionicum* (R: -0,306), *Propionibacterium jensenii* (R: -0,288), *Eggerthella lenta* (R: -0,246), *Actinomyces spp.* (R: 0,343), *Corynebacterium spp.* (R: 0,275). Таким образом, большее количество преимущественно комменсальных микроорганизмов, ассоциированных с продукцией КЦЖК, может оказывать благоприятное влияние на качество жизни, связанное с наличием желудочно-кишечных симптомов. Кроме того, мы установили меньшую выраженность данных симптомов у здоровых добровольцев, нежели чем у пациентов с НИИМП ( $p < 0.05$ ). Настоящие результаты свидетельствуют о связи снижения представленности комменсальных микроорганизмов в КМ с развитием характерных симптомов дисбиоза кишечника и эпизодов ИМП. Данная связь, предположительно, обусловлена рядом механизмов, таких как конкурентные взаимодействия представителей КМ между собой, возможностью подавления экспрессии генов вирулентности условно-патогенных микроорганизмов и вариабельностью иммунологических реакций, зависящих от состояния КМ.

Структура микробиоты пациентов с НИИМП отличалась снижением доли полезных комменсалов и увеличением некоторых условно-патогенных микроорганизмов: *Eubacterium spp.* (17,01%), *Clostridium perfringens* (13,87%), *Propionibacterium jensenii* (9,81%), *Peptostreptococcus anaerobius* 18623 (9,04%),

*Bifidobacterium spp.* (6,23%), *Clostridium spp.* (зрывает *C. tetani*) (5,06%), *Eggerthella lenta* (4,84%), *Lactobacillus spp.* (4,74%). Кроме того, продемонстрировано изменение характера микробных ассоциаций у пациентов с ИМП относительно группы здоровых людей, что может свидетельствовать о тяжелых нарушениях КМ.

Проведенный нами сравнительный анализ количественного состава микроорганизмов в микробиоте образцов фекалий пациентов с ИМП и группы здоровых добровольцев показал, что преимущественные различия приходятся на три следующие категории микроорганизмов: *Clostridium propionicum*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium jensenii* (все  $p < 0,05$ ), которые в группе пациентов с ИМП имеют меньшее количественное выражение, чем в группе здоровых добровольцев. Данные микроорганизмы являются преимущественно комменсалами и ассоциированы с продукцией короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), включая пропионат и бутират, которые оказывают противовоспалительное действие в кишечнике за счет стимулирования барьерной функции кишечника и иммуномодуляции. Один из ключевых компонентов дисбиоза кишечника – снижение представленности полезных комменсальных микроорганизмов в КМ, которые способствуют устойчивости кишечника к колонизации различными патогенами, конкурируя за питательные вещества и участки для адгезии, изменяют pH среды и образуют антимикробные метаболиты. Важным свойством комменсальной микробиоты является способность к подавлению экспрессии генов вирулентности у условно-патогенных микробов [95; 104; 168].

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают мнение о том, что большое значение имеет состояние комменсальной микробиоты, уменьшение которой является одним из ведущих критериев дисбиоза кишечника. Результаты проведенного нами исследования подтверждают и дополняют количественными характеристиками связь кишечных комменсальных микроорганизмов с более низким риском развития ИМП. Выраженность воспалительных изменений при ИМП может быть связана с дефицитом

микроорганизмов, синтезирующих КЦЖК или другие метаболиты [182].

В настоящей научной работе определено, что значение *Eubacterium spp.* менее  $151562 \times 10^5$  кл/г является значимым в отношении развития желудочно-кишечных симптомов, характерных для дисбиоза кишечника (чувствительность 97,0%, специфичность 87,5%) ( $p < 0,01$ ; ОШ: 224,0; ДИ 18,735-2678,201), а также развития НИНМП (чувствительность 87,9%, специфичность 68,8%) ( $p < 0,01$ ; ОШ: 15,95; ДИ 3,60-70,54).

В настоящей работе было установлено достоверное увеличение количества некоторых условно-патогенных микроорганизмов у пациентов с НИНМП, принимавших антимикробные препараты в течение трех месяцев до включения в исследование: *Blautia coccoides*, *Propionibacterium acnes*, *Moraxella spp./Acinetobacter spp.*, *Herpes spp.* (все  $p < 0,05$ ). Увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов в структуре КМ является одним из критериев кишечного дисбиоза.

В рамках данного исследования впервые проведена оценка влияния метапребиотика, содержащего олигофруктозу, инулин и кальция лактат на состав КМ пациентов с НИНМП, в дополнение к стандартной антимикробной терапии ( $n=18$ ), в сравнении с группой пациенток, принимавших только антибиотик ( $n=15$ ). Дополнительно проведена оценка долгосрочных перспектив в отношении возникновения последующих рецидивов заболевания. В составе применяемого метапребиотика содержится узконаправленный пребиотический компонент – природные фруктоолигосахариды (ФОС) и фруктополисахариды (ФПС, инулин) с оптимизированным соотношением коротких (GFn,  $n = 2-8$ ) и длинных (GFn,  $n = 2-60$ ) цепочек, что обеспечивает нормальную микробиоту кишечника веществами, способствующими её размножению и поддержанию её нормального состава. Метабиотический компонент – лактат кальция, является экзометаболитом и стимулятором роста и размножения нормобиоты. Метапребиотик пациентки получали по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 14 дней, начиная с первого дня антимикробной терапии. Статистический анализ влияния метапребиотика на состав микробиоты кишечника у пациентов с НИНМП проведен с помощью теста



Уилкоксона. Мы установили, что увеличение количества *Eubacterium spp.* ( $p < 0,05$ ) за две недели терапии при дополнении стандартной антимикробной терапии метапребиотиком наблюдалось у 78% (14 из 18) пациентов. После лечения количество *Lactobacillus spp.* было достоверно выше в группе комбинированной терапии с метапребиотиком, чем в группе стандартной антимикробной терапии ( $p < 0,05$ ). Сравнение долгосрочных эффектов терапевтических подходов показало достоверно меньшее количество рецидивов в группе с метапребиотиком, 0.18 против 0.54 эпизодов на человека в год ( $p < 0,05$ ), а также снижение частоты рецидивов, 2 (11%) против 7 (47%) в группе терапии без метапребиотика ( $p < 0,05$ ). Положительный эффект терапии может быть связан с несколькими факторами, такими как конкуренция восстановленной собственной комменсальной микробиоты с уропатогенами за питательные вещества и локусы прикрепления к слизистой оболочке, ингибирующим влиянием и подавлением экспрессии генов вирулентности посредством выработки продуктов жизнедеятельности (перекись водорода, органические кислоты и снижение pH среды), образованием антимикробных пептидов — бактериоцинов, и рядом иммунологических механизмов [171; 179–181].

Таким образом, результаты данного исследования демонстрируют перспективность применения ГХМС в диагностике нарушений состава КМ, а также эффективность коррекции данных изменений с использованием метапребиотика, содержащего олигофруктозу, инулин, кальция лактат) в лечебных и профилактических целях. Терапия метапребиотиком является эффективным методом коррекции КМ у пациенток с неосложненной НИНМП, в дополнение к антимикробной терапии, а также у лиц с симптомами дисбиоза кишечника и исходно сниженными показателями *Eubacterium spp.* по результатам ГХМС-исследования. Полученные в ходе исследования результаты и их анализ позволили нам предложить алгоритм диагностики и коррекции дисбиоза кишечника (Рисунок 23).

