

Патогенетическая роль и возможности коррекции нарушения кишечной микробиоты при инфекции мочевых путей

Н. В. СТУРОВ, *С. В. ПОПОВ, В. А. ЖУКОВ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация

Pathogenetic Role and Possibilities for Correction of Gut Microbiota Disorders in Urinary Tract Infections

NIKOLAY V. STUROV, *SERGEY V. POPOV, VLADIMIR A. ZHUKOV

RUDN University, Moscow, Russian Federation

Резюме

В статье представлены современные данные о роли кишечной микробиоты в развитии инфекций мочевых путей. Показаны основные патогенетические механизмы, способствующие хроническому рецидивирующему течению заболевания, распространению устойчивости к антимикробным препаратам и их связь с нарушениями кишечной микробиоты. Известно, что большинство возбудителей мочевых инфекций происходят из кишечной микробиоты, где они длительно существуют, формируя резервуары. Нормальный состав и функции микробиоты препятствуют колонизации кишечника патогенными бактериями и снижают риск развития данного заболевания. Рассматриваются пути коррекции посредством диеты, пробиотиков и трансплантации фекальной микробиоты. Модуляция кишечной микробиоты может стать перспективным подходом в терапии и профилактике инфекций мочевых путей. Между тем, качественная доказательная база по эффективности рассматриваемой стратегии не сформирована. Требуется дальнейшие исследования в данном направлении.

Ключевые слова: кишечная микробиота; инфекции мочевых путей; пробиотики; трансплантация фекальной микробиоты; лактобактерии

Для цитирования: Стуров Н. В., Попов С. В., Жуков В. А. Патогенетическая роль и возможности коррекции нарушения кишечной микробиоты при инфекции мочевых путей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 7–8: 100–108. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-100-108.

Abstract

The article presents current data on the role of gut microbiota in the development of urinary tract infections. The main pathogenetic mechanisms contributing to the chronic recurrent course of the disease, the spread of antimicrobial resistance, as well as their connection to the disorders of gut microbiota are shown. It is known that most pathogens of urinary infections originate from the gut microbiota, where they exist for a long time, forming reservoirs. The normal composition and functions of the microbiota prevent colonization of the intestine by pathogenic bacteria and reduce the risk of developing this disease. Ways of correction through diet, probiotics, as well as fecal microbiota transplantation are considered. Modulation of gut microbiota may be a promising approach in the treatment and prevention of urinary tract infections. Meanwhile, a qualitative evidence base on the effectiveness of this strategy has not been formed. Further research in this direction is required.

Keywords: gut microbiota; urinary tract infections; probiotics; fecal microbiota transplantation; lactobacilli

For citation: Sturov N. V., Popov S. V., Zhukov V. A. Pathogenetic Role and Possibilities for Correction of Gut Microbiota Disorders in Urinary Tract Infections. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 7–8: 100–108. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-100-108.

Введение

Инфекции мочевых путей (ИМП) являются одной из самых распространённых нозологий в современной структуре инфекционных заболеваний [1, 2]. До 50% всех женщин хотя бы раз в

жизни сталкивались с эпизодами ИМП [3, 4]. Развитие заболевания сопровождается снижением качества жизни пациентов, социальными и экономическими последствиями [5–7]. Снижение качества жизни пациентов обусловлено симптомами заболевания, частой необходимостью

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. Миклухо-Маклая, 6, РУДН, г. Москва, Российская Федерация, 117198.
E-mail: servit77@yandex.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 32 11th Parkovaya Street, Pulmonology Research Institute, Moscow, 105077 Russian Federation.
E-mail: servit77@yandex.ru

проведения посевов мочи и визуализационных исследований, неоднократными визитами к врачу, связанными с хроническим и часто рецидивирующим течением ИМП [7–10]. В основе патогенеза ИМП лежит воспалительная реакция в ответ на бактериальную инвазию эпителия мочевых путей, проявляющаяся симптомами, лейкоцитурией и бактериурией. Восходящая миграция кишечных бактерий является наиболее частым путём проникновения возбудителей в мочевые пути, что позволяет рассматривать ИМП как вариант эндогенной инфекции и подчёркивает важную роль кишечной микробиоты (КМ) в развитии данного заболевания [1, 11–14].

Кишечная микробиота представляет собой совокупность микроорганизмов, населяющих кишечник человека и образующих микроэкологическую систему, которая находится в состоянии динамического равновесия. В этой системе реализуется сложный комплекс взаимодействий бактерий между собой, в результате чего образуются микробные ассоциации, занимающие определённые метаболические ниши. Другой комплекс взаимодействий реализуется в системе «КМ — хозяин», в процессе которого регулируются многие функции макроорганизма. Нормальная КМ поддерживает состояние гомеостаза, является важным фактором в формировании здоровья человека и выполняет множество функций: способствует перевариванию пищи, участвует в метаболизме макроэлементов и желчных кислот, синтезирует витамины и незаменимые аминокислоты, а также поддерживает целостность слизистого барьера, защищает макроорганизм от патогенов и участвует в формировании иммунной защиты [15–17].

Состав и функции КМ во многом изучены благодаря использованию молекулярно-генетических методов, таких как секвенирование 16S рРНК. Такие методы позволяют определять новые, ранее неизвестные штаммы микроорганизмов, сравнивать их между собой и оценивать вклад отдельных генов в формирование вирулентности и патогенных способностей штаммов [18]. В кишечнике сосуществуют порядка 1014 различных микроорганизмов, что сопоставимо с количеством клеток в человеческом теле, а совокупность всех генов микроорганизмов во много раз превышает собственный геном человека [19]. КМ подразделяется на облигатную (резидентную, индигенную), составляющую большую часть и выполняющую важные для человека функции, и факультативную (транзиторную). В норме доминирующими представителями в кишечнике взрослого человека являются бактерии филотипов *Firmicutes* (к ним относятся бактерии рода *Lactobacillus*) и *Bacteroidetes*. На долю этих двух филотипов приходится около 90% микробиоты.

Остальную долю в структуре занимают: *Actinobacteria* (к ним относится род *Bifidobacterium*), *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Fusobacteria* [20–22]. Известно, что комменсальные бактерии способны передаваться в популяции и препятствовать колонизации патогенными бактериями, распространяющимися подобным образом [23]. На состав и функции КМ оказывают воздействие внешние факторы: диета, физическая активность, алкоголь, курение, стресс, медикаменты, в особенности антимикробные препараты. Качественный и количественный состав КМ также может изменяться в зависимости от возраста или наличия сопутствующих заболеваний, в том числе инфекций [18, 24–30]. Нарушение состава КМ (дисбиоз) повышает риск развития некоторых заболеваний, включая ИМП [31–33].

