

# Применение стабилизатора гликозаминогликанов – гиалуроната цинка, при экспериментальном моделировании острого бактериального и интерстициального цистита

*Ю.В. Кудрявцев, В.И. Курпатовский, Т.С. Перепанова,  
П.Л. Хазан*

*НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва*

**Ц**иститы являются наиболее частыми урологическими заболеваниями. Ежегодно только в США около 3 миллионов пациентов обращаются к врачу по поводу различных форм цистита [1].

Бактериальный цистит чаще относится к неосложненной инфекции нижних мочевых путей. Около 25% женщин в течение жизни переносят цистит в той или иной форме, из них 25-40% испытывают рецидив заболевания в ближайшие полгода [2]. Диагноз «рецидивирующий (хронический) цистит» подразумевает 2 обострения цистита в течение 6 месяцев или 3 обострения в течение года [3], что оказывает значительное влияние не только на качество жизни пациентов, но и имеет большое социально-экономическое воздействие на общество в целом. [4]. Лечение рецидивирующей инфекции ниж-

них мочевых путей крайне непростая задача. Длительные курсы антимикробной терапии в субингибирующих дозах имеют положительный эффект лишь во время лечения, после прекращения терапии вновь отмечаются частые рецидивы инфекции [5]. Более того, такая тактика ведет к развитию резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам [6]. Вакциноterapia пока мало оправдывает возлагаемые на нее надежды [7, 8, 9]. Внутрипузырное применение гиалуроновой кислоты является перспективным, но нуждается в проведении дальнейших рандомизированных исследований [10].

В то же время, развитие инфекционно-воспалительного процесса – это всегда двусторонний процесс, т.е. взаимодействие макро- и микроорганизмов [11, 12].

В последнее время появились экспериментальные работы, подтверждающие персистенцию ■

## **Glycosaminoglycans Stabilizer Zinc Hyaluronate Use in Experimental Modeling of Acute Bacterial and Interstitial Cystitis**

*Ju. V. Kudrjavcev, V.I. Kirpatovskiy,  
T.S. Perepanova, P.L. Khazan*

Cystitis is one of the most common urological diseases. Up to 40% of females that had bacterial cystitis have a recurrence in nearest 6 months. Management of relapsing infection of lower urinary tract is a hard challenge. Using of hyaluronic acid in treatment of recurrent infection of lower urinary tract is one of promising option. Disregenerative processes in urothelium could be a result of interstitial inflammation with glycosaminoglycans deficit. We proposed that local application of hyaluronic acid can influence positively on this processes and can create optimal conditions for activation of migration and proliferation of cells participating in tissues regeneration. Research consisted of two experimental parts. First part was dedicated to modeling of pathologic process – interstitial and bacterial cystitis. In second part we injected zinc hyaluronate into animals' bladder in different concentrations. Due to research data we came to a conclusion that application of zinc hyaluronate in high concentrations can lead to epithelial cells functional activity increase and improves their ability to physiologic regeneration. We did not witness any negative influence on bladder mucosa of zinc hyaluronate application.

кишечной палочки в клетках уротелия, создание там внутриклеточных бактериальных сообществ [13]. В то же время и сама тканевая реакция слизистой мочевого пузыря может быть неадекватной, вследствие разных причин врожденного и приобретенного генеза, что также может вести к персистенции возбудителей и частым рецидивам заболевания [14].

Хронический цистит – заболевание, характеризующееся длительно существующей воспалительной реакцией в ткани мочевого пузыря, не только бактериальной природы. Воспалительная реакция должна характеризоваться не только временным показателем, но, прежде всего, характером тканевой реакции, что имеет наибольшее значение при выборе адекватной лечебной тактики.

Известно, что хронический цистит может протекать в виде как экссудативной, так и продуктивной формы воспаления. При экссудативном воспалении закономерно наступает фаза пролиферации или репаративной регенерации. Вместе с тем, в тканях мочевого пузыря может развиваться несколько фокусов экссудативного воспаления через незначительные промежутки времени, т.е. происходит наслоение продуктивной фазы предшествующего эпизода острого экссудативного воспаления на экссудативную фазу последующего.