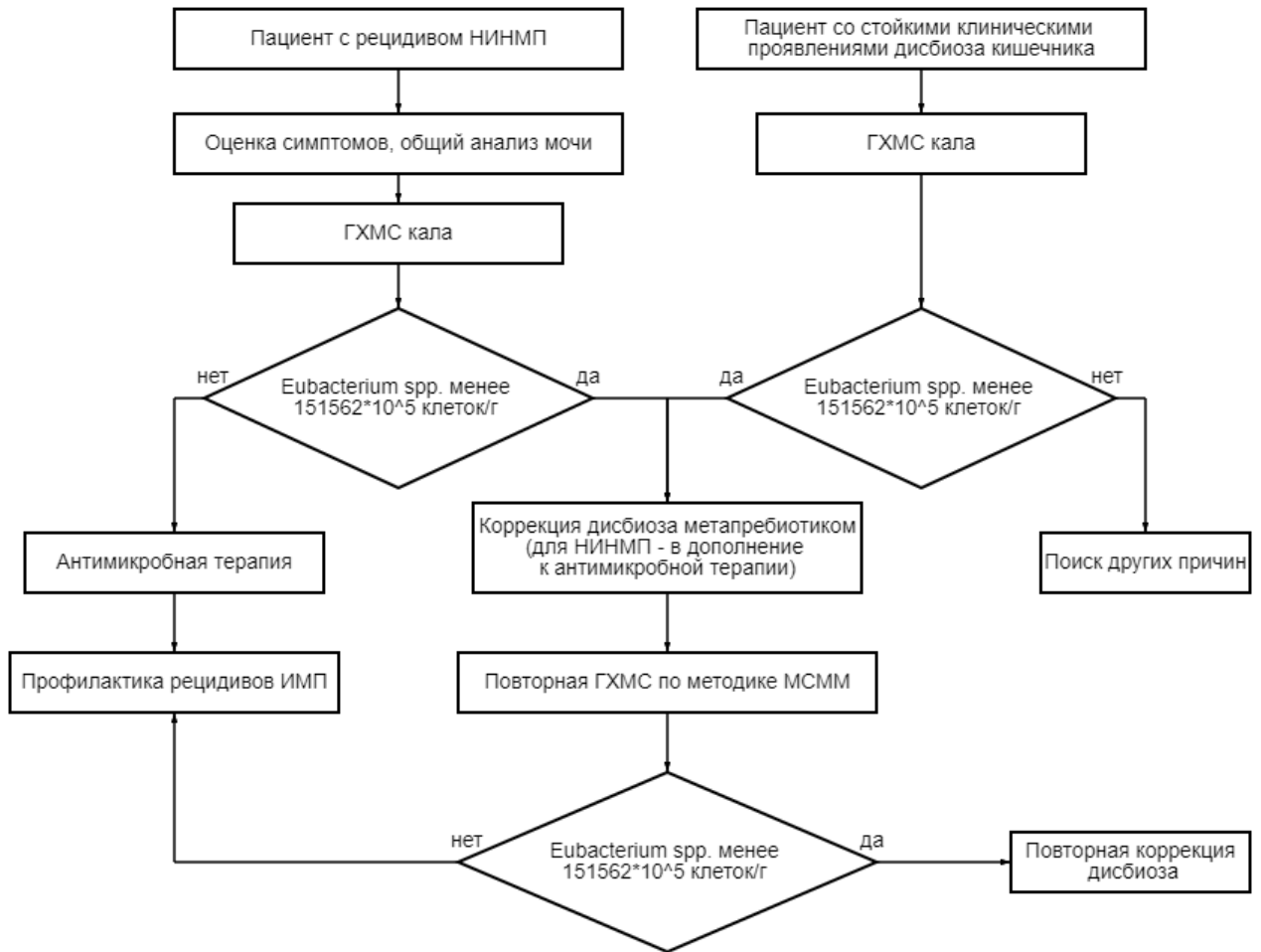


Рисунок 23 – Алгоритм диагностики и коррекции дисбиоза кишечника у пациенток с НИИМП

Полученные сведения могут быть использованы в дальнейших исследованиях, посвященных данной тематике. Представляются перспективными дальнейшие исследования состава и функций КМ, включая оценку метаболических свойств, в частности концентрации КЦЖК. Необходимо проведение масштабных исследований с привлечением большого числа пациентов для уточнения происходящих изменений в КМ при терапии различными антимикробными препаратами и оценки эффективности мета- и пребиотических препаратов в восстановлении КМ. Целесообразно проведение долгосрочных исследований для оценки изменений КМ и их влияния на развитие НИИМП. Широкомасштабные исследования в данной области будут способствовать развитию представлений о кишечном дисбиозе, его роли в

развитии различных заболеваний, а также позволят определить конкретные алгоритмы диагностики и коррекции различных нарушений в КМ.

## ВЫВОДЫ

1. В структуре КМ здоровых добровольцев преобладают преимущественно комменсальные и некоторые условно-патогенные микроорганизмы, характерные для нормальной КМ. По данным анализа ГХМС по образцам фекалий структура КМ здоровых добровольцев представлена *Eubacterium spp.* (23,4%), *Propionibacterium jensenii* (13,0%), *Clostridium perfringens* (10,8%), *Eggerthella lenta* (6,1%), *Bifidobacterium spp.* (6,0%), *Clostridium propionicum* (4,0%), *Lactobacillus spp.* (3,8%); среднее общее количество бактерий составляет  $753777,1 \times 10^5$  клеток/г.

2. Признаки дисбиоза кишечника характерны для пациенток с НИНМП ещё до начала антимикробной терапии по поводу текущего эпизода заболевания. Клинические проявления, характерные для дисбиоза кишечника, у таких пациенток более выражены, чем у лиц без НИНМП. Выраженность клинических проявлений находится в обратной зависимости от количества в КМ представителей *Eubacterium spp.* (R: -0,472), *Clostridium propionicum* (R: -0,306), *Propionibacterium jensenii* (R: -0,288) и прямой зависимости от *Actinomyces spp.* (R: 0,343) и *Corynebacterium spp.* (R: 0,275) ( $p < 0,05$ ).

3. Подтверждением наличия дисбиоза кишечника у пациенток с НИНМП является снижение количества некоторых комменсальных микроорганизмов в составе КМ: *Clostridium propionicum*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium jensenii* ( $p < 0,05$ ). Снижение данных микроорганизмов относительно КМ здоровых добровольцев отмечается ещё до начала антимикробной терапии. В качестве биомаркера дисбиоза кишечника следует рассматривать количество *Eubacterium spp.* Снижение количества *Eubacterium spp.* менее  $151562 \times 10^5$  клеток/г в образцах фекалий по данным ГХМС является фактором риска развития клинических симптомов дисбиоза кишечника и НИНМП. Данное значение следует использовать для принятия решения о необходимости коррекции КМ.

4. Предшествующая антимикробная терапия у пациенток с НИНМП,

проводимая в течение трёх месяцев до включения в исследование, обуславливает повышение в КМ количества условных патогенов *Blautia coccooides*, *Propionibacterium acnes* (*C. acnes*), *Moraxella spp./Acinetobacter spp.*, *Herpes spp* ( $p < 0,05$ ).

5. Клиническая эффективность метапребиотика в дополнение к стандартной антимикробной терапии при НИНМП подтверждается снижением частоты (11% против 47% в группе без метапребиотика) и количества (0,18 эпизода на человека против 0,54) последующих рецидивов ( $p < 0,05$ ), а также положительной динамикой в виде повышения в КМ количества *Eubacterium spp.* относительно начала терапии и количества *Lactobacillus spp.* относительно группы стандартной антимикробной терапии ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии стойких клинических проявлений дисбиоза кишечника, а также у пациентов с рецидивирующим течением НИНМП исследование КМ по образцам фекалий методом ГХМС целесообразно включать в план лабораторного обследования. Дальнейшее ведение этих пациентов следует осуществлять по схеме, представленной на Рисунке 23.