Взаимосвязь нарушения микробиоты кишечника с развитием инфекции мочевых путей

Основными возбудителями неосложнённых ИМП в России являются энтеробактерии (91,7%). Наиболее частые виды из них — *Escherichia coli* (74,6%) и *Klebsiella pneumoniae* (9,6%) [34]. Частота, спектр и свойства уропатогенов, в том числе резистентность к антимикробным препаратам, могут в значительной степени различаться в зависимости от географического положения. Это характерно как для внебольничных, так и для внутрибольничных ИМП [4, 35]. Многие уропатогены являются частью КМ [22, 29]. Это обуславливает повышение риска развития заболевания у пациентов с нарушением состава и функций КМ. Обнаружено, что увеличение на 1% количества *Escherichia* spp. или *Enterococcus* spp. в кишечнике является независимым фактором риска бактериурии и ИМП [36]. В работе V. L. Tchesnokova и соавт. [37] показано, что у 8,8% здоровых женщин, без предшествующей ИМП, в кишечнике присутствовала устойчивая к фторхинолонам уропатогенная *E.coli*, обладающая повышенной способностью к персистенции, а также к проникновению в мочевыводящие пути с развитием бактериурии. В исследовании K. L. Nielsen и соавт. [38] было продемонстрировано, что у 42 (87%) из 48 пациентов возбудитель ИМП, выделенный из мочи пациентов, был обнаружен у них и в фекальной флоре. Кроме того, у 26 (54%) пациентов штамм возбудителя ИМП преобладал над другими клонами в фекальной флоре, а в 11 (23%) случаях занимал промежуточное положение. Отмечается, что у остальных 6 (13%) пациентов в фекальной флоре также могли находиться соответствующие возбудители ИМП, которые, вероятно, не были обна-

ружены из-за ограничений в методике исследования или источником инфекции, предположительно, могла служить микробиота влагалища [38].

Уропатогены способны длительно существовать в составе КМ, конкурируя за питательные вещества с другими её представителями, обуславливая бессимптомную кишечную колонизацию [37, 39]. Так образуется резервуар уропатогенной флоры и появляется возможность распространения инфекционных штаммов в популяции и развития ИМП (особенно у членов одной семьи) [37, 40, 41]. Идентификация штаммов уропатогенных бактерий в образцах кала и мочи показала возможность их миграции между кишечным резервуаром и мочевыводящими путями [42]. Такая миграция способствует повышению распространённости определённых штаммов, а также ведёт к увеличению числа антибиотикорезистентных бактерий в популяции [37, 40, 41].

ИМП чаще развиваются у женщин, вследствие анатомических особенностей уретры и её близкого расположения к анусу. Это способствует миграции уропатогенных штаммов из кишечника и колонизации ими вагинальной и периуретральной областей, что является первоначальным этапом в патогенезе ИМП [1, 14, 43, 44]. Далее происходит миграция уропатогенов в просвет мочевого пузыря и адгезия к поверхности зонтичных клеток, чему способствуют дополнительные факторы вирулентности, такие как бактериальные адгезины FimH. Уропатогены способны проникать внутрь клеток, образуя внутриклеточные бактериальные сообщества (IBCs). С помощью такой формы персистенции происходит размножение уропатогенов и формирование покоящихся внутриклеточных резервуаров (QIRs) в нижележащих эпителиальных клетках. Это помогает возбудителю защищаться от внешних механических и иммунологических воздействий со стороны макроорганизма. Выход уропатогенов из IBCs приводит к реинвазии соседних клеток. В ответ на инвазию развивается воспалительный процесс в мочевом пузыре с соответствующей клинической картиной. Такая система позволяет уропатогенам длительно персистировать и сохранять свою жизнеспособность в течение многих месяцев, а при некоторых обстоятельствах — мигрировать выше по мочевыводящим путям, колонизировать почки с развитием пиелонефрита [14, 44]. Кроме того, в работе B. Owngi и соавт. [45] была показана возможность транслокации уропатогенных *E.coli* (UPEC) через эпителий кишечника в кровоток, а затем в органы мочевыводящей системы.

Успешному выживанию уропатогенов в кишечнике, а также миграции и колонизации мочевыводящих путей способствуют кодируемые бактериями факторы вирулентности, которые являются предметом значительного коли-

чества современных исследований. Было показано, что наличие факторов fimH, fyuA, ompT, traT, и kpsMTII коррелирует с образованием прочной биоплёнки, множественной лекарственной устойчивостью и синтезом гемолизина [46]. Факторы вирулентности представляют собой токсины, пили, адгезины и прочие элементы, приобретаемые бактериями в процессе филогенеза и повышающие их способность к адгезии, инвазии и активной жизнедеятельности в конкурентных условиях среды кишечника, а также распространению в мочевыводящих путях [1, 47–51]. Факторы вирулентности могут быть переданы другим бактериям, приобретены в процессе миграции, а также их экспрессия может зависеть от состава и функций окружающей микробиоты. При наличии определённых питательных веществ, вырабатываемых другими бактериями, патогенные штаммы могут экономить энергию, останавливая экспрессию отдельных факторов [31, 52, 53].

Наиболее вирулентной филогруппой *E.coli* является группа B2. Именно представители этой группы чаще всего становятся возбудителями ИМП. Предполагается, что менее патогенные штаммы должны приобретать дополнительные факторы вирулентности для возможности успешного инфицирования мочевыводящих путей [52–54]. Между тем, до настоящего времени чёткой геномной подписи уровирулентности не идентифицировано, что означает сохраняющуюся невозможность прогнозировать развитие эпизода ИМП на основании наличия у штаммов определённых факторов вирулентности [54, 55]. В исследовании K. L. Nielsen и соавт. [55] было установлено, что возбудители ИМП практически неотличимы от своих фекальных аналогов у одних и тех же пациентов. Кроме этого, было показано, что у здоровых, никогда ранее не болевших ИМП женщин в кишечнике содержались штаммы филогрупп B2, способные вызывать данное заболевание. Эти результаты демонстрируют, что штаммы UPEC способной к вирулентности [54, 55]. Восприимчивость к развитию ИМП связана с дисфункцией мочевыводящих путей и/или генетическими механизмами; участвующие в контроле врождённого иммунного ответа на инфы успешно колонизировать как кишечник, так и мочевой пузырь без дополнительной адаптации [55]. Таким образом, риск развития ИМП определяется не только конкретными факторами патогенности штамма, а сочетанием вариабельной восприимчивости хозяина и свойств его защитных механизмов с фенотипами баккекции, включая местные IgA, препятствующие колонизации слизистой оболочки мочевого пузыря [56, 57].