Таким образом, учитывая данные морфологических и морфометрических исследований, выявлено, что при хронических циститах различной этиологии, включая бактериальную природу заболевания, а также абактериальные формы хронического цистита, включая хронический цистит у женщин в постменопаузе, изменения в слизистой оболочке мочевого пузыря в большинстве случаев носят однотипный характер. В основе воспалительного инфильтрата в

слизистой оболочке и подслизистом слое стенки мочевого пузыря лежит повреждение межклеточной субстанции соединительной ткани вследствие разных причин, как врожденного, так и приобретенного характера. Вне зависимости от этих причин исходом является нарушение физиологической регенерации эпителия мочевого пузыря, с нарушением барьерной функции переходного эпителия. Эти изменения приводят к дисрегуляторным процессам в уротелии с последующим изменением физиологически обоснованного распределения субпопуляций мононуклеаров. Вышеуказанные изменения можно трактовать как интерстициальное воспаление с проявлением дефицита гликозаминогликанов.

Гликозаминогликаны, и в частности гиалуронат цинка, является биополимером мукополисахаридного типа, важнейшим компонентом соединительной ткани, кожи и слизистых оболочек человека. Вследствие высокой гидрофильности, легко образует дисперсионный матрикс с водными молекулами, что имеет важное значение в поддержании защитных механизмов, а также эластичности кожи и слизистых оболочек. Гиалуроновая кислота усиливает миграцию фибробластов. В процессе тканевой регенерации повышается местная концентрация гиалуроновой кислоты и это создает оптимальные условия для активирования миграции и пролиферации клеток, участвующих в регенерации тканей. Вследствие ангиогенического свойства улучшается местная микроциркуляция. При патологических процессах снижается концентрация гиалуроновой кислоты в тканях из-за нарушения баланса, замедляется процесс выздоровления. При интерстициальном цистите снижается концентрация гиалуроновой кислоты в слизистой оболочке мочевого пузыря,

что приводит к снижению пролиферации и регенерации эпителия, на которое можно воздействовать местным применением гиалуроновой кислоты.

В естественных условиях гиалуроновая кислота встречается в виде натриевой соли, является гомополимером М-ацетил-О-глюкозамина и D-глюконовой кислоты, соединенных бета1-3 связью. Молекулярная масса колеблется в пределах от 1000 до нескольких миллионов дальтон.

Исследования, проведенные в последние годы, выявили, что в водных растворах гиалуроновая кислота связывается с большим количеством молекул с образованием плотного молекулярного «сита». Дисперсионный матрикс образует каналы для селективной диффузии водорастворимых молекул. На молекуле регулярно повторяются гидрофобные области, способствующие взаимодействию с клеточными мембранами и белками гидрофобного типа.

Ранее считалось, что каротин цинка, обладающий целым рядом свойств, способствующих заживлению ран, не образует соединения с гиалуроновой кислотой. Исследователи Завода «Гедеон Рихтер» опровергли это заблуждение и изготовили ассоциат гиалуроновой кислоты и цинка. Термин «ассоциат» указывает на одновременное наличие ионных и ковалентных связей цинка, обеспечивающих большую стабильность. В связи с вышеизложенным, нами было запланировано и проведено 2 группы экспериментов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Экспериментальная часть № 1

Первая группа экспериментов заключалась в экспериментальном моделировании патологического процесса, развивающегося в стенке мочевого пузыря при интерстициальном цистите. Суть

ее заключалась в том, что с помощью метода криодеструкции (20-секундная экспозиция тампоном, смоченным в жидком азоте) у 20 белых беспородных крыс-самок после срединной лапаротомии и вскрытия полости мочевого пузыря, моделировали патологический очаг, морфологические изменения в котором можно трактовать как очаговый интерстициальный цистит. Через 2 суток после криовоздействия через катетер в опорожненный мочевой пузырь вводили 0,3 мл раствора гиалуроната цинка. Препарат задерживали в полости мочевого пузыря в течение 30 минут. Все животные, которым моделировали интерстициальный цистит, были разделены на две подгруппы. Животным I подгруппы введение препарата производили однократно. Животным II подгруппы препарат вводили 1 раз в сутки в течение 3 дней. В контрольной группе (3 крысы) после криовоздействия препарат не вводили.