2. Снижение количества бактерий рода *Eubacterium spp.* ниже порогового значения в  $151562 \times 10^5$  клеток/г по данным ГХМС фекалий следует рассматривать в качестве лабораторного признака дисбиоза кишечника и фактора риска развития НИНМП.

3. Пациентам со стойкими клиническими симптомами дисбиоза кишечника и снижением количества бактерий рода *Eubacterium spp.* ниже порогового значения в  $151562 \times 10^5$  клеток/г рекомендовано назначение метапребиотика, содержащего олигофруктозу, инулин, кальция лактат по схеме 2 таблетки 3 раза в день в течение 2 недель.

4. В состав комплексной терапии пациентов с НИНМП следует включать метапребиотик, содержащий олигофруктозу, инулин, кальция лактат по схеме 2 таблетки 3 раза в день в течение 2 недель. По аналогичной схеме данный метапребиотик назначается в случае снижения количества *Eubacterium spp.* меньше порогового значения в  $151562 \times 10^5$  клеток/г с целью профилактики рецидивов НИНМП.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

БЛРС	бета-лактамазы расширенного спектра действия
ВЗК	воспалительные заболевания кишечника
ГАГ	гликозаминогликаны
ГАМП	гиперактивный мочевой пузырь
ГХ-МС	газовая хроматография-масс-спектрометрия
ДАМП	дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны
ДИ	доверительный интервал
ЖК	желчные кислоты
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИЛ	интерлейкины
ИМП	Инфекции мочевыводящих путей
ИМТ	индекс массы тела
ИППП	инфекции передающиеся половым путем
ИФН	интерфероны
КМ	кишечная микробиота
КТ	компьютерная томография
КЦЖК	короткоцепочечные жирные кислоты
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
МСММ	масс-спектрометрия микробных маркеров
НИНМП	неосложненные инфекции нижних мочевыводящих путей
ОР	отношение рисков

ОСТ	отраслевой стандарт
ОШ	отношение шансов
ПАМП	патоген-ассоциированные молекулярные паттерны
ПРР	паттерн-распознающие рецепторы
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
СД	сахарный диабет
СРК	синдром раздраженного кишечника
ТФМ	трансплантация фекальной микробиоты
ПЦР	полимеразная цепная реакция
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФНО	фактор некроза опухоли
ХБП	хроническая болезнь почек
ЦНС	центральная нервная система
ACSS	шкала «оценка симптомов острого цистита»
DCA	дезоксихолевая кислота
EAU	Европейская ассоциация урологов
EMA	Европейское агентство лекарственных средств
FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
GSRs	шкала оценки гастроэнтерологических симптомов
НlyA	гемолизин А
HMP	проект «Микробиом человека»
IBCs	внутриклеточные бактериальные сообщества



LCA	лиохолевая кислота
M	среднее арифметическое
MetaHIT	METAgenomics of the Human Intestinal Tract
NF- $\kappa$ B	транскрипционный ядерный фактор
NLR	Nod-подобные рецепторы
NOD	рецепторы, подобные домену олигомеризации нуклеотидов
QIR	покоящиеся внутриклеточные резервуары
ROC	Receiver operating characteristic
SD	стандартное отклонение
SMD	стандартизированная разница средних
THP	белок Tamm-Horsfall
TLR	Toll-like рецепторы
UTISA	опросник для оценки симптомов инфекции мочевыводящих путей

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Thursby E. Introduction to the human gut microbiota / E. Thursby, N. Juge // *Biochemical Journal*. – 2017. – Т. 474. – № 11. – С. 1823-1836.
2. Fumagalli M.R. Quantitative analysis of disease-related metabolic dysregulation of human microbiota / M.R. Fumagalli, S.M. Saro, M. Tajana [et al.] // *iScience*. – 2023. – Vol. 26. – № 1. – P. 105868.
3. Zhang F. The gut mycobiome in health, disease, and clinical applications in association with the gut bacterial microbiome assembly / F. Zhang, D. Aschenbrenner, J.Y. Yoo [и др.] // *The Lancet Microbe*. – 2022. – Т. 3. – № 12. – С. e969-e983.
4. Chen Y. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease / Y. Chen, J. Zhou, L. Wang // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2021. – Т. 11. – С. 625913.
5. Fan Y. Gut microbiota in human metabolic health and disease / Y. Fan, O. Pedersen // *Nature Reviews. Microbiology*. – 2021. – Т. 19. – № 1. – С. 55-71.
6. Sender R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body / R. Sender, S. Fuchs, R. Milo // *PLOS Biology*. – 2016. – Vol. 14. – № 8. – P. e1002533.
7. Gomaa E.Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review / E.Z. Gomaa // *Antonie van Leeuwenhoek*. – 2020. – Vol. 113. – № 12. – P. 2019-2040.
8. Ding R.X. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease / R.X. Ding, W.R. Goh, R.N. Wu [и др.] // *Journal of Food and Drug Analysis*. – 2019. – Т. 27. – № 3. – С. 623-631.
9. Ruan W. Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration / W. Ruan, M.A. Engevik, J.K. Spinler [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2020. – Vol. 65. – № 3. – P. 695-705.
10. Dixit K. Restoration of dysbiotic human gut microbiome for homeostasis / K. Dixit, D. Chaudhari, D. Dhotre [et al.] // *Life Sciences*. – 2021. – Vol. 278. – P. 119622.
11. Hooks K.B. Dysbiosis and Its Discontents / K.B. Hooks, M.A. O'Malley //

mBio. – 2017. – Т. 8. – № 5. – С. e01492-17.

12. Suskind A.M. Incidence and Management of Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections in a National Sample of Women in the United States / A.M. Suskind, C.S. Saigal, J.M. Hanley [и др.] // *Urology*. – 2016. – Т. 90. – С. 50-55.

13. Gaitonde S. Financial Burden of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: A Time-driven Activity-based Cost Analysis / S. Gaitonde, R.D. Malik, P.E. Zimmern // *Urology*. – 2019. – Т. 128. – С. 47-54.

14. Wagenlehner F. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT) / F. Wagenlehner, B. Wullt, S. Ballarini [и др.] // *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. – 2018. – Т. 18. – № 1. – С. 107-117.

15. Renard J. Recurrent Lower Urinary Tract Infections Have a Detrimental Effect on Patient Quality of Life: a Prospective, Observational Study / J. Renard, S. Ballarini, T. Mascarenhas [и др.] // *Infectious Diseases and Therapy*. – 2014. – Т. 4. – № 1. – С. 125-135.

16. Medina M. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections / M. Medina, E. Castillo-Pino // *Therapeutic Advances in Urology*. – 2019. – Т. 11. – С. 1756287219832172.

17. Meštrović T. The Role of Gut, Vaginal, and Urinary Microbiome in Urinary Tract Infections: From Bench to Bedside / T. Meštrović, M. Matijašić, M. Perić [и др.] // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 7.

18. Palagin I.S. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study “DARMIS-2018” / I.S. Palagin, M.V. Sukhorukova, A.V. Dekhnich [et al.] // *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. – 2019. – Vol. 21. – № 2. – P. 134-146.

19. Flores-Mireles A.L. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options / A.L. Flores-Mireles, J.N. Walker, M. Caparon [et al.] // *Nature Reviews Microbiology*. – 2015. – Vol. 13. – Urinary tract infections. – № 5. – P. 269-284.