Особенности течения инфекции мочевых путей, связанные с нарушением микробиоты кишечника

Наиболее характерной особенностью течения ИМП у женщин является тенденция к частым рецидивам, возникающим обычно в первые три месяца после перенесённой первичной инфекции, что свидетельствует о недостаточной эффективности современной терапии и профилактики эпизодов данного заболевания [8, 10, 58]. При этом поведенческие меры, используемые для профилактики, также зачастую оказываются неэффективными [7]. Известно, что важными факторами риска рецидивирования ИМП являются нарушение КМ и резистентность возбудителей к используемым антимикробным препаратам [59, 60]. Предполагается, что основными независимыми путями рецидивирования являются формирование резервуара уропатогенов в кишечнике с последующей колонизацией мочевого пузыря или длительная персистенция бактерий в мочевыводящих путях [42]. Наибольшее значение в риске рецидива ИМП отводится изменениям качественного и количественного состава КМ с формированием резервуара уропатогенных штаммов [14, 36, 61, 62]. Известно, что развитию инфекции часто предшествует нарастание уропатогенов в кишечнике. Идентификация штаммов возбудителей ИМП в последовательно собранных образцах мочи и фекалий показала повторяющуюся передачу уропатогенов между мочевыводящими путями и их кишечным резервуаром. В исследовании R. Thänert и соавт. [42] обнаружено, что уропатогенные штаммы способны сохраняться в кишечных резервуарах даже после проведения курса антимикробной терапии ИМП и достижения стерильных образцов мочи, а затем вызывать повторные эпизоды заболевания. В другом исследовании, проведённом B. M. Forde и соавт. [13], наблюдали пациентку с рецидивирующей ИМП в течение 5 лет, кишечник которой был постоянно колонизирован группой уропатогенов штамма ST131, способных вызывать развитие заболевания, несмотря на терапию несколькими антибиотиками. В работе H. L. Schreiber и соавт. [54] наблюдали высокую частоту рецидивов ИМП, возбудителем которой являлся один и тот же штамм.

В течение ряда лет предполагали, что у здоровых людей моча стерильна до того, как достигнет уретры. В настоящее время это объясняется неспособностью стандартных микробиологических методов идентифицировать значительную часть видов бактерий в моче. Современные данные многочисленных исследований показывают, что мочевыводящие пути являются местом обитания большого разнообразия видов бактерий,

которые предположительно играют защитную роль, а дисбаланс в их среде опасен развитием функциональных нарушений и инфекций [63–67]. Защитная роль микробиоты была показана в работе D. Horwitz и соавт. [60], где пациенты с развившейся ИМП обладали меньшим микробным разнообразием мочи по сравнению с теми, у которых за время исследования не было отмечено новых эпизодов заболевания. Подобные результаты отмечаются в работе K. J. Thomas-White и соавт. [68], где послеоперационный риск развития ИМП был ассоциирован с истощением популяций *Lactobacillus* и увеличением количества патогенов в микробиоме мочи.

Таким образом, в настоящее время получены данные о взаимосвязи нарушения КМ с развитием и течением ИМП. В связи с этим особый интерес представляют результаты исследований, посвящённых изучению возможностей коррекции нарушения КМ в комплексной терапии и профилактике рецидивов ИМП.

Коррекция кишечной микробиоты при инфекции мочевых путей

Высокая частота рецидивов и растущая устойчивость уропатогенов к антимикробным препаратам наряду со значимостью комменсальных представителей микробиоты обуславливают необходимость исследования возможностей применения альтернативных неантибиотических средств для лечения и профилактики рецидивов ИМП [14, 69, 70]. Одним из перспективных методов такого лечения может оказаться коррекция КМ [1, 14, 36]. Определено, что регуляция микробиома мочевыводящих путей возможна путём коррекции КМ. Это достигается за счёт модификации диеты и применения пробиотиков.

Установлено, что диета, основанная на растительной пище, с высоким содержанием в рационе овощей и фруктов, включающая различные бобовые и злаковые продукты, а также с ограничением употребления или полным отказом от мяса и яиц, связана с разнообразием полезных комменсальных бактерий. У людей, придерживающихся данного типа питания, в КМ отмечается большое содержание различных полезных бактерий филотипа *Firmicutes* (в т.ч. *Lactobacillus* spp., *Ruminococcus* spp., *Eubacterium rectale* и *Roseburia* spp.) [71–73]. Было показано, что высокая относительная численность представителей родов *Faecalibacterium* и *Romboutsia* (тип *Firmicutes*) ассоциирована со снижением риска развития ИМП [32]. Увеличение относительной численности *Bifidobacterium* spp. также связано с диетой, основанной на растительном рационе и большом содержании в нем богатых клетчаткой

продуктов [71, 73]. J.-C. Lagier и соавт. [74] продемонстрировали возможность *Lactobacillus reuteri*, попадающей в желудочно-кишечный тракт вместе с употреблением йогурта, колонизировать мочевыводящие пути. Употребление подобных продуктов, содержащих пробиотические штаммы, также ассоциировано со снижением риска развития ИМП [75]. Напротив, употребление мяса, в особенности приверженность основанной исключительно на продуктах животного происхождения диетам, употребление продуктов питания с высоким содержанием жира/сахара и низким содержанием клетчатки уменьшает количество полезных *Firmicutes*, а также способствует увеличению относительной численности патогенов в КМ. При этом даже краткосрочная диета способна изменять состав микробиоты, а при длительном соблюдении данного типа питания может повышаться риск развития некоторых заболеваний [71, 73, 76].

Пробиотиками являются апатогенные для человека бактерии, способные проявлять в отношении патогенной флоры антагонистическую активность и способствовать восстановлению нормального состав КМ [77]. Согласно современному консенсусному определению, пробиотики — это «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [78]. Чаще всего в качестве пробиотиков используют штаммы молочнокислых бактерий (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Enterococcus*, *Streptococcus* и т.д.), представителей *Bifidobacterium* и *Saccharomyces boulardii* [78, 79]. Полезные свойства и возможные применения этих микроорганизмов изучаются в отношении различных заболеваний, в том числе при ИМП. Влияние лактобацилл на развитие ИМП может быть реализовано за счёт: конкуренции с уропатогенами за питательные вещества и локусы прикрепления к слизистой оболочке; ингибирующего влияния, подавления экспрессии генов вирулентности посредством выработки продуктов жизнедеятельности (перекись водорода, органические кислоты и снижение pH среды); образования антимикробных пептидов — бактериоцинов, оказывающих бактерицидное действие [80–83].

Результаты некоторых исследований продемонстрировали значительную ингибирующую активность лактобацилл и других пробиотических штаммов бактерий в отношении уропатогенов, в том числе устойчивых к антибиотикам, и подавление их способности к адгезии *in vitro* [84–87]. Так, при оценке способности пробиотических штаммов подавлять рост уропатогенов на различных средах, зоны ингибирования различались для разных комбинаций пробиотик — патоген, но в большинстве случаев превышали 10 мм, максимально составляя до 33 мм в диаметре [84–86]. В

работе D. G. de Llano и соавт. [87] была показана способность пробиотиков подавлять адгезию уропатогенов к клеткам мочевого пузыря. Процент ингибирования также различался для разных комбинаций пробиотик — уропатоген и находился в диапазоне от 16,5% до 53,7%. При оценке влияния пробиотиков *in vivo* на развитие ИМП существующими исследованиями были получены неоднозначные результаты. Известно, что пробиотики, как и диета, способны регулировать КМ [88, 89].

