

И.Н. ЗАХАРОВА<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, И.М. ОСМАНОВ<sup>2</sup>, д.м.н., профессор, Э.Б. МУМЛАДЗЕ<sup>1</sup>, к.м.н., Е.Б. МАЧНЕВА<sup>1</sup>, к.м.н., В.И. СВИНЦИЦКАЯ<sup>1</sup>, к.м.н., А.Н. КАСЬЯНОВА<sup>1</sup>, И.С. ОБЛОГИНА<sup>1</sup>, Е.В. ТАМБИЕВА<sup>2</sup>, к.м.н., Г.Б. БЕКМУРЗАЕВА<sup>2</sup>, Т.М. ВАСИЛЬЕВА<sup>1</sup>, И.Н. ЛУПАН<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ У ДЕТЕЙ:

## ЧТО НОВОГО?

В последние годы в связи с совершенствованием генетических и молекулярных методов исследования как микроорганизмов, так и отдельных структур клеток человека возрос интерес ученых к тончайшим механизмам взаимодействия макро- и микроорганизма. Изучение микробиома и разнообразия микроорганизмов на всех участках организма человека дало толчок к новому пониманию развития многих заболеваний и, соответственно, к возможности создания новых терапевтических подходов. Не является исключением и микробиота мочевого пузыря, которая вызывает интерес многих ученых в отношении механизмов формирования бессимптомной бактериурии (ББ) и инфекции мочевых путей (ИМП). Представленная статья посвящена обзору исследований последних лет, сконцентрированных на изучении генетических, иммунных и молекулярных механизмов взаимодействия макро- и микроорганизма при развитии ИМП.

**Ключевые слова:** *Escherichia coli 83972, Lactobacillus species, Toll-like receptor, бактериальная интерференция, бессимптомная бактериурия, дети, инфекция мочевых путей, острый цистит, пиелонефрит, РНК-зависимая полимераза II, факторы вирулентности.*

I.N. ZAKHAROVA<sup>1</sup>, MD, Prof., I.M. OSMANOV<sup>2</sup>, MD, Prof., E.B. MUMLADZE<sup>1</sup>, PhD in medicine, E.B. MACHNEVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, V.I. SVINTSITSKAYA<sup>1</sup>, PhD in medicine, A.N. KASYANOVA<sup>1</sup>, I.S. OBLIGINA<sup>1</sup>, E.V. TAMBIEVA<sup>2</sup>, PhD in medicine, G.B. BEKMURZAEVA<sup>2</sup>, T.M. VASILIEVA<sup>1</sup>, I.N. LUPAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia

<sup>2</sup> Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital Z.A. of the Moscow Department of Healthcare

<sup>3</sup> South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia

### GENETIC AND MOLECULAR BASIS OF ASYMPTOMATIC BACTERIURIA IN CHILDREN: WHAT'S NEW?

Due to improvement of genetic and molecular methods of study of both micro-organisms and individual human cell structures, the interest of scientists in the finest mechanisms of interaction between macro- and microorganisms has sprung up in recent years. The study of the microbiota and the diversity of microorganisms in all parts of the human body gave rise to a new understanding of the development of many diseases and, accordingly, to the possibility of creating new therapeutic approaches. The microbiota of the bladder is no exception either. The mechanisms of the formation of asymptomatic bacteriuria (AB) and urinary tract infection (UTI) are of interest to many scientists. The presented article is devoted to the review of recent studies focused on the genetic, immune and molecular mechanisms of interaction between macro- and microorganisms in the development of UTI.

**Keywords:** *Escherichia coli 83972, Lactobacillus species, Toll-like receptor, bacterial interference, asymptomatic bacteriuria, children, urinary tract infection, acute cystitis, pyelonephritis, RNA-dependent polymerase II, virulence factors.*

Современная диагностика и лечение инфекций мочевых путей (ИМП) в связи с возрастающей антибиотикорезистентностью приобретают все большее значение. Внедрение современных генетических методов исследования в клиническую практику с начала третьего тысячелетия изменило наши представления о течении различных болезней. Существовавшая на протяжении многих лет парадигма (совокупность фундаментальных научных установок, представлений и терминов, принимаемая и разделяемая научными сообществами) о стерильности организма, в том числе и мочи, меняется в сторону его нестерильности. В европейском руководстве по ИМП у детей (2014) количественные показатели бактериурии представлены как критерии для любой ИМП (табл. 1) [1].