20. Klein R.D. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen

interactions and new treatment strategies / R.D. Klein, S.J. Hultgren // *Nature reviews. Microbiology.* – 2020. – Т. 18. – Urinary tract infections. – № 4. – С. 211-226.

21. Thänert R. Comparative Genomics of Antibiotic-Resistant Uropathogens Implicates Three Routes for Recurrence of Urinary Tract Infections / R. Thänert, K.A. Reske, T. Hink [и др.] // *mBio.* – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. e01977-19.

22. Vagios S. Understanding the potential of lactobacilli in recurrent UTI prevention / S. Vagios, H. Hesham, C. Mitchell // *Microbial Pathogenesis.* – 2020. – Т. 148. – С. 104544.

23. Schwenger E.M. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children / E.M. Schwenger, A.M. Tejani, P.S. Loewen // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2015. – № 12.

24. Akgül T. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections / T. Akgül, T. Karakan // *Turkish Journal of Urology.* – 2018. – Т. 44. – № 5. – С. 377-383.

25. Wawrysiuk S. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review / S. Wawrysiuk, K. Naber, T. Rechberger [и др.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2019. – Т. 300. – № 4. – С. 821-828

26. Abdullatif V.A. Efficacy of Probiotics as Prophylaxis for Urinary Tract Infections in Premenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis / V.A. Abdullatif, R.L. Sur, E. Eshaghian [и др.] // *Cureus.* – 2021. – Т. 13. – № 10. – С. e18843

27. New F.J. Role of Probiotics for Recurrent UTIs in the Twenty-First Century: a Systematic Review of Literature / New FJ, Theivendrapillai S, Juliebø-Jones P [и др.] // *Current Urology Reports.* – 2022. – Т. 23. – № 2. – С. 19-28.

28. Леванова Л.А. Роль кишечной микробиоты в развитии инфекций мочевыводящих путей у детей / Л.А. Леванова, А.А. Марковская, Л.Ю. Отдушкина [и др.] // *Фундаментальная и клиническая медицина.* – 2021. – Т. 6. – № 2. – С. 24-30.

29. Набока Ю.Л. Микробиота мочи и толстого кишечника у женщин с

рецидивирующей неосложненной инфекцией нижних мочевых путей / Ю.Л. Набока, И.А. Гудима, К.Т. Джалагония [и др.] // Вестник урологии. – 2019. – Т. 7. – № 2. – С. 59-65.

30. Tidjani Alou M. State of the Art in the Culture of the Human Microbiota: New Interests and Strategies / M. Tidjani Alou, S. Naud, S. Khelaifia [и др.] // Clinical Microbiology Reviews. – 2020. – Т. 34. – № 1. – С. e00129-19.

31. Pradhan D. Comprehensive approaches for assessing the safety of probiotic bacteria / D. Pradhan, R.H. Mallappa, S. Grover // Food Control. – 2020. – Vol. 108. – P. 106872.

32. Еремин В.И. Биосовместимость пробиотического штамма препарата «лактобактерин» и лактобактерий, выделенных из фекалий больных гемобластозами / В.И. Еремин, Т.В. Шелехова, И.Г. Швиденко [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 12 (часть 6) – С. 1046-1047

33. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков / Е.А. Корниенко // Детские инфекции. – 2007. - №3. - С. 64-69

34. Патент № 2676910 С1 Российская Федерация, МПК С12N 1/20, С12Q 1/00, С12R 1/225. Способ определения уровня биосовместимости штаммов бифидобактерий и/или лактобактерий : № 2018116821 : заявл. 04.05.2018 : опубл. 11.01.2019 / О. В. Бухарин, Н. Б. Перунова, Е. В. Иванова ; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской Академии наук. – EDN SCYHTI.

35. Nataraj V.H. Evolutionary concepts in the functional biotics arena: a mini-review / V.H. Nataraj, S.K. Shivanna, P. Rao [и др.] // Food Science and Biotechnology. – 2020. – Т. 30. – № 4. – С. 487-496.

36. Lerner A. Probiotics: If It Does Not Help It Does Not Do Any Harm. Really? / A. Lerner, Y. Shoenfeld, T. Matthias // Microorganisms. – 2019. – Т. 7. – Probiotics. – № 4. – С. 104.

37. Олескин А. В. Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и

перспективы / А. В. Олескин, Б. А. Шендеров // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – Т. 2. – № 3. – С. 233-243.

38. Трухманов А. С. Перспективы применения метабиотиков в комплексной терапии заболеваний кишечника / А. С. Трухманов, Д. Е. Румянцева // *Consilium Medicum*. – 2020. – Т. 22. – № 8. – С. 51-56.

39. Davani-Davari D. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications / D. Davani-Davari, M. Negahdaripour, I. Karimzadeh [и др.] // *Foods*. – 2019. – Т. 8. – Prebiotics. – № 3. – С. 92.

40. Valdes A.M. Role of the gut microbiota in nutrition and health / A.M. Valdes, J. Walter, E. Segal [et al.] // *BMJ*. – 2018. – Vol. 361. – P. k2179.

41. Kho Z.Y. The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease / Z.Y. Kho, S.K. Lal // *Frontiers in Microbiology*. – 2018. – Т. 9.

42. Arora T. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives / T. Arora, F. Bäckhed // *Journal of Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 280. – № 4. – P. 339-349.

43. Rinninella E. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases / E. Rinninella, P. Raoul, M. Cintoni [и др.] // *Microorganisms*. – 2019. – Т. 7. – № 1. – С. 14.

44. Arumugam M. Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier [и др.] // *Nature*. – 2011. – Т. 473. – № 7346. – С. 174-180.

45. Cheng M. Stereotypes About Enterotype: the Old and New Ideas / M. Cheng, K. Ning // *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 4-12.

46. Кожевников А.А. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования / А.А. Кожевников, К.В. Раскина, Е.Ю. Мартынова [и др.] // *PMЖ*. – 2017. Т. – 17. – С. 1244-1247.

47. Tyakht A.V. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia / A.V. Tyakht, E.S. Kostryukova, A.S. Popenko [и др.] // *Nature Communications*. – 2013. – Т. 4. – С. 2469.

48. Daliri E.B. The Human Microbiome and Metabolomics: Current Concepts and Applications / E.B. Daliri, S. Wei, D.H. Oh [и др.] // *Critical Reviews in Food*

Science and Nutrition. – 2016. – Т. 57. – С. 00-00.

49. Ghosh S. Regulation of Intestinal Barrier Function by Microbial Metabolites / S. Ghosh, C.S. Whitley, B. Haribabu [и др.] // Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. – 2021. – Т. 11.

50. Rowland I. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components / I. Rowland, G. Gibson, A. Heinken [et al.] // European Journal of Nutrition. – 2018. – Vol. 57. – № 1. – P. 1-24.

51. Durack J. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy / J. Durack, S.V. Lynch // The Journal of Experimental Medicine. – 2019. – Т. 216. – № 1. – С. 20-40.

52. Rowley C.A. To B12 or not to B12: Five questions on the role of cobalamin in host-microbial interactions / C.A. Rowley, M.M. Kendall // PLOS Pathogens. – 2019. – Vol. 15. – № 1. – P. e1007479.

53. Zheng D. Interaction between microbiota and immunity in health and disease / D. Zheng, T. Liwinski, E. Elinav // Cell Research. – 2020. – Vol. 30. – № 6. – P. 492-506.

54. Liu Y. Modulation of Gut Microbiota and Immune System by Probiotics, Prebiotics, and Post-biotics / Y. Liu, J. Wang, C. Wu // Frontiers in Nutrition. – 2022. – Т. 8.

55. ОСТ 91500.11.0004-2003 Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника - docs.cntd.ru [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200119089> (дата обращения: 27.03.2023).