Между тем, только небольшое число работ с ограниченным числом испытуемых оценивали непосредственное влияние приёма пероральных пробиотиков на развитие ИМП. Была проведена оценка эффективности 12-месячной профилактики пероральными препаратами *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14 по сравнению с ежедневным приёмом 480 мг триметоприма-сульфаметоксазола. В группе антибиотиков частота эпизодов заболевания снизилась в среднем с 7 до 2,9 в год, а в группе пробиотиков — с 6,8 до 3,3 эпизодов в год. Кроме того, устойчивость к антибиотикам увеличилась в группе триметоприма-сульфаметоксазола с начальных значений 20–40% до 80–95%, чего не наблюдалось в группе пробиотиков [90].

Некоторые исследования отмечают эффективность сочетания пробиотических штаммов, клюквы и витамина С для профилактики рецидивов ИМП [91, 92]. E. Murina и соавт. [93] исследовали сочетание штаммов *Lactobacillus paracasei* LC11, клюквы и D-маннозы. Сообщается, что у 52,9% участников контрольной группы развились рецидивы ИМП, в то время как в группах комбинированного лечения доля заболевших составила 15,5 и 16,0%. В некоторых исследованиях было показано отсутствие изменений в соотношении уропатоген/лактобациллы в моче при приёме пробиотиков GR-1 и RC-14 в течение 3 мес. [94]. Отсутствовал значимый эффект и в исследовании приёма штаммов пробиотиков RC-14, GR-1, LGG и BB-12 у больных с повреждением спинного мозга и ИМП [95]. Можно надеяться, что дальнейшее изучение возможности коррекции КМ при использовании пробиотиков у пациентов с ИМП будет способствовать рациональному их применению.

Одним из возможных методов коррекции КМ является трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), представляющая собой перенос фекальной микробиоты от здорового донора реципиенту [96]. Хотя в настоящее время единственным показанием к ТФМ является лечение рецидивирующей инфекции *Clostridioides difficile*, результаты некоторых исследований демонстрируют эффективность этого метода при ИМП со значительным снижением частоты её реци-

дивов [97–99]. Ретроспективный анализ показал снижение частоты ИМП в среднем от 4 эпизодов в год до 1 у пациентов, перенесших ТФМ для терапии инфекции *Clostridioides difficile*. Так же было показано улучшение профиля чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, вызывающих ИМП [97].

Ряд клинических случаев свидетельствует о потенциальной эффективности коррекции КМ с помощью данного метода в отношении ИМП. Так, был продемонстрирован клинический случай, в котором у пациентки с 25-летней историей рецидивирующей ИМП в анамнезе после ТФМ полностью исчезли симптомы заболевания, а за 25 последующих месяцев наблюдения отсутствовали рецидивы [100]. В другом клиническом случае, после ТФМ отсутствовали рецидивы ИМП в период 12-месячного наблюдения реципиента почечного трансплантата, а ранее выявленная *K. pneumoniae*, продуцирующая бета-лактамазы расширенного спектра, в дальнейшем не определялась в образцах мочи и кала, предоставленных спустя 4 и 8 мес. от трансплантации микробиоты [101].

Подобные результаты описаны для пациентки с синдромом раздражённого кишечника и часто рецидивирующей ИМП (5 эпизодов за 6 мес., 3 из них за 2 мес. до исследования), у которой также отсутствовали рецидивы инфекции и рост микробов в моче через 8 мес. после ТФМ [98]. Аналогично, у пациентки с рецидивирующей ИМП и дисбиозом с преобладанием в КМ Enterobacteriaceae (74%), после ТФМ отсутствовали новые эпизоды инфекции, относительная численность Enterobacteriaceae в кишечнике снизилось до 0,07%, а микробное разнообразие было сопоставимо с составом КМ донора [102]. Данные результаты свидетельствуют о важности роли КМ у пациентов с ИМП и успешном влиянии её коррекции на частоту эпизодов заболевания. ТФМ может оказаться перспективным

методом коррекции КМ у пациентов с ИМП и требует дальнейшего изучения [103, 104].

Заключение

ИМП широко распространены в современном мире. На сегодняшний день доказана связь развития заболевания с изменениями в КМ. Состав и функции КМ являются предметом многочисленных исследований. Нормальная КМ способствует поддержанию гомеостаза, участвует в метаболических процессах и синтезе полезных веществ, препятствует развитию заболеваний. Снижение микробного разнообразия комменсальных бактерий и увеличение содержания патогенов ассоциированы с повышением риска развития ИМП, а формирование кишечных резервуаров уропатогенов обуславливает хроническое течение заболевания с частыми рецидивами и способствует значительному распространению устойчивости к антибиотикам среди возбудителей. В связи с этим изучается применение альтернативных стратегий терапии и профилактики путём коррекции КМ. Было показано, что устранение нарушений в КМ способствует профилактике рецидивов ИМП. Коррекция микробиоты возможна посредством диеты, использования пробиотиков и методики ТФМ. Между тем, данные немногочисленных исследований показали различную эффективность обозначенных методов в отношении ИМП, а качественная доказательная база по их использованию ещё не сформирована. Использование методик коррекции КМ может стать перспективным терапевтическим подходом в лечении и профилактике ИМП и требует дальнейшего изучения.

Работа выполнена в рамках НИР №033802-0-000 «Исследование микрофлоры кишечника и методов её коррекции у пациентов с заболеваниями почек и мочевыводящих путей».

Литература/References

1. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015;13 (5): 269–284. doi: 10.1038/nrmicro3432.
2. Frumkin K. Bacteriology of urinary tract infections in emergency patients aged 0–36 months. J Emerg Med. 2015;48 (4): 405–415. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.11.004.
3. Suskind A.M., Saigal C.S., Hanley J.M., Lai J., Setodji C.M., Clemens J.Q. Incidence and management of uncomplicated recurrent urinary tract infections in a national sample of women in the United States. Urology. 2016; 90: 50–55. doi: 10.1016/j.urol.2015.11.051.
4. Tandoogdu Z., Wagenlehner F.M.E. Global epidemiology of urinary tract infections. Curr Opin Infect Dis. 2016; 29 (1): 73–79. doi: 10.1097/QCO.0000000000000228.
5. Gaitonde S., Malik R.D., Zimmern P.E. Financial Burden of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: A Time-driven Activity-based Cost Analysis. Urology. 2019; 128: 47–54. doi: 10.1016/j.urol.2019.01.031.
6. Renard J., Ballarini S., Mascarenhas T., Zahran M., Quimper E., Choucair J., Iselin C.E. Recurrent lower urinary tract infections have a detrimental effect on patient quality of life: a prospective, observational study. Infect Dis Ther. 2015; 4 (1): 125–135. doi: 10.1007/s40121-014-0054-6.
7. Wagenlehner F., Wullt B., Ballarini S., Zingg D., Naber K.G. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2018; 18 (1): 107–117. doi: 10.1080/14737167.2017.1359543.
8. Brubaker L., Carberry C., Nardos R., Carter-Brooks C., Lowder J.L. American Urogynecologic Society Best-Practice Statement: Recurrent Urinary Tract Infection in Adult Women. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2018; 24 (5): 321–335. doi: 10.1097/SPV.0000000000000550.
9. Medina M., Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. Ther Adv Urol. 2019; 11. doi: 10.1177/1756287219832172.
10. Rich S.N., Klann E.M., Almond C.R., Larkin E.M., Nicolette G., Ball J.D. Associations between antibiotic prescriptions and recurrent urinary tract infections in female college students. Epidemiol Infect. 2019; 147: e119. doi: 10.1017/S0950268818003369.
11. McLellan L.K., Hunstad D.A. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. Trends Mol Med. 2016; 22 (11): 946–957. doi: 10.1016/j.molmed.2016.09.003.
12. Aragón I.M., Herrera-Imbroda B., Queipo-Ortuño M.I., Castillo E., Del Moral J.S., Gómez-Millán J., Yucel G., Lara M.F. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. European Urology Focus. 2018; 4 (1): 128–138. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001.