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями, «бактериурия – присутствие бактерий в моче (более 10<sup>5</sup> КОЕ в 1 мл мочи), выделенной из мочевого пузыря. Асимптоматической бактериурией называют бактериурию, обнаруженную при диспансерном или целенаправленном обследовании у ребенка без каких-либо жалоб и клинических симптомов заболевания мочевой системы» [2].

Среди публикаций последних лет наибольший интерес представляет интерес статья Finucane (2017) под красноречивым названием «Urinary Tract Infection» – Requiem for a Heavyweight («Инфекции мочевых путей» – реквием для тяжеловеса»). Подобным названием и всем содержанием статьи автор подчеркивает кардинальное изменение взглядов как на патогенез ИМП, так и на традиционн

**Таблица 1. Критерии инфекции мочевых путей у детей (цит. по [1])**

Образец мочи, полученный путем надлобковой пункции мочевого пузыря	Образец мочи, полученный путем катетеризации мочевого пузыря	Образец мочи, полученный путем свободного мочеиспускания (средняя порция)
Любое количество КОЕ/мл (не меньше 10 идентичных колоний)	$\geq 1000$ –50 000 КОЕ/мл	$\geq 10^4$ КОЕ/мл с симптомами $\geq 10^5$ КОЕ/мл без симптомов

сложившиеся и казавшиеся ранее незыблемыми принципы их лечения [3]. Современные чувствительные методы исследования демонстрируют, что здоровые мочевые пути нестерильны и представлены сложным микробным сообществом. Признание факта существования этого микробиома мочи, который ранее было невозможно идентифицировать с помощью стандартных культуральных методов на основе агара, позволяет представить новый взгляд на проблему ИМП. В конечном итоге все люди имеют нестерильную мочу. Мочевой тракт представляет собой открытую систему. Ранее мочевая, как и дыхательная, система традиционно считалась стерильной, однако в последние годы обе они демонстрируют наличие сложных микробных сообществ. Методики секвенирования генов микробиоты мочи идентифицировали повсеместное, разнообразное сообщество бактериальных видов. Были идентифицированы не только внутриклеточные бактериальные колонии, а также «мочевой виром» – сообщество различных вирусов, не обнаруживаемых ранее с использованием стандартных методов исследования. Finucane (2017), подчеркивая значимость микробиома мочевых путей, предлагает использование старого термина «дисбиоз мочевого тракта» вместо «инфекция мочевых путей». Такой подход, по мнению автора, может способствовать внимательному изучению взаимосвязей между старением, микробиомом, болезнями и антибиотикотерапией [3].

Попытки понять, почему же в одних случаях возникает тяжелая ИМП, а в других – бессимптомное носительство, привели ученых к необходимости изучения трех основных направлений: особенностей микро- и макроорганизма, а также их взаимодействия.

### КАКОВЫ ОТЛИЧИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ РАЗВИТИЕ ИМП, ОТ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ?

В ряде исследований доказаны как фенотипические, так и генотипические отличия между штаммами, вызывающими бессимптомную бактериурию, и уропатогенными штаммами микроорганизмов. Так, в исследовании Price et al. (2016) сообщается о последовательностях генома двух изолятов кишечной палочки *E. coli*: один (E78) был выделен у пациентки с циститом, другой (E75) был изолирован от пациентки без симптомов ИМП [4]. Оказалось, что штамм

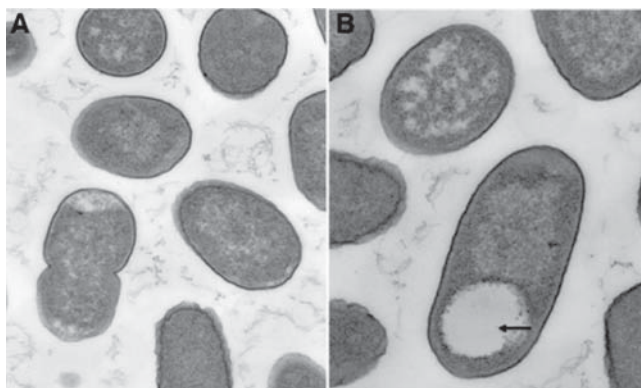
*E. coli* E75 наиболее сходен с птичьим возбудителем, а штамм *E. coli* E78 является штаммом, часто встречающимся в мочевом пузыре человека. Оба генома были необычайно богаты профагами и отличались фенотипически (рис. 1) [4].