56. Tang Q. Current Sampling Methods for Gut Microbiota: A Call for More Precise Devices / Tang Q, Jin G, Wang G [и др.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2020. – Т. 10.

57. Yousi F. Evaluation of the effects of four media on human intestinal microbiota culture in vitro / F. Yousi, C. Kainan, Z. Junnan [и др.] // AMB Express. – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 69.

58. Sardelli L. Technological tools and strategies for culturing human gut microbiota in engineered in vitro models / L. Sardelli, S. Perotoni, M. Tunesi [et al.] //

Biotechnology and Bioengineering. – 2021. – Vol. 118. – № 8. – P. 2886-2905.

59. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации".

60. McBurney M.I. Establishing What Constitutes a Healthy Human Gut Microbiome: State of the Science, Regulatory Considerations, and Future Directions / M.I. McBurney, C. Davis, C.M. Fraser [и др.] // The Journal of Nutrition. – 2019. – Т. 149. – № 11. – С. 1882-1895.

61. Risely A. Applying the core microbiome to understand host–microbe systems / A. Risely // Journal of Animal Ecology. – 2020. – Vol. 89. – № 7. – P. 1549-1558.

62. Neu A.T. Defining and quantifying the core microbiome: Challenges and prospects / A.T. Neu, E.E. Allen, K. Roy // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2021. – Т. 118. – № 51. – С. e2104429118.

63. Ситкин С.И. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника / С.И. Ситкин, Е.И. Ткаченко, Т.Я. Вахитов // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 40. – С. 12-34.

64. de Vos W.M. Gut microbiome and health: mechanistic insights / W.M. de Vos, H. Tilg, M. Van Hul [et al.] // Gut. – 2022. – Vol. 71. – № 5. – P. 1020-1032.

65. Madhogaria B. Correlation between human gut microbiome and diseases / B. Madhogaria, P. Bhowmik, A. Kundu // Infectious Medicine. – 2022. – Vol. 1. – № 3. – P. 180-191.

66. Ардатская М.Д. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, Комплексная диагностика и лечебная коррекция / М.Д. Ардатская, С.В. Бельмер, В.П. Добрица [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 5 (117). – С. 13-50.

67. Duane S. A systematic review of the outcomes reported in the treatment of uncomplicated urinary tract infection clinical trials / S. Duane, C. Beecher, A. Vellinga [и др.] // JAC-Antimicrobial Resistance. – 2022. – Т. 4. – № 2. – С. dlac025.

68. Czajkowski K. Urinary tract infection in women / K. Czajkowski, M. Broś-Konopielko, J. Teliga-Czajkowska // Przegląd Menopauzalny = Menopause Review. –



2021. – Т. 20. – № 1. – С. 40-47.

69. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection / B. Foxman // *Nature Reviews. Urology*. – 2010. – Т. 7. – № 12. – С. 653-660.

70. Chu C.M. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups / C.M. Chu, J.L. Lowder // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Т. 219. – № 1. – С. 40-51.

71. Yang X. Disease burden and long-term trends of urinary tract infections: A worldwide report / X. Yang, H. Chen, Y. Zheng [и др.] // *Frontiers in Public Health*. – 2022. – Т. 10. – С. 888205.

72. Сурсякова К.И. Некоторые эпидемиологические особенности инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы) / К.И. Сурсякова, Т.В. Сафьяова // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2017. – Т. 37. – № 6. – С. 61-70.

73. Лоран О.Б. Лечение и профилактика хронического рецидивирующего цистита у женщин / О.Б. Лоран, Л.А. Синякова, И.В. Косова // *Cons. Med.* 2004. № 7. С. 5–26

74. Aydin A. Recurrent urinary tract infections in women / A. Aydin, K. Ahmed, I. Zaman [и др.] // *International Urogynecology Journal*. – 2015. – Т. 26. – № 6. – С. 795-804

75. Pigrau C. Recurrent urinary tract infections: from pathogenesis to prevention / C. Pigrau, L. Escolà-Vergé // *Medicina Clinica*. – 2020. – Т. 155. – № 4. – С. 171-177.

76. Anger J. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline / J. Anger, U. Lee, A.L. Ackerman [и др.] // *The Journal of Urology*. – 2019. – Т. 202. – № 2. – С. 282-289.

77. Schreiber H.L. 4th. Bacterial virulence phenotypes of *Escherichia coli* and host susceptibility determine risk for urinary tract infections / H.L. Schreiber 4th, M.S. Conover, W.C. Chou [и др.] // *Science Translational Medicine*. – 2017. – Т. 9. – № 382. – С. eaaf1283.

78. Захарова И.Н. От бактериурии до микробиома мочевых путей: эволюция взглядов ученых и клиницистов / И.Н. Захарова, И.М. Османов, Е.Б. Мачнева [и др.] // *Медицинский совет*. – 2018. – № 17. – С. 168-176.

79. Verma V. Involvement of NLRP3 and NLRC4 Inflammasome in Uropathogenic E. coli Mediated Urinary Tract Infections / V. Verma, S. Gupta, P. Kumar [и др.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2019. – Т. 10. – С. 2020.

80. Behzadi E. The role of toll-like receptors (TLRs) in urinary tract infections (UTIs) / E. Behzadi, P. Behzadi // *Central European Journal of Urology*. – 2016. – Т. 69. – № 4. – С. 404-410.

81. Ambite I. Molecular determinants of disease severity in urinary tract infection / I. Ambite, D. Butler, M.L.Y. Wan [et al.] // *Nature Reviews Urology*. – 2021. – Vol. 18. – № 8. – P. 468-486.

82. Purves J.T. Inflammasomes in the urinary tract: a disease-based review / J.T. Purves, F.M. Hughes // *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. – 2016. – Т. 311. – № 4. – С. F653-F662.

83. Zahid A. Pharmacological Inhibitors of the NLRP3 Inflammasome / A. Zahid, B. Li, A.J.K. Kombe, T. Jin [и др.] // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Т. 10. – С. 2538.

84. Ching C. Innate immunity and urinary tract infection / C. Ching, L. Schwartz, J.D. Spencer [и др.] // *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. – 2020. – Т. 35. – № 7. – С. 1183-1192.

85. Сигитова О.Н. Инфекции мочевых путей в практике терапевта / О.Н. Сигитова, А.Р. Богданова, М.И. Хасанова [и др.] // *Терапия*. – 2023. – Т. 9. – № 3(65). – С. 52-60.

86. Kwok M. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women / M. Kwok, S. McGeorge, J. Mayer-Coverdale [и др.] // *Bju International*. – 2022. – Т. 130. – № Suppl 3. – С. 11-22.

87. Wagenlehner F. A global perspective on improving patient care in uncomplicated urinary tract infection: expert consensus and practical guidance / F. Wagenlehner, L. Nicolle, R. Bartoletti [et al.] // *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. – 2022. – Vol. 28. – P. 18-29.

88. EAU Guidelines on Urological Infections - INTRODUCTION - Uroweb [Электронный ресурс]. – URL: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>

(дата обращения: 25.03.2023).

89. Zare M. Management of uncomplicated recurrent urinary tract infections / M. Zare, M.J.G.T. Vehreschild, F. Wagenlehner // *BJU International*. – 2022. – Vol. 129. – № 6. – P. 668-678.

90. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи женщинам при остром цистите от 09 ноября 2012 - docs.cntd.ru [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/902396183> (дата обращения: 25.03.2023).

91. Цистит у женщин. 2021. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – URL: [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/tsistit\\_14304/](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/tsistit_14304/) (дата обращения: 23.03.2023).