13. Forde B.M., Roberts L.W., Phan M.-D., Peters K.M., Fleming B.A., Russell C.W., Lenherr S.M., Myers J.B., Barker A.P., Fisher M.A., Chong T., Yin W., Chan K., Schembri M.A., Mulvey M.A., Beatson S.A. Population dynamics of an *Escherichia coli* ST131 lineage during recurrent urinary tract infection. *Nature Communications*. 2019; 10 (1): 3643. doi: 10.1038/s41467-019-11571-5.
14. Klein R.D., Hultgren S.J. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nature Reviews Microbiology*. 2020; 18 (4): 211–226. doi: 10.1038/s41579-020-0324-0.
15. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017; 474 (11): 1823–1836. doi: 10.1042/BCJ20160510.
16. Rowland I., Gibson G., Heinken A., Scott K., Swann J., Thiele I., Tuohy K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018; 57 (1): 1–24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8.
17. Lin L., Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol*. 2017; 18 (1): 2. doi: 10.1186/s12865-016-0187-3.
18. Kährström C.T., Pariente N., Weiss U. Intestinal microbiota in health and disease. *Nature*. 2016; 535 (7610): 47–47. doi: 10.1038/535047a.
19. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*. 2016; 14 (8): e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
20. Harmsen H.J.M., de Goffau M.C. The Human Gut Microbiota. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 902: 95–108. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_7.
21. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R., Fernandes G.R., Tap J., Bruls T., Batto J.M., Bertalan M., Borruel N., Casellas F., Fernandez L., Gautier L., Hansen T., Hattori M., Hayashi T., Kleerebezem M., Kurokawa K., Leclerc M., Levenez F., Manichanh C., Nielsen H.B., Nielsen T., Pons N., Poulain J., Qin J., Sicheritz-Ponten T., Tims S., Torrents D., Ugarte E., Zoetendal E.G., Wang J., Guarner F., Pedersen O., de Vos W.M., Brunak S., Doré J., MetaHIT Consortium, Antolín M., Artiguenave F., Blottiere H.M., Almeida M., Brechot C., Cara C., Chervaux C., Cultrone A., Delorme C., Denariac G., Dervyn R., Foerstner K.U., Friss C., van de Guchte M., Guedon E., Haimet F., Huber W., van Hylckama-Vlieg J., Jamet A., Juste C., Kaci G., Knol J., Lakhadri O., Layec S., Le Roux K., Maguin E., Mérieux A., Melo Minardi R., M'rimini C., Muller J., Oozeer R., Parkhill J., Renault P., Rescigno M., Sanchez N., Sunagawa S., Torrejon A., Turner K., Vandemeulebrouck G., Varela E., Winogradsky Y., Zeller G., Weissenbach J., Ehrlich S.D., Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473 (7346): 174–180. doi: 10.1038/nature09944.
22. Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., Sasikala M., Reddy D.N. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (29): 8787–8803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
23. Browne H.P., Neville B.A., Forster S.C., Lawley T.D. Transmission of the gut microbiota: spreading of health. *Nat Rev Microbiol*. 2017; 15 (9): 531–543. doi: 10.1038/nrmicro.2017.50.
24. Coman V., Vodnar D.C. Gut microbiota and old age: Modulating factors and interventions for healthy longevity. *Exp Gerontol*. 2020; 141: 111095. doi: 10.1016/j.exger.2020.111095.
25. Hasan N., Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*. 2019; 7: e7502. doi: 10.7717/peerj.7502.
26. Wen L., Duffy A. Factors Influencing the Gut Microbiota, Inflammation, and Type 2 Diabetes. *J Nutr*. 2017; 147 (7): 1468S–1475S. doi: 10.3945/jn.116.240754.
27. Engen P.A., Green S.J., Voigt R.M., Forsyth C.B., Keshavarzian A. The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. *Alcohol Res*. 2015; 37 (2): 223–236.
28. Distrutti E., Monaldi L., Ricci P., Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (7): 2219–2241. doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2219.
29. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggiano G.A.D., Gasbarrini A., Mele M.C. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019; 7 (1). doi: 10.3390/microorganisms7010014.
30. Valeriani E., Gallé F., Cattaruzza M.S., Antinozzi M., Gianfranceschi G., Postiglione N., Romano Spica V., Liguori G. Are nutrition and physical activity associated with gut microbiota? A pilot study on a sample of healthy young adults. *Ann Ig*. 2020; 32 (5): 521–527. doi: 10.7416/ai.2020.2372.
31. Bäuml A.J., Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*. 2016; 535 (7610): 85–93. doi: 10.1038/nature18849.
32. Magruder M., Edusei E., Zhang L., Albakry S., Satlin M.J., Westblade L.F., Malha L., Sze C., Lubetzky M., Dadhania D.M., Lee J.R. Gut commensal microbiota and decreased risk for Enterobacteriaceae bacteriuria and urinary tract infection. *Gut Microbes*. 2020; 12 (1). doi: 10.1080/19490976.2020.1805281.
33. Duvallet C., Gibbons S.M., Gurry T., Irizarry R.A., Alm E.J. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun*. 2017; 8. doi: 10.1038/s41467-017-01973-8.
34. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. и исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21 (2): 134–146. doi: 10.36488/cmasc.2019.2.134-146. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnic A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. and «DARMIS-2018» Study group. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study «DARMIS-2018». *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21 (2): 134–146. doi: 10.36488/cmasc.2019.2.134-146. (in Russian)]
35. Choe H.-S., Lee S.-J., Cho Y.-H. et al. Aspects of urinary tract infections and antimicrobial resistance in hospitalized urology patients in Asia: 10-Year results of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU). *J Infect Chemother*. 2018; 24 (4): 278–283. doi: 10.1016/j.jiac.2017.11.013.
36. Magruder M., Sholi A.N., Gong C., Zhang L., Edusei E., Huang J., Albakry S., Satlin M.J., Westblade L.F., Crawford C., Dadhania D.M., Lubetzky M., Taur Y., Littman E., Ling L., Burnham P., De Vlaminck I., Pamer E., Suthanthiran M., Lee J.R. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. *Nat Commun*. 2019; 10 (1): 5521. doi: 10.1038/s41467-019-13467-w
37. Tchesnokova V.L., Rechkina E., Chan D., Haile H.G., Larson L., Ferrier K., Schroeder D.W., Solyanik T., Shibuya S., Hansen K., Ralston J.D., Riddell K., Scholes D., Sokurenko E.V. Pandemic uropathogenic fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* have enhanced ability to persist in the gut and cause bacteriuria in healthy women. *Clin Infect Dis*. 2020; 70 (5): 937–939. doi: 10.1093/cid/ciz547.
38. Nielsen K.L., Dinesen P., Larsen P., Frimodt-Møller N. Faecal *Escherichia coli* from patients with *E.coli* urinary tract infection and healthy controls who have never had a urinary tract infection. *Journal of medical microbiology*. doi: 10.1099/jmm.0.068783-0.
39. Conway T., Cohen P.S. Commensal and pathogenic *Escherichia coli* metabolism in the gut. *Microbiol Spectr*. 2015; 3 (3). doi: 10.1128/microbiolspec.MBP-0006-2014.
40. Madigan T., Johnson J.R., Clabots C., Johnston B.D., Porter S.B., Slater B.S., Banerjee R. Extensive Household Outbreak of Urinary Tract Infection and Intestinal Colonization due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Sequence Type 131. *Clin Infect Dis*. 2015; 61 (1): e5–12. doi: 10.1093/cid/civ273.
41. Mohamed M., Clabots C., Porter S.B., Bender T., Thuras P., Johnson J.R. Large fecal reservoir of *Escherichia coli* sequence type 131-H30 subclone strains that are shared within households and resemble clinical ST131-H30 isolates. *J Infect Dis*. 2020; 221 (10): 1659–1668. doi: 10.1093/infdis/jiz669.
42. Thäner R., Reske K.A., Hink T., Wallace M.A., Wang B., Schwartz D.J., Seiler S., Cass C., Burnham C.A., Dubberke E.R., Kwon J.H., Dantas G. Comparative genomics of antibiotic-resistant uropathogens implicates three routes for recurrence of urinary tract infections. *mBio*. 2019; 10 (4). doi: 10.1128/mBio.01977-19.
43. Sabih A., Leslie S.W. Complicated Urinary Tract infections. in: StatPearls. statpearls publishing; 2020. Accessed November 29, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/>
44. Terlizzi M.E., Gribaudo G., Maffei M.E. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front Microbiol*. 2017; 8. doi: 10.3389/fmicb.2017.01566.
45. Owringi B., Masters N., Kuballa A., O'Dea C., Vollmerhausen T.L., Katouli M. Invasion and translocation of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from urosepsis and patients with community-acquired urinary tract infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37 (5): 833–839. doi: 10.1007/s10096-017-3176-4.
46. Baldiris-Avila R., Montes-Robledo A., Buelvas-Montes Y. Phylogenetic classification, biofilm-forming capacity, virulence factors, and antimicrobial resistance in uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC). *Curr Microbiol*. 2020; 77 (11): 3361–3370. doi: 10.1007/s00284-020-02173-2.
47. Conover M.S., Ruer S., Taganna J. et al. Inflammation-Induced Adhesin-Receptor Interaction Provides a Fitness Advantage to Uropathogenic *E.coli* during Chronic Infection. *Cell Host Microbe*. 2016; 20 (4): 482–492. doi: 10.1016/j.chom.2016.08.013.
48. Kalas V., Pinkner J.S., Hannan T.J., Hibbing M.E., Dodson K.W., Holehouse A.S., Zhang H., Tolia N.H., Gross M.L., Pappu R.V., Janetka J., Hultgren S.J. Evolutionary fine-tuning of conformational ensembles in FimH during host-pathogen interactions. *Sci Adv*. 2017; 3 (2): e1601944. doi: 10.1126/sciadv.1601944.
49. Luterbach C.L., Mobley H.L.T. Cross talk between MarR-like transcription factors coordinates the regulation of motility in uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 2018; 86 (12). doi: 10.1128/IAI.00338-18.
50. Spaulding C.N., Klein R.D., Ruer S., Kau A.L., Schreiber H.L., Cusumano Z.T., Dodson K.W., Pinkner J.S., Fremont D.H., Janetka J.W., Remaut H., Gordon J.L., Hultgren S.J. Selective depletion of uropathogenic *E.coli* from the gut by a FimH antagonist. *Nature*. 2017; 546 (7659): 528–532. doi: 10.1038/nature22972.
51. Subashchandrabose S., Mobley H.L.T. Virulence and fitness determinants of uropathogenic *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr*. 2015; 3 (4). doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0015-2012.
52. Nielsen K.L., Stegger M., Godfrey P.A., Feldgarden M., Andersen P.S., Frimodt-Møller N. Adaptation of *Escherichia coli* traversing from the faecal