Секвенирование генома *E. coli* показало, что около 50% штаммов, вызывающих бессимптомную бактериурию, эволюционировали от вирулентных уропатогенных штаммов *E. coli*, потеряв гены вирулентности, претерпевая «редуктивную эволюцию» [5].

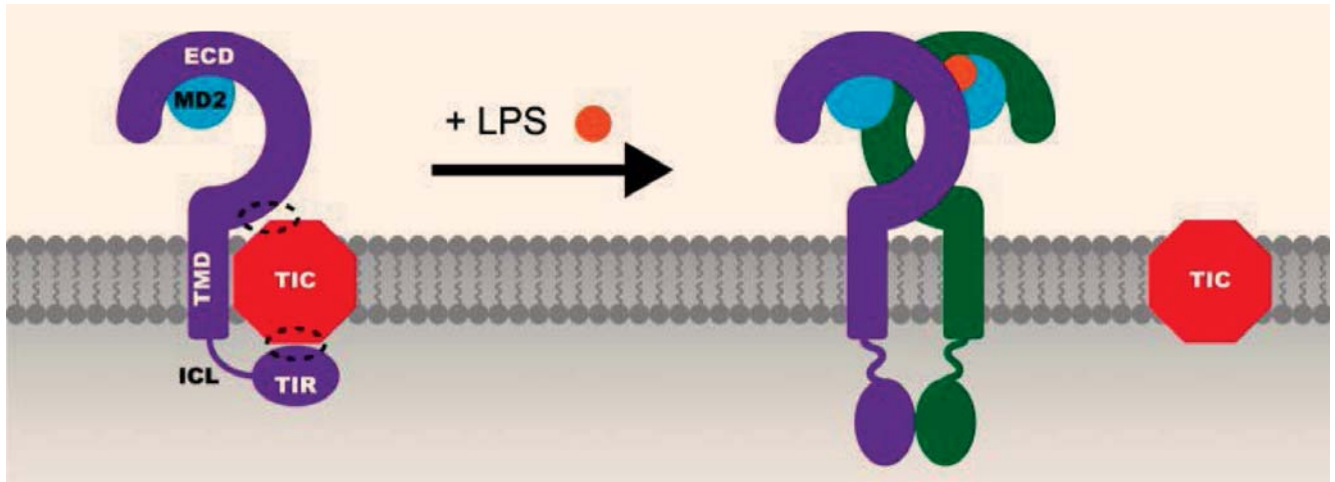
**Современные чувствительные методы исследования демонстрируют, что здоровые мочевые пути нестерильны и представлены сложным микробным сообществом. Признание факта существования этого микробиома мочи, который ранее было невозможно идентифицировать с помощью стандартных культуральных методов на основе агара, позволяет представить новый взгляд на проблему ИМП**

Ряд исследователей изучали искусственное намеренное создание бессимптомной бактериурии для предотвращения обострений у пациентов с частыми рецидивами ИМП [6], доказывая гипотезу о том, что бактериурия, обусловленная непатогенным штаммом *E. coli*, предотвращает заражение более вирулентными штаммами, которые чаще вызывают ИМП. Вначале искусственное создание бессимптомной бактериурии для профилактики ИМП осуществлялось с помощью штамма *E. coli* 83972, который был выделен у молодой девушки с персистирующей в течение 3 лет бессимптомной бактериурией без изменения функции почек [7]. Затем с помощью генно-инженерных технологий из дикого штамма *E. coli* 83972 был получен лабораторный штамм *E. coli* HU2117. Этот штамм имеет благоприятную мутацию в *parG*-гене, который потенциально может сделать функциональными фимбрии (наиболее частый фактор патогенности при пиелонефрите). При этом лабораторный штамм *E. coli* HU2117 практически не отличается от природного штамма *E. coli* 83972 по способности колонизиро-

**Рисунок 1. Электронная микроскопия штаммов E78 (а) и E75 (б). E75 имеет бедные внутриклеточные включения (черная стрелка) (цит. по [4])**



**Рисунок 2.** Предполагаемая модель передачи сигнала через TLR4



В отсутствие лиганда TIC связывается с TLR4 и поддерживает рецептор в неактивной конформации. Пунктирные круги, предполагаемые сайты взаимодействия между TLR4 и TIC. Липополисахарид бактериальной стенки (LPS, оранжевый круг) связывается с участком рецептора MD2 и способствует конформационному изменению, которое индуцирует димеризацию эктодомена TLR4, что приводит к диссоциации TIC из TLR4. В отсутствие TIC домены TLR4 TIR спонтанно димеризуются и запускают дальнейший сложный каскад реакций в клетке (цит. по [10])

вать мочевой пузырь и предотвращать образование биопленки из уропатогенов на мочевых катетерах [6, 8, 9].