92. Bader M.S. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents / M.S. Bader, M. Loeb, D. Leto [и др.] // *Postgraduate Medicine*. – 2020. – Т. 132. – № 3. – С. 234-250.

93. Klein R.D. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies / R.D. Klein, S.J. Hultgren // *Nature reviews. Microbiology*. – 2020. – Т. 18. – № 4. – С. 211-226.

94. Spaulding C.N. Selective depletion of uropathogenic *E. coli* from the gut by a FimH antagonist / C.N. Spaulding, R.D. Klein, S. Ruer [и др.] // *Nature*. – 2017. – Т. 546. – № 7659. – С. 528-532.

95. Worby C.J. Establishing the role of the gut microbiota in susceptibility to recurrent urinary tract infections / C.J. Worby, B.S. Olson, K.W. Dodson [и др.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – Т. 132. – № 5. – С. e158497.

96. Jandhyala S.M. Role of the normal gut microbiota / S.M. Jandhyala, R. Talukdar, C. Subramanyam [и др.] // *World Journal of Gastroenterology : WJG*. – 2015. – Т. 21. – № 29. – С. 8787-8803.

97. Galtier M. Bacteriophages to reduce gut carriage of antibiotic resistant uropathogens with low impact on microbiota composition. / M. Galtier, L. De Sordi, D. Maura [et al.] // *Environmental Microbiology*. – 2016. – Vol. 18. – № 7. – P. 2237.

98. Schembri M.A. Gut-bladder axis in recurrent UTI / M.A. Schembri, N.T.K.

Nhu, M.-D. Phan // *Nature Microbiology*. – 2022. – Т. 7. – № 5. – С. 601-602.

99. Salazar A.M. Gut-bladder axis enters the stage: Implication for recurrent urinary tract infections / A.M. Salazar, M.L. Neugent, N.J. De Nisco [и др.] // *Cell host & microbe*. – 2022. – Т. 30. – № 8. – С. 1066-1069.

100. Klein R.D. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies / R.D. Klein, S.J. Hultgren // *Nature reviews. Microbiology*. – 2020. – Т. 18. – Urinary tract infections. – № 4. – С. 211-226.

101. Nielsen K.L. Faecal *Escherichia coli* from patients with *E. coli* urinary tract infection and healthy controls who have never had a urinary tract infection / K.L. Nielsen, P. Dynesen, P. Larsen [и др.] // *Journal of Medical Microbiology*. – 2014. – Т. 63. – № Pt 4. – С. 582-589.

102. Magruder M. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection / M. Magruder, A.N. Sholi, C. Gong [et al.] // *Nature Communications*. – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 5521.

103. Magruder M. Gut commensal microbiota and decreased risk for Enterobacteriaceae bacteriuria and urinary tract infection / M. Magruder, E. Edusei, L. Zhang [и др.] // *Gut Microbes*. – 2020. – Т. 12. – № 1. – С. 1805281.

104. Worby C.J. Longitudinal multi-omics analyses link gut microbiome dysbiosis with recurrent urinary tract infections in women / C.J. Worby, H.L. Schreiber 4th, T.J. Straub [et al.] // *Nature Microbiology*. – 2022. – Vol. 7. – № 5. – P. 630-639.

105. Tchesnokova V.L. Pandemic Uropathogenic Fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* Have Enhanced Ability to Persist in the Gut and Cause Bacteriuria in Healthy Women / V.L. Tchesnokova, E. Rechkina, D. Chan [и др.] // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2020. – Т. 70. – № 5. – С. 937-939.

106. Conway T. Commensal and Pathogenic *Escherichia coli* Metabolism in the Gut / T. Conway, P.S. Cohen // *Microbiology Spectrum*. – 2015. – Т. 3. – № 3.

107. Madigan T. Extensive Household Outbreak of Urinary Tract Infection and Intestinal Colonization due to Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Sequence Type 131 / T. Madigan, J.R. Johnson, C. Clabots [и др.] // *Clinical*

Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2015. – Т. 61. – № 1. – С. e5-12.

108. Mohamed M. Large Fecal Reservoir of Escherichia coli Sequence Type 131-H30 Subclone Strains That Are Shared Within Households and Resemble Clinical ST131-H30 Isolates / M. Mohamed, C. Clabots, S.B. Porter [и др.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2020. – Т. 221. – № 10. – С. 1659-1668.

109. Forde B.M. Population dynamics of an Escherichia coli ST131 lineage during recurrent urinary tract infection / B.M. Forde, L.W. Roberts, M.D. Phan [et al.] // Nature Communications. – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 3643.

110. Yang L. The varying effects of antibiotics on gut microbiota / L. Yang, O. Bajinka, P.O. Jarju [и др.] // AMB Express. – 2021. – Т. 11. – С. 116.

111. Ramirez J. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota / J. Ramirez, F. Guarner, L. Bustos Fernandez [и др.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2020. – Т. 10.

112. Dahiya D. Antibiotic-Therapy-Induced Gut Dysbiosis Affecting Gut Microbiota—Brain Axis and Cognition: Restoration by Intake of Probiotics and Synbiotics / D. Dahiya, P.S. Nigam // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. - Brain Axis and Cognition. – № 4. – P. 3074.

113. Patangia D.V. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health / D.V. Patangia, C. Anthony Ryan, E. Dempsey [и др.] // MicrobiologyOpen. – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. e1260.

114. Rich S.N. Associations between antibiotic prescriptions and recurrent urinary tract infections in female college students / S.N. Rich, E.M. Klann, C.R. Almond [и др.] // Epidemiology and Infection. – 2019. – Т. 147. – С. e119.

115. Nieuwkoop C. van. Antibiotic treatment of urinary tract infection and its impact on the gut microbiota / C. van Nieuwkoop // The Lancet. Infectious Diseases. – 2022. – Т. 22. – № 3. – С. 307-309.

116. Anthony W.E. The Gut Microbiome as a Reservoir for Antimicrobial Resistance / W.E. Anthony, C.D. Burnham, G. Dantas [и др.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2021. – Т. 223. – № 12 Suppl 2. – С. S209-S213.

117. Singh S. The human gut resistome: Current concepts & future prospects / S. Singh, N. Verma, N. Taneja // *The Indian Journal of Medical Research*. – 2019. – Т. 150. – № 4. – С. 345-358.

118. Willmann M. Distinct impact of antibiotics on the gut microbiome and resistome: a longitudinal multicenter cohort study / M. Willmann, M.J.G.T. Vehreschild, L.M. Biehl [и др.] // *BMC biology*. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 76.

119. Elvers K.T. Antibiotic-induced changes in the human gut microbiota for the most commonly prescribed antibiotics in primary care in the UK: a systematic review / K.T. Elvers, V.J. Wilson, A. Hammond [и др.] // *BMJ open*. – 2020. – Т. 10. – № 9. – С. e035677.

120. Mulder M. Long-term effects of antimicrobial drugs on the composition of the human gut microbiota / M. Mulder, D. Radjabzadeh, J.C. Kiefte-de Jong [и др.] // *Gut Microbes*. – 2020. – Т. 12. – № 1. – С. 1795492.

121. Worby C.J. Gut-bladder axis syndrome associated with recurrent UTIs in humans / C.J. Worby, H.L. Schreiber IV, T.J. Straub [et al.] // *medRxiv*. - 2021.

122. Schroeder M. The Complex Relationship between Virulence and Antibiotic Resistance / M. Schroeder, B.D. Brooks, A.E. Brooks // *Genes*. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 39.