- environment to the urinary tract. *Int J Med Microbiol*. 2016; 306 (8): 595–603. doi: 10.1016/j.ijmm.2016.10.005.
53. Hashemizadeh Z., Kalantar-Neyestanaki D., Mansouri S. Association between virulence profile, biofilm formation and phylogenetic groups of *Escherichia coli* causing urinary tract infection and the commensal gut microbiota: A comparative analysis. *Microb Pathog*. 2017; 110: 540–545. doi: 10.1016/j.micpath.2017.07.046.
 54. Schreiber H.L.^{4th}, Conover M.S., Chou W.C., Hibbing M.E., Manson A.L., Dodson K.W., Hannan T.J., Roberts P.L., Stapleton A.E., Hooton T.M., Livny J., Earl A.M., Hultgren S.J. Bacterial virulence phenotypes of *Escherichia coli* and host susceptibility determine risk for urinary tract infections. *Sci Transl Med*. 2017; 9 (382). doi: 10.1126/scitranslmed.aaf1283.
 55. Nielsen K.L., Stegger M., Kiil K., Godfrey P.A., Feldgarden M., Lilje B., Andersen P.S., Frimodt-Møller N. Whole-genome Comparison of Urinary Pathogenic *Escherichia coli* and Faecal Isolates of UTI Patients and Healthy Controls. *Int J Med Microbiol*. 2017; 307 (8): 497–507. doi: 10.1016/j.ijmm.2017.09.007.
 56. Köves B., Wullt B. The Roles of the Host and the Pathogens in Urinary Tract Infections. *European Urology Supplements*. 2016; 15 (4): 88–94. doi: 10.1016/j.eurup.2016.04.005.
 57. Abraham S.N., Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15 (10): 655–663. doi: 10.1038/nri3887.
 58. The European Association of Urology. EAU Guidelines: Urological Infections. Uroweb. Accessed December 25, 2020. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
 59. Faine B.A., Harland K.K., Porter B., Liang S.Y., Mohr N. A clinical decision rule identifies risk factors associated with antimicrobial-resistant urinary pathogens in the emergency department: a retrospective validation study. *Ann Pharmacother*. 2015; 49 (6): 649–655. doi: 10.1177/1060028015578259.
 60. Horwitz D., McCue T., Mapes A.C., Ajami N.J., Petrosino J.E., Ramig R.F., Trautner B.W. Decreased microbiota diversity associated with urinary tract infection in a trial of bacterial interference. *J Infect*. 2015; 71 (3): 358–367. doi: 10.1016/j.jinf.2015.05.014.
 61. Köves B., Cai T., Veeratterapillay R., Pickard R., Seisen T., Lam T.B., Yuan C.Y., Bruyere F., Wagenlehner F., Bartoletti R., Geerlings S.E., Pilatz A., Pradere B., Hofmann E., Bonkat G., Wullt B. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A systematic review and meta-analysis by the European association of urology urological infection guidelines panel. *European Urology*. 2017; 72 (6): 865–868. doi: 10.1016/j.eururo.2017.07.014.
 62. Bahadori M., Motamedifar M., Derakhshandeh A., Firouzi R., Motamedi Borojeni A., Alinejad M., Naziri Z. Genetic relatedness of the *Escherichia coli* fecal population and strains causing urinary tract infection in the same host. *Microbiologyopen*. 2019; 8 (6): e00759. doi: 10.1002/mbo3.759.
 63. Magistro G., Stief C.G. The Urinary tract microbiome: the answer to all our open questions? *Eur Urol Focus*. 2019; 5 (1): 36–38. doi: 10.1016/j.euruf.2018.06.011.
 64. Mueller E.R., Wolfe A.J., Brubaker L. Female urinary microbiota. *Curr Opin Urol*. 2017; 27 (3): 282–286. doi: 10.1097/MOU.0000000000000396.
 65. Thomas-White K., Brady M., Wolfe A.J., Mueller E.R. The bladder is not sterile: History and current discoveries on the urinary microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2016; 11 (1): 18–24. doi: 10.1007/s11884-016-0345-8.
 66. Thomas-White K., Forster S.C., Kumar N., Van Kuiken M., Putonti C., Stares M.D., Hilt E.E., Price T.K., Wolfe A.J., Lawley T.D. Culturing of female bladder bacteria reveals an interconnected urogenital microbiota. *Nat Commun*. 2018; 9. doi: 10.1038/s41467-018-03968-5.
 67. Whiteside S.A., Razvi H., Dave S., Reid G., Burton J.P. The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. *Nat Rev Urol*. 2015; 12 (2): 81–90. doi: 10.1038/nrurol.2014.361.
 68. Thomas-White K.J., Gao X., Lin H., Fok C.S., Ghanayem K., Mueller E.R., Dong Q., Brubaker L., Wolfe A.J. Urinary microbes and post-operative urinary tract infection risk in urogynecologic surgical patients. *Int Urogynecol J*. 2018; 29 (12): 1797–1805. doi: 10.1007/s00192-018-3767-3.
 69. Beerepoot M., Geerlings S. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. *Pathogens*. 2016; 5 (2). doi: 10.3390/pathogens5020036.
 70. Matulay J.T., Mlynarczyk C.M., Cooper K.L. Urinary Tract infections in women: pathogenesis, diagnosis, and management. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2016; 11 (1): 53–60. doi: 10.1007/s11884-016-0351-x.
 71. Simpson H.L., Campbell B.J. Review article: dietary fibre–microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42 (2): 158–179. doi: 10.1111/apt.13248.
 72. De Filippis F., Pellegrini N., Vannini L., Jeffery I.B., La Storia A., Laghi L., Serrazanetti D.I., Di Cagno R., Ferracino L., Lazzi C., Turroni S., Cocolin L., Brigidi P., Neviani E., Gobbetti M., O'Toole P.W., Ercolini D. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016; 65 (11): 1812–1821. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309957.