Darouiche et al. (2012) подробно осветили так называемую концепцию бактериальной интерференции, то есть использование бактерий низкой вирулентности с целью конкурентной защиты от колонизации и заражения болезнетворными организмами. Пассивная бактериальная интерференция – естественное присутствие комменсальных бактерий и защита организма хозяина от патогенных организмов. Примеры участков организма, которые защищены нормальной микробиотой, – кожа, полость рта, верхние дыхательные пути, влагалище, мочевой пузырь и кишечник. В тех случаях, когда природная бак-

териальная флора не может обеспечить адекватную устойчивость к колонизации патогенов, возможно активное введение бактерий низкой вирулентности в организм человека. Механизмы бактериальной интерференции представлены в *таблице 2* [6].

**ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА МАКРООРГАНИЗМА ПРИ РАЗВИТИИ ИМП И ПРИ ФОРМИРОВАНИИ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ**

В настоящее время механизмы врожденного ответа организма человека на инфицирование микроорганизмами рассматриваются с позиции механизмов, опосредо-

**Таблица 2.** Потенциальные механизмы бактериальной интерференции (цит. по [6])

Потенциальный механизм бактериальной интерференции	Пробиотический штамм	Подробное описание механизма
Конкуренция с уропатогенными штаммами за питательные вещества	<i>Escherichia coli</i> 83972	Пробиотический штамм конкурирует с другими бактериями за питательные вещества – в эксперименте в совместных культурах он растет быстрее, чем несколько штаммов уропатогенов, как в пробирке, так и на мышинной модели колонизации мочевого пузыря
Продукция бактериоцинов	<i>Escherichia coli</i> 83972	Бактериоцины (колицины и микроцины) являются антибиотическими белками, продуцируемыми многими видами бактерий, которые убивают восприимчивые бактерии того же вида. <i>E. coli</i> 83972 не производит бактериоцинов при исследовании в лабораторных условиях, но геномные исследования позволяют предположить, что она имеет генетический потенциал для продукции 3 микроцинов (H47, M и B17)
Конкуренция с уропатогенными штаммами за участки для адгезии	<i>Escherichia coli</i> 83972	Прикрепление пробиотического штамма кишечной палочки может предотвратить прикрепление патогенных бактерий. В пользу модели «прикрепление – конкуренция» <i>E. coli</i> 83972 служит ее обнаружение в слизистых уроэпителиальных клетках и на мочевых катетерах
Предотвращение образования биопленки	<i>Lactobacillus species</i> <i>Escherichia coli</i> 83972	В эксперименте предварительное нанесение на мочевые катетеры пробиотических штаммов предотвратило их колонизацию различными уропатогенами
Иммуномодуляция	<i>Lactobacillus species</i>	Модуляция иммунных функций хозяина может способствовать снижению образования провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α, интерлейкин 6, интерлейкин 8, интерлейкин 10 и интерлейкин 12
Регуляция генов уропатогенных штаммов	<i>Lactobacillus species</i>	Существуют данные, что некоторые пробиотические штаммы могут вызывать снижение экспрессии генов факторов вирулентности. Например, активность промотора гена <i>E. coli</i> фимбрий 1 и P типов, отвечающих за специфическое присоединение уропатогенов к эпителию

ванных Толл-подобными рецепторами (Toll-like receptor, TLR). TLR – класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ, играя ключевую роль во врожденном иммунитете. На *рисунке 2* представлена схема предполагаемой модели передачи сигнала через TLR4.