123. Matzaras R. Gut Microbiota Modulation and Prevention of Dysbiosis as an Alternative Approach to Antimicrobial Resistance: A Narrative Review / R. Matzaras, A. Nikopoulou, E. Protonotariou [и др.] // *The Yale Journal of Biology and Medicine*. – 2022. – Т. 95. – № 4. – С. 479-494.

124. Pilmis B. Gut Microbiota, Antibiotic Therapy and Antimicrobial Resistance: A Narrative Review / B. Pilmis, A. Le Monnier, J.-R. Zahar // *Microorganisms*. – 2020. – Т. 8. – № 2. – С. 269.

125. Relman D.A. Microbiome as a tool and a target in the effort to address antimicrobial resistance / D.A. Relman, M. Lipsitch // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2018. – Т. 115. – № 51. – С. 12902-12910.

126. Langdon A. Microbiota restoration reduces antibiotic-resistant bacteria gut colonization in patients with recurrent *Clostridioides difficile* infection from the open-

label PUNCH CD study / A. Langdon, D.J. Schwartz, C. Bulow [и др.] // *Genome Medicine*. – 2021. – Т. 13. – № 1. – С. 28.

127. Saliba R. Antimicrobial Stewardship Program: Reducing Antibiotic's Spectrum of Activity Is not the Solution to Limit the Emergence of Multidrug-Resistant Bacteria / R. Saliba, A. Mizrahi, P.P. Gauthier [и др.] // *Antibiotics* (Basel, Switzerland). – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. 70.

128. Josephs-Spaulding J. Recurrent Urinary Tract Infections: Unraveling the Complicated Environment of Uncomplicated rUTIs / J. Josephs-Spaulding, T.J. Krogh, H.C. Rettig [и др.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2021. – Т. 11. – С. 562525.

129. Hill C. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic / C. Hill, F. Guarner, G. Reid [и др.] // *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. – 2014. – Т. 11. – № 8. – С. 506-514.

130. Ceccherini C. Evaluating the Efficacy of Probiotics in IBS Treatment Using a Systematic Review of Clinical Trials and Multi-Criteria Decision Analysis / C. Ceccherini, S. Daniotti, C. Bearzi [и др.] // *Nutrients*. – 2022. – Т. 14. – № 13. – С. 2689.

131. McFarland L.V. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis / L.V. McFarland, C.T. Evans, E.J.C. Goldstein // *Frontiers in Medicine*. – 2018. – Т. 5.

132. Murarka P. Evaluation of the Effectiveness of Probiotics Consumption on Salivary Streptococcus Mutans Counts in Mentally Retarded Children: An: Ex Vivo: study / P. Murarka, N. Thosar, S. Baliga [и др.] // *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University*. – 2020. – Т. 15. – № 1. – С. 72.

133. McFarland L.V. Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis / L.V. McFarland, T. Karakan, A. Karatas // *eClinicalMedicine*. – 2021. – Т. 41.

134. Wang X. Probiotics Regulate Gut Microbiota: An Effective Method to Improve Immunity / X. Wang, P. Zhang, X. Zhang // *Molecules*. – 2021. – Т. 26. –

№ 19. – C. 6076.

135. Dahiya D. The Gut Microbiota Influenced by the Intake of Probiotics and Functional Foods with Prebiotics Can Sustain Wellness and Alleviate Certain Ailments like Gut-Inflammation and Colon-Cancer / D. Dahiya, P.S. Nigam // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10. – № 3. – P. 665.

136. Shim Y.H. Antimicrobial activity of lactobacillus strains against uropathogens / Y.H. Shim, S.J. Lee, J.W. Lee // *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*. – 2016. – T. 58. – № 10. – C. 1009-1013.

137. de Llano DG. Strain-specific inhibition of the adherence of uropathogenic bacteria to bladder cells by probiotic *Lactobacillus* spp / D.G. de Llano, A. Arroyo, N. Cárdenas [и др.] // *Pathogens and Disease*. – 2017. – T. 75. – № 4.

138. Carvalho F.M. Using Lactobacilli to Fight *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* Biofilms on Urinary Tract Devices / F.M. Carvalho, F.J.M. Mergulhão, L.C. Gomes // *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. – 2021. – T. 10. – № 12. – C. 1525.

139. Meena J. Non-antibiotic interventions for prevention of urinary tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / J. Meena, C.C. Thomas, J. Kumar [и др.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2021. – T. 180. – № 12. – C. 3535-3545.

140. Lee S.J. Probiotics prophylaxis in pyelonephritis infants with normal urinary tracts / S.J. Lee, J. Cha, J.W. Lee // *World journal of pediatrics: WJP*. – 2016. – T. 12. – № 4. – C. 425-429.

141. Beerepoot M.A. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women / M.A. Beerepoot, G. ter Riet, S. Nys [и др.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2012. – T. 172. – № 9. – C. 704-712.

142. Wolff B.J. Oral probiotics and the female urinary microbiome: a double-blinded randomized placebo-controlled trial / B.J. Wolff, T.K. Price, C.J. Joyce [и др.] // *International Urology and Nephrology*. – 2019. – T. 51. – № 12. – C. 2149-2159.

143. Stavropoulou E. Probiotics in Medicine: A Long Debate / E. Stavropoulou,



E. Bezirtzoglou // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Т. 11. – С. 2192.

144. Aira A. rUTI Resolution After FMT for *Clostridioides difficile* Infection: A Case Report / A. Aira, E. Rubio, A. Vergara Gómez [и др.] // *Infectious Diseases and Therapy*. – 2021. – Т. 10. – № 2. – С. 1065-1071.

145. Tariq R. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection Reduces Recurrent Urinary Tract Infection Frequency / R. Tariq, D.S. Pardi, P.K. Tosh [и др.] // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2017. – Т. 65. – № 10. – С. 1745-1747.

146. Biehl L.M. Fecal microbiota transplantation in a kidney transplant recipient with recurrent urinary tract infection / L.M. Biehl, R. Cruz Aguilar, F. Farowski [и др.] // *Infection*. – 2018. – Т. 46. – № 6. – С. 871-874.

147. Grosen A.K. Faecal Microbiota Transplantation Eradicated Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* from a Renal Transplant Recipient with Recurrent Urinary Tract Infections / A.K. Grosen, J.V. Povlsen, L.E. Lemming [и др.] // *Case Reports in Nephrology and Dialysis*. – 2019. – Т. 9. – № 2. – С. 102-107.

148. Leeming E.R. Effect of Diet on the Gut Microbiota: Rethinking Intervention Duration / E.R. Leeming, A.J. Johnson, T.D. Spector [и др.] // *Nutrients*. – 2019. – Т. 11. – № 12. – С. 2862.

149. So D. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis / D. So, K. Whelan, M. Rossi [и др.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2018. – Т. 107. – № 6. – С. 965-983.

150. Kim C.H. Gut microbiota-derived short-chain Fatty acids, T cells, and inflammation / C.H. Kim, J. Park, M. Kim // *Immune Network*. – 2014. – Т. 14. – № 6. – С. 277-288.

151. Singh R.K. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health / R.K. Singh, H.W. Chang, D. Yan [и др.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2017. – Т. 15. – № 1. – С. 73.

152. Chen Y.C. The risk of urinary tract infection in vegetarians and non-vegetarians: a prospective study / Y.C. Chen, C.C. Chang, T.H.T. Chiu [и др.] //

Scientific Reports. – 2020. – Т. 10. – № 1. – С. 906.

153. Редькин А.Н. Валидизация опросника GSRS для изучения качества жизни у пациентов, перенесших абдоминальные хирургические вмешательства / А.Н. Редькин, А.В. Чукардин, Ю.В. Брыкалина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2009. – Т. 8. – № 1.