 73. Sakkas H., Bozidis P., Touzios C., Kolios D., Athanasidou G., Athanasopoulou E., Gerou I., Gartzonika C. Nutritional Status and the Influence of the Vegan Diet on the Gut Microbiota and Human Health. *Medicina (Kaukas)*. 2020; 56 (2). doi: 10.3390/medicina56020088.
 74. Lagier J.-C., Mekhalif F., Merhej V., Chaudet H., Delerce J., Levasseur A., Raoult D. *Lactobacillus reuteri*: direct passage from ingested yogurts to urine microbiota. *bioRxiv*. Published online December 12, 2019; 2019.12.11.872788. doi: 10.1101/2019.12.11.872788.
 75. Kontiokari T., Laitinen J., Järvi L., Pokka T., Sundqvist K., Uhari M. Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77 (3): 600–604. doi: 10.1093/ajcn/77.3.600.
 76. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., Biddinger S.B., Dutton R.J., Turnbaugh P.J. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505 (7484): 559–563. doi: 10.1038/nature12820.
 77. Европейское региональное бюро ВОЗ. Англо-русский глоссарий основных терминов по вакцинологии и иммунизации (2009). Ссылка активна на 25.12.2020. <https://www.euro.who.int/ru/publications/bibliographical-databases/terminology-glossariesclassifications> [WHO Regional Office for Europe. English-Russian Glossary of Key Terms on Vaccinology and Immunization (2009). Accessed December 25, 2020. <https://www.euro.who.int/ru/publications/bibliographical-databases/terminology-glossariesclassifications> (in Russian)]
 78. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., Morelli L., Canani R.B., Flint H.J., Salminen S., Calder P.C., Sanders M.E. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11 (8): 506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
 79. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеев С.А., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Успенский Ю.П., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Золникова О.Ю., Ивашкин К.В., Лапина Т.Л., Маслеников Р.В., Ульянов А.И. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30 (2): 76–89. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V., Mammaev S.N., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., Uspensky Yu.P., Tsukanov V.V., Shifrin O.S., Zolnikova O.Yu., Ivashkin K.V., Lapina T.L., Maslennikov R.V., Ulyanin A.I. Practical recommendations of scientific society for the study of human microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for probiotics in treatment and prevention of gastroenterological diseases in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020; 30 (2): 76–89. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89. (in Russian)]
 80. Sihra N., Goodman A., Zakri R., Sahai A., Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*. 2018; 15 (12): 750–776. doi: 10.1038/s41585-018-0106-x.
 81. Di Cerbo A., Palmieri B., Aponte M., Morales-Molina J.C., Iannitti T. Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. *J Clin Pathol*. 2016; 69 (3): 187–203. doi: 10.1136/jclinpath-2015-202976.
 82. Chikindas M.L., Weeks R., Drider D., Chistyakov V.A., Dicks L.M.T. Functions and emerging applications of bacteriocins. *Curr Opin Biotechnol*. 2018; 49: 23–28. doi: 10.1016/j.copbio.2017.07.011.
 83. Ng Q.X., Peters C., Venkatanarayanan N., Goh Y.Y., Ho C.Y.X., Yeo W.-S. Use of *Lactobacillus* spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. *Medical Hypotheses*. 2018; 114: 49–54. doi: 10.1016/j.mehy.2018.03.001.
 84. Hsuan Liu Y., Ying Ho C. Inhibitory effect of lactic acid bacteria on uropathogenic *Escherichia coli* — induced urinary tract infections. *J Prob Health*. 2016; 04 (02). doi: 10.4172/2329-8901.1000144.
 85. Shim Y.H., Lee S.J., Lee J.W. Antimicrobial activity of lactobacillus strains against uropathogens. *Pediatr Int*. 2016; 58 (10): 1009–1013. doi: 10.1111/ped.12949.
 86. Manzoora A., Ul-Haq I., Baig S., Qazi J.I., Seratlic S. Efficacy of locally isolated lactic acid bacteria against antibiotic-resistant uropathogens. *Jundishapur J Microbiol*. 2016; 9 (1). doi: 10.5812/jjm.18952.
 87. De Llano D.G., Arroyo A., Cárdenas N., Rodríguez J.M., Moreno-Arribas M.V., Bartolomé B. Strain-specific inhibition of the adherence of uropathogenic bacteria to bladder cells by probiotic *Lactobacillus* spp. *Pathogens and Disease*. 2017; 75 (ftx043). doi: 10.1093/femspd/ftx043.
 88. Wosinska L., Cotter P.D., O'Sullivan O., Guinane C. The Potential Impact of Probiotics on the Gut Microbiome of Athletes. *Nutrients*. 2019; 11 (10). doi: 10.3390/nu11102270.
 89. Wieërs G., Belkhir L., Enaud R., Leclercq S., Philippart de Foy J.M., Dequenne I., de Timary P., Cani P.D. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 9. doi: 10.3389/fcimb.2019.00454.
 90. Beerepoot M.A., ter Riet G., Nys S., van der Wal W.M., de Borgie C.A., de Reijke T.M., Prins J.M., Koetjers J., Verbon A., Stobberingh E., Geerlings S.E. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2012; 172 (9): 704–712. doi: 10.1001/archinternmed.2012.777.
 91. Montorsi F., Gandaglia G., Salonia A., Briganti A., Mirone V. Effectiveness of a combination of cranberries, *Lactobacillus rhamnosus*, and vitamin