**Секвенирование генома *E. coli* показало, что около 50% штаммов, вызывающих бессимптомную бактериурию, эволюционировали от вирулентных уропатогенных штаммов *E. coli*, потеряв гены вирулентности, претерпевая «редуктивную эволюцию»**

Bryndis Ragnarsdottir et al. (2010) сравнили полиморфизм гена TLR4 (данный класс TLR узнает и связывается с консервативной структурой клеточной стенки грамотрицательных бактерий – липополисахаридом), играющий важную роль в реализации ИМП, у пациентов с бессимптомной бактериурией и с клинически значимой бактериурией. Авторами было идентифицировано в общей сложности восемь вариантов последовательности промотора TLR4, образующих 19 гаплотипов и 29 генотипов. Удалось установить, что гаплотип 4 встречался в 2 раза чаще у пациентов с бессимптомной бактериурией по сравнению с группой пациентов с ИМП. Анализ встречаемости определенных генотипов TLR4 демонстрирует, что генотип X значительно распространен среди пациентов с бессимптомной бактериурией [11].

Karoly et al. (2007) показали, что у пациентов с ИМП была более высокая распространенность полиморфизма TLR4 Asp299Gly, нежели чем у контрольной группы [12]. Hawn и колл. предположили, что полиморфизм Asp299Gly связан с защитой от рецидивирующего ИМП. Кроме того, они показали, что полиморфизм TLR5 (C1174T) связан с повышенным риском рецидивирующей ИМП, тогда как полиморфизм в TLR1 (G1805T) связан с защитой от пиелонефрита [13]. Как можно видеть из данных исследований, развитие или неразвитие ИМП имеет генетическую предрасположенность и во многом зависит от полиморфизма TLR. Долгое время восприимчивость к ИМП в основном обсуждалась с точки зрения социальных, экологических факторов или нарушений уродинамики. Теперь ясно, что генетическая вариация влияет на восприимчивость к ИМП, определяет тяжесть острой инфекции, а также долгосрочные последствия для целостности почечной ткани [14].

Каскады воспалительных реакций после активации TLR микроорганизмами до настоящего времени еще не полностью изучены. В исследованиях последних лет изучаются молекулярные основы развития воспаления при ИМП, в частности в мочевом пузыре при остром цистите. Исследователи показали, что переход слизистой оболочки мочевого пузыря от адекватного врожденного иммунного ответа к острому воспалению связан с нарушением молекулярного контроля образования провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$ . Причем нару-

шение контроля выработки ИЛ-1 $\beta$  является как генетически обусловленной особенностью организма, так и инфекционно-зависимым процессом [15, 16]. Авторы исследований выдвигают гипотезу о том, что острый цистит сходен по молекулярным механизмам с гипервоспалительными заболеваниями [17–19], при которых была зарегистрирована терапевтическая эффективность ингибиторов ИЛ-1 $\beta$  [20].

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МАКРО-И МИКРООРГАНИЗМА, ИХ ВЗАИМНОЕ МОДУЛИРОВАНИЕ ПРИ РАЗВИТИИ ИМП И ПРИ ФОРМИРОВАНИИ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ**

При формировании бессимптомной бактериурии слизистая оболочка мочевых путей подвергается воздействию бактерий низкой вирулентности, оставаясь при этом относительно невосприимчивой [21, 22]. В процессе формирования бессимптомной бактериурии участвует как макро-, так и микроорганизм, причем их взаимодействие происходит не только на клеточном уровне, но и на уровне регуляции экспрессии генов. Так, штаммы, обуславливающие бессимптомную бактериурию, приобрели способность избегать элиминацию врожденными иммунными механизмами макроорганизма. Микроорганизм при этом, воздействуя на РНК-полимеразу II и ингибируя экспрессию определенных генов хозяина, моделирует выгодное для себя ослабление иммунного ответа и обеспечивает себе тем самым благоприятную среду обитания [23].

Nataliya Lutay et al. (2013), изучая изменение прототипа штамма *E. coli* 83972, вызывающего бессимптомную бактериурию, показали выраженное подавление транскрипции РНК-зависимой полимеразы II (Pol-II) в почках, мочевом пузыре и кишечнике после инфицирования *in vitro*. Пути сигнализации, подавленные *E. coli* 83972, включали TLR и IFN 1-го типа, в отличие от эффекта уропатогенного штамма *E. coli* CFT073, который активировал транскрипцию РНК-зависимой полимеразы II и эти сигнальные пути, что подавляли развитие воспаления (*рис. 3*) [24].