154. Алексеев Н.Ю. Диагностика и прогнозирование течения патологии печени при воздействии [А]-аманитина : специальность 14.00.05 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Алексеев Николай Юрьевич ; – ГОУВПО «Воронежская государственная медицинская академия» - Воронеж, 2006.- 127 с.

155. Alidjanov J.F. Development and clinical testing of the Russian version of the acute cystitis symptom score - ACSS / J.F. Alidjanov, U.A. Abdufattaev, D.Kh. Makhmudov [и др.] // Urologiia. – 2014. – № 6. – С. 14-23.

156. Сигитова О.Н. Инфекции нижних мочевых путей (цистит, бактериурия) в амбулаторной практике: изменение стратегии и тактики эмпирической антимикробной терапии (новые клинические рекомендации) / О.Н. Сигитова, Т.Ю. Ким, М.И. Хасанова // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15. – № 4. – С. 94-101.

157. Патент № 2593584 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/19, А61К 9/20, А61Р 1/00. Средство для восстановления кишечного микробиоценоза при дисбиозах : № 2015130077/15 : заявл. 22.07.2015 : опубл. 10.08.2016 / И. Ю. Чичерин. – EDN SWLJXX.

158. Учебник «Клиническая лабораторная диагностика» [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-sluzhba/2018/3/1230521982018031065?lang=ru> (дата обращения: 14.04.2023).

159. Рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021). Новая версия 2021-01 | Библиотека [Электронный ресурс]. – URL: <https://microbius.ru/library/rekomendatsii-makmah-opredelenie-chuvstvitelnosti-mikroorganizmov-k-antimikrobnym-preparatam-2021-novaya-versiya-2021-01> (дата

обращения: 14.04.2023).

160. Осипов Г.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах. / Химический анализ в медицинской диагностике. – М.: Наука, 2010. – С. 293–368.

161. Sharon I. The Core Human Microbiome: Does It Exist and How Can We Find It? A Critical Review of the Concept / I. Sharon, N.M. Quijada, E. Pasolli [и др.] // *Nutrients*. – 2022. – Т. 14. – № 14. – С. 2872.

162. Голошубина В.В. Нарушения кишечного микробиоценоза: актуальные аспекты терминологии, клиники, профилактики / В.В. Голошубина, Д.И. Трухан, Н.В. Багишева // *РМЖ*. – 2020. – Т. 28. – № 12.

163. Stepanova N. How Advanced Is Our Understanding of the Role of Intestinal Barrier Dysfunction in the Pathogenesis of Recurrent Urinary Tract Infections / N. Stepanova // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Т. 13.

164. Shukla R. Expression of Toll-like Receptors, Pro-, and Anti-inflammatory Cytokines in Relation to Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: The Evidence for Its Micro-organic Basis / R. Shukla, U. Ghoshal, P. Ranjan [et al.] // *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. – 2018. – Vol. 24. – № 4. – P. 628.

165. Feng Y. Antibiotics induced intestinal tight junction barrier dysfunction is associated with microbiota dysbiosis, activated NLRP3 inflammasome and autophagy / Y. Feng, Y. Huang, Y. Wang [и др.] // *PLoS ONE*. – 2019. – Т. 14. – № 6. – С. e0218384.

166. Layeghifard M. Disentangling Interactions in the Microbiome: A Network Perspective / M. Layeghifard, D.M. Hwang, D.S. Guttman // *Trends in Microbiology*. – 2017. – Т. 25. – № 3. – С. 217-228.

167. Loftus M. Bacterial associations in the healthy human gut microbiome across populations / M. Loftus, S.A.-D. Hassouneh, S. Yooseph // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 2828.

168. Zhang S. Short Chain Fatty Acids Modulate the Growth and Virulence of Pathosymbiont *Escherichia coli* and Host Response / S. Zhang, B. Dogan, C. Guo [и др.]

др.] // *Antibiotics* (Basel, Switzerland). – 2020. – Т. 9. – № 8. – С. 462.

169. Sun M. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis / M. Sun, W. Wu, L. Chen [et al.] // *Nature Communications*. – 2018. – Vol. 9. – № 1. – P. 3555.

170. Mukherjee A. Gut microbes from the phylogenetically diverse genus *Eubacterium* and their various contributions to gut health / A. Mukherjee, C. Lordan, R.P. Ross [и др.] // *Gut Microbes*. – 2020. – Т. 12. – № 1. – С. 1802866.

171. Gonçalves P. A Cross-Talk Between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and the Host Mucosal Immune System Regulates Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease / P. Gonçalves, J.R. Araújo, J.P. Di Santo // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2018. – Т. 24. – № 3. – С. 558-572.

172. Shimizu J. Propionate-producing bacteria in the intestine may associate with skewed responses of IL10-producing regulatory T cells in patients with relapsing polychondritis / J. Shimizu, T. Kubota, E. Takada [и др.] // *PLOS ONE*. – 2018. – Т. 13. – № 9. – С. e0203657.

173. Mansbach J.M. Increased *Moraxella* and *Streptococcus* species abundance after severe bronchiolitis is associated with recurrent wheezing / J.M. Mansbach, P.N. Luna, C.A. Shaw [и др.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Т. 145. – № 2. – С. 518-527.e8.

174. LaCroce S.J. *Moraxella nonliquefaciens* and *M. osloensis* Are Important *Moraxella* Species That Cause Ocular Infections / S.J. LaCroce, M.N. Wilson, J.E. Romanowski [и др.] // *Microorganisms*. – 2019. – Т. 7. – № 6. – С. 163.

175. Blakeway L.V. *Moraxella catarrhalis* Restriction–Modification Systems Are Associated with Phylogenetic Lineage and Disease / L.V. Blakeway, A. Tan, R. Lappan [и др.] // *Genome Biology and Evolution*. – 2018. – Т. 10. – № 11. – С. 2932-2946.

176. Wei W. Defining ICR-Mo, an intrinsic colistin resistance determinant from *Moraxella osloensis* / W. Wei, S. Srinivas, J. Lin [и др.] // *PLoS Genetics*. – 2018. – Т. 14. – № 5. – С. e1007389.

177. Armstrong D. Prior antibiotics and risk of subsequent Herpes zoster: A population-based case control study / D. Armstrong, A. Dregan, M. Ashworth [и др.] //

PLOS ONE. – 2022. – Т. 17. – № 10. – С. e0276807.

178. Nomura S. *Blautia coccoides* JCM1395T Achieved Intratumoral Growth with Minimal Inflammation: Evidence for Live Bacterial Therapeutic Potential by an Optimized Sample Preparation and Colony PCR Method / S. Nomura, E.W. Sukowati, Y. Shigeno [и др.] // *Pharmaceutics*. – 2023. – Т. 15. – № 3. – С. 989.

179. Sihra N. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection / N. Sihra, A. Goodman, R. Zakri [et al.] // *Nature Reviews Urology*. – 2018. – Vol. 15. – № 12. – P. 750-776.

180. Chikindas M.L. Functions and emerging applications of bacteriocins / M.L. Chikindas, R. Weeks, D. Drider [et al.] // *Current Opinion in Biotechnology*. – 2018. – Vol. 49. – P. 23-28.

181. Yang H.J. The Urinary Microbiome; Axis Crosstalk and Short-Chain Fatty Acid / H.J. Yang, D.S. Kim, K.W. Lee [и др.] // *Diagnostics*. – 2022. – Т. 12. – № 12. – С. 3119.

182. Yang H.J. The Effects of Short-Chain Fatty Acids in Urological Diseases / H.J. Yang, D.S. Kim // *Urogenital Tract Infection*. – 2022. – Vol. 17. – № 1. – P. 8-13.