- C for the management of recurrent urinary tract infections in women: Results of a pilot study. *Eur Urol*. 2016; 70 (6): 912–915. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.042.
92. Koradia P, Kapadia S., Trivedi Y., Chanchu G., Harper A. Probiotic and cranberry supplementation for preventing recurrent uncomplicated urinary tract infections in premenopausal women: a controlled pilot study. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019; 17 (9): 733–740. doi: 10.1080/14787210.2019.1664287.
 93. Murina E, Vicariotto E, Lubrano C. Efficacy of an orally administered combination of *Lactobacillus paracasei* LC11, cranberry and D-mannose for the prevention of uncomplicated, recurrent urinary tract infections in women. *Urologia*. 2021; 88 (1): 64–68. doi: 10.1177/0391560320957483.
 94. Wolff B.J., Price T.K., Joyce C.J., Wolfe A.J., Mueller E.R. Oral probiotics and the female urinary microbiome: a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Int Urol Nephrol*. 2019; 51 (12): 2149–2159. doi: 10.1007/s11255-019-02282-3.
 95. Toh S.L., Lee B.B., Ryan S., Simpson J.M., Clezy K., Bossa L., Rice S.A., Marial O., Weber G.H., Kaur J., Boswell-Ruys C.L., Goodall S., Middleton J.W., Tudorhope M., Kotsiou G. Probiotics [LGG-BB12 or RC14-GR1] versus placebo as prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord injury [ProSCIUTT]: a randomised controlled trial. *Spinal Cord*. 2019; 57 (7): 550–561. doi: 10.1038/s41393-019-0251-y.
 96. Bakker G.J., Nieuwdorp M. Fecal Microbiota Transplantation: Therapeutic Potential for a Multitude of Diseases beyond *Clostridium difficile*. *Microbiology Spectrum*. 2017; 5 (4). doi: 10.1128/microbiolspec.BAD-0008-2017.
 97. Tariq R., Pardi D.S., Tosh P.K., Walker R.C., Razonable R.R., Khanna S. Fecal microbiota transplantation for recurrent *clostridium difficile* infection reduces recurrent urinary tract infection frequency. *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (10): 1745–1747. doi: 10.1093/cid/cix618.
 98. Hocquart M., Pham T., Kuete E., Tomei E., Lagier J.C., Raoult D. Successful Fecal Microbiota Transplantation in a Patient Suffering From Irritable Bowel Syndrome and Recurrent Urinary Tract Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6 (10): ofz398. doi: 10.1093/ofid/ofz398.
 99. Biehl L.M., Cruz Aguilar R., Farowski F., Hahn W., Nowag A., Wisplinghoff H., Vehreschild M.J.G.T. Fecal microbiota transplantation in a kidney transplant recipient with recurrent urinary tract infection. *Infection*. 2018; 46 (6): 871–874. doi: 10.1007/s15010-018-1190-9.
 100. Wang T., Kraft C.S., Woodworth M.H., Dhere T., Eaton M.E. Fecal microbiota transplant for refractory *Clostridium difficile* infection interrupts 25-year history of recurrent urinary tract infections. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5 (2). doi: 10.1093/ofid/ofy016.
 101. Grosen A.K., Povlsen J.V., Lemming L.E., Jørgensen S.M.D., Dahlerup J.E., Hvas C.L. Faecal microbiota transplantation eradicated extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* from a renal transplant recipient with recurrent urinary tract infections. *Case Rep Nephrol Dial*. 2019; 9 (2): 102–107. doi: 10.1159/000502336.
 102. Aira A., Rubio E., Vergara Gómez A., Fehér C., Casals-Pascual C., González B., Morata L., Rico V., Soriano A. rUTI Resolution after FMT for *Clostridioides difficile* infection: A case report. *Infect Dis Ther*. 2021; 10 (2): 1065–1071. doi: 10.1007/s40121-020-00365-8.
 103. Cammarota G., Ianiro G., Tilg H., Rajilić-Stojanović M., Kump P., Satokari R., Sokol H., Arkkila P., Pintus C., Hart A., Segal J., Aloï M., Masucci L., Molinaro A., Scaldaferrì F., Gasbarrini G., Lopez-Sanroman A., Link A., de Groot P., de Vos W.M., Högenauer C., Malfertheiner P., Mattila E., Milosavljević T., Nieuwdorp M., Sanguinetti M., Simren M., Gasbarrini A.; European FMT Working Group. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017; 66 (4): 569–580. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
 104. Allegretti J.R., Mullish B.H., Kelly C., Fischer M. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet*. 2019; 394 (10196): 420–431. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31266-8.

Информация об авторах

Стуров Николай Владимирович — к. м. н., доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики, заместитель директора по учебной работе Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3138-8410

Попов Сергей Витальевич — д. м. н., профессор кафедры общей врачебной практики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач-уролог, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-0567-4616

Жуков Владимир Андреевич — аспирант кафедры общей врачебной практики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-9995-264X

About the authors

Nikolay V. Sturov — Ph. D. in medicine, Associate Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3138-8410

Sergey V. Popov — D. Sc. in medicine, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0567-4616

Vladimir A. Zhukov — post-graduate student of the Department of General Medical Practice, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-9995-264X