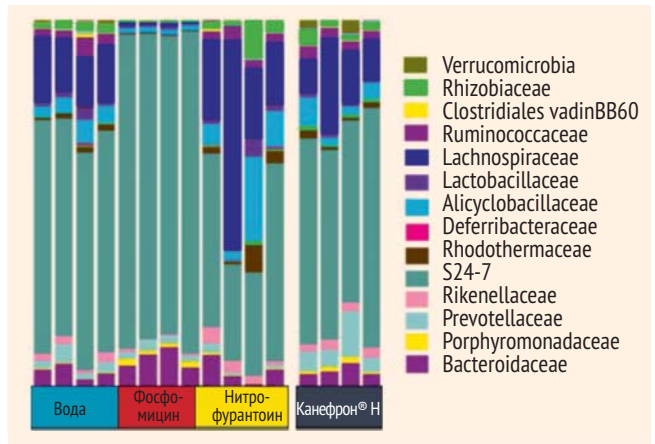
**Каскады воспалительных реакций после активации TLR микроорганизмами до настоящего времени еще не полностью изучены. В исследованиях последних лет изучаются молекулярные основы развития воспаления при ИМП, в частности в мочевом пузыре при остром цистите**

В свою очередь, макроорганизм воздействует на микроорганизмы. Так, в исследовании Zdziarski et al. (2010) представлен пример эволюции одного бактериального штамма у разных пациентов с искусственно созданной бессимптомной бактериурией. Авторы пришли к выводу, что организм хозяина, по-видимому, персонализирует свою микробиоту. До начала исследования была получена полная последовательность генома бессим-

птомного штамма *E. coli* 83972, затем проведено сравнение его генома с геномом его потомков, полученных после колонизации мочевого пузыря у разных пациентов. Было идентифицировано 34 мутации, которые влияли на гены, отвечающие за метаболические процессы и факторы вирулентности, в результате у каждого пациента были получены уникальные «свои» штаммы. Адаптивная эволюция бактерий определяется свойствами внутренней среды хозяина, при этом эволюция в сторону комменсализма, а не вирулентности способствует бессимптомной колонизации мочевого пузыря [23].

Изучение патогенетических механизмов развития ИМП и бессимптомной бактериурии, а также их четкое разграничение представляется в настоящее время достаточно сложным, однако крайне важным в первую очередь для клинициста, поскольку чрезмерное применение антибактериальных препаратов при бессимптомной бактериурии может усугубить антимикробную резистентность, а, в свою очередь, отсутствие своевременного и рационального лечения ИМП может привести к серьезным осложнениям и даже смерти пациента. Проводимые в этом направлении научные исследования в конечном итоге должны помочь специалистам разработать новые диагностические и терапевтические подходы при ИМП. Так, исследователи пытаются показать, каким образом возможно рационализировать терапию неосложненного цистита, сохраняя при этом микробиоту [25]. Gessner A. (2016) доказал протективное действие на кишечную микробиоту комбинированного фитопрепарата, содержа-

**Рисунок 4. Защита микробиома препаратом Канефрон® Н в сравнении с влиянием фосфомицина, нитрофурантоина после ежедневного введения этих препаратов мышам перорально (цит. по [26])**

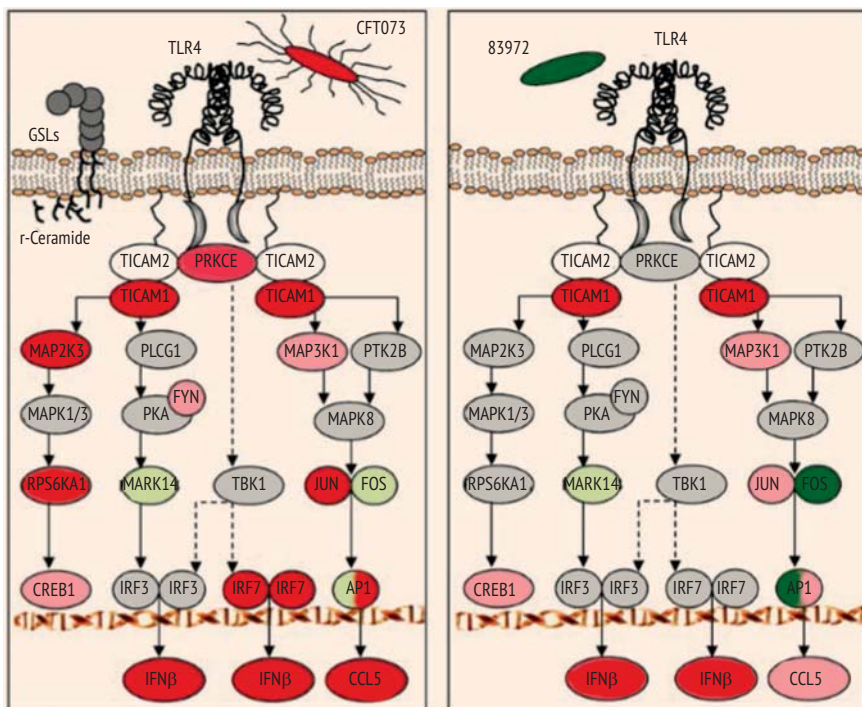


щего экстракты частей растений золототысячника, любистока и розмарина (растительный лекарственный препарат Канефрон® Н) и обладающего противовоспалительным, спазмолитическим, обезболивающим действием при лечении неосложненного острого цистита [26]. Исследование было проведено на мышах, однако в настоящее время продолжается клиническое исследование с похожими целями среди людей. На рисунке 4 пред-

ставлены результаты анализа сравнения кишечной микробиоты у мышей при лечении фосфомицином, нитрофурантоином и комбинированным фитопрепаратом (в группе контроля мыши получали простую воду). Отчетливо видно, что микробиота после лечения вышеуказанным комбинированным фитопрепаратом представлена значительно большим разнообразием видов.

Таким образом, изучение микробиоты мочевых путей в настоящее время продолжается и представляет весьма перспективным направлением развития микробиологии, нефрологии и урологии. Полученные в последние годы данные о генетических, молекулярных и иммунных механизмах взаимодействия макроорганизма и микроорганизмов, обитающих в мочевых путях, открывают новый взгляд не только на механизмы формирования бессимптомной бактериурии, но и на патогенез ИМП. Кроме того, эти данные открывают перспективы создания принципиально новых рациональных методов терапии ИМП.

**Рисунок 3. Подавление *E. coli* 83972 (справа) генов в каналах TLR4 / CREB / IRF3 / 7 и IFN 1-го типа**



Для сравнения показана активация уropатогенной *E. coli* CFT073. Активация (красный), снижение активности (зеленый) и без изменений (серый) (цит. по [24])



## ЛИТЕРАТУРА

- Stein R, Dogan HS, Hoebeke P et al. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ ESPU Guidelines. *Eur Urol*, 2014, Dec 1. pii: S0302-2838(14)01181-6.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей. [Электронный ресурс]. М.: Союз педиатров России, 2015. Режим доступа: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_imvp.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_imvp.pdf).
- Finucane TE. «Urinary Tract Infection» – Requiem for a Heavyweight. *J Am Geriatr Soc*, 2017 Aug, 65(8): 1650-1655.
- Price TK, Mehrtash A, Kalesinskas L, Malki K, Hilt EE, Putonti C, Wolfe AJ. Genome sequences and annotation of two urinary isolates of *E. coli*. *Stand Genomic Sci*, 2016 Oct 12, 11: 79.
- Zdziarski J, Svanborg C, Wullt B, Hacker J, Dobrindt U. Molecular basis of commensalism in the urinary tract: low virulence or virulence attenuation? *Infect Immun*, 2008, 76(2): 695–703.
- Darouiche RO, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, 55: 1400-1407.
- Andersson P, Engberg I, Lidin-Janson G, Lincoln K, Hull R, Hull S, Svanborg C. Persistence of *Escherichia coli* bacteriuria is not determined by bacterial adherence. *Infect Immun*, 1991 Sep, 59(9): 2915-21.
- Darouiche RO, Green BG, Donovan WH, Chen D, Schwartz M, Merritt J, Mendez M, Hull RA. Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder. *Urology*, 2011 Aug, 78(2): 341-6.
- Darouiche RO, Riosa S, Hull RA. Comparison of *Escherichia coli* strains as agents for bacterial interference. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010 Jun, 31(6): 659-61.
- Daringer NM, Schwarz KA, Leonard JN. Contributions of Unique Intracellular Domains to Switchlike Biosensing by Toll-like Receptor 4. *J Biol Chem*, 2015 Apr 3, 290(14): 8764–8777.
- Ragnarsdottir B, Jonsson K, Urbano A, Gronberg-Hernandez J, Lutay N, Tammi M, Gustafsson M, Lundstedt A-C, Leijonhufvud I, Karpman D, Wullt B, Truedsson L, Jodal U, Andersson B, Svanborg C. Toll-Like receptor 4 promoter polymorphisms: common TLR4 variants may protect against severe urinary tract infection. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10734.
- Karoly E, Fekete A, Banki NF, Szebeni B, Vannay A, et al. Heat shock protein 72 (HSPA1B) gene polymorphism and Toll-like receptor (TLR) 4 mutation are associated with increased risk of urinary tract infection in children. *Pediatr Res*, 2007, 61: 371–374.
- Hawn TR, Scholes D, Li SS, Wang H, Yang Y, et al. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to urinary tract infections in adult women. *PLoS One*, 2009, 4: e5990.
- Hernandez JG, Sundén F, Connolly J, Svanborg C, Wullt B. Genetic Control of the Variable Innate Immune Response to Asymptomatic Bacteriuria. *PLoS ONE*, 2011, 6(11): e28289
- Netea MG, van de Veerdonk FL, van der Meer JW, Dinarello CA, Joosten LA. Inflammation-independent regulation of IL-1-family cytokines. *Annu. Rev. Immunol.*, 2015, 33: 49–77.
- Lee MS, Kwon H, Lee EY, Kim DJ, Park JH, Tesh VL, et al. Shiga Toxins Activate the NLRP3 Inflammation Pathway To Promote Both Production of the Proinflammatory Cytokine Interleukin-1beta and Apoptotic Cell Death. *Infect. Immun.*, 2015, 84(1): 172–186.
- Dinarello CA. Interleukin-1beta and the autoinflammatory diseases. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360(23): 2467–2470.
- Zhao R, Zhou H, Su SB. A critical role for interleukin-1beta in the progression of autoimmune diseases. *Int. Immunopharmacol.*, 2013, 17(3): 658–669.
- Dujmovic I, Mangano K, Pekmezovic T, Quattrocchi C, Mesaros S, Stojavljivic N, et al. The analysis of IL-1 beta and its naturally occurring inhibitors in multiple sclerosis: The elevation of IL-1 receptor antagonist and IL-1 receptor type II after steroid therapy. *J. Neuroimmunol.*, 2009, 207(1–2): 101–106.
- Ambite I, Puthia M, Nagy K, Cafaro C, Nadeem A, Butler DS, Rydström G, Filenko NA, Wullt B, Miethke T, Svanborg C. Molecular Basis of Acute Cystitis Reveals Susceptibility Genes and Immunotherapeutic Targets. *PLoS Pathog*, 2016 Oct 12, 12(10): e1005848.
- Sundén F, Hakansson L, Ljunggren E, Wullt B. *Escherichia coli* 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. *J. Urol.*, 2010, 184(1): 179–185.
- Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2014, 27(1): 90–96.
- Zdziarski J, Brzuszkiewicz E, Wullt B, Liesegang H, Biran D, Voigt B, et al. Host Imprints on Bacterial Genomes-Rapid, Divergent Evolution in Individual Patients. *PLoS Pathog*, 2010, 6(8).
- Lutay N, Ambite I, Gronberg Hernandez J, Rydstrom G, Ragnarsdottir B, Puthia M, Nadeem A, Zhang J, Storm P, Dobrindt U, Wullt B, Svanborg C. Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II. *The journal of clinical investigation*, 2013, 123(6): 2366-2379.
- Naber KG, Kogan M, Wagenlehner FME, Siener R, Gessner A. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches. *Clinical Phytoscience*, 2017, 3: 8.
- Gessner A. The influence of urologic therapeutics on the microbiome in an experimental model" in "How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard vs. alternative approaches". Munich: 31st Annual EAU Congress, 2016.



Цистит? Пиелонефрит? МКБ?

Лекарственный растительный препарат

Канефрон® Н



Рег. уд. ПН № 014244/01; ПН № 014244/02



Природа. Наука. Здоровье.

[www.bionorica.ru](http://www.bionorica.ru)  
[www.mastopatiaforum.ru](http://www.mastopatiaforum.ru)

- Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- Уменьшает количество повторных обострений
- Повышает эффективность антибактериальной терапии



РЕКЛАМА