Вторая серия экспериментов (16 крыс) заключалась в моделировании острого воспалительного процесса (в мочевой пузырь под давлением вводили 1,0 мл культуры *E. Coli* в концентрации  $10^6$  КОЕ/мл) с последующим введением гиалуроната цинка по вышеописанной методике. Животные с моделированным острым бактериальным циститом были разделены на две группы. Животным I группы препарат вводили однократно, а животным II группы производили 3-х кратное введение гиалуроната цинка (1 раз в сутки). Контрольную группу составили 3 животных, которым препарат не вводили. Умерщвление животных производили передозировкой тiopентала натрия. Для гистологического исследования материал фиксировали в нейтральном 10% забуференном формалине, после чего готовили препараты по общепринятым методикам с при-

менением окрасок гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван Гизону и толуидиновым синим. Для электронно-микроскопического исследования материал фиксировали и готовили препараты по общепринятым методикам.

### Экспериментальная часть № 2

Опыты проведены на 51 самке белых беспородных крыс массой тела 260-300 г. Животных вводили в наркоз путем вдыхания паров эфира и катетеризировали мочевой пузырь через мочеиспускательный канал тонким внутривенным полихлорвиниловым катетером. Путем легкого надавливания в надлобковой области добивались полного опорожнения мочевого пузыря через введенный катетер. После этого в мочевой пузырь через тот же катетер вводили 0,3 мл гиалуроната цинка в разной концентрации или тот же объем физиологического раствора (в контрольной серии) и катетер удаляли. Животных держали в состоянии наркоза еще 5 минут, после чего их помещали в клетку для дальнейшего наблюдения. Физиологический объем мочевого пузыря у самок крыс такой массы составляет около 0,6 мл, поэтому введенный объем жидкости (0,3 мл) не вызывает у них позыва на мочеиспускание. Плавный выход крыс из наркоза в своей клетке предотвращает стрессовое мочеиспускание, так что введенный препарат длительно находится в мочевом пузыре и может полноценно оказывать свое действие.

Проведено 4 серии экспериментов (таблица 1). В 1-й серии, которая являлась контрольной, крысам вводили в мочевой пузырь 0,3 мл физиологического раствора. Во 2-й серии вводили 0,3 мл неразведенного раствора гиалуроната цинка. В 3-й серии вводили такой же объем препарата в разведении 1:0,5 (к 1 мл препарата добавляли 0,5 мл физиологического раство-

ра). В 4-й серии крысам вводили 0,3 мл раствора гиалуроната цинка в разведении физиологическим раствором 1:1. Интактным животным (3 крысы) в мочевой пузырь ничего не вводили.

Животных выводили из опыта на 1, 3, 7 и 14-е сутки наблюдения. Распределение крыс по сериям и срокам наблюдения представлено в таблице 1. Под эфирным наркозом вскрывали брюшную полость и в рану выводили мочевой пузырь. У крыс мочевой пузырь практически полностью находится в брюшной полости, что позволяет осмотреть его, не травмируя. После визуальной оценки мочевого пузыря удаляли, вскрывали его просвет, осматривали слизистую оболочку и фиксировали в 10% нейтральном формалине для дальнейшего гистологического исследования.

Для светооптического исследования материал фиксировали в нейтральном забуференном формалине, проводили по спиртам повышающейся концентрации, заливали в парафин. Далее, после микротомирования с толщиной срезов 5 мкм, окрашивали с применением гематоксилина и эозина, пикрофуксина по Ван Гизону и альциановым синим-сафранином и эритрозином по Крейбергу, для выявления степени метахромазии проводили гистохимическую реакцию с толуидиновым синим и PAS реакцию с контролем амилазой. Проводили морфометрическое исследование с количественным определением среднего диаметра артериол и венул, высоты эпителиальной выстилки и выраженности гиперпластического процесса. Полуколичественным методом определяли степень выраженности дистрофии, и метахромазии, как отражения накопления и перераспределения гликозаминогликанов.

Весь цифровой материал подвергнут статистической обработке с определением степени безошибочности суждения и критерия

Таблица 1. Распределение животных по сериям исследований и срокам наблюдения

Серии опытов	Срок наблюдения	Количество крыс
1. Введение в мочевого пузыря физиологического раствора (контрольная серия)	1 сутки	3 крысы
	3 суток	3 крысы
	7 суток	3 крысы
	14 суток	3 крысы
2. Введение в мочевого пузыря неразведенного раствора гиалуроната цинка.	1 сутки	3 крысы
	3 суток	3 крысы
	7 суток	3 крысы
	14 суток	3 крысы
3. Введение в мочевого пузыря раствора гиалуроната цинка в разведении 1:0,5	1 сутки	3 крысы
	3 суток	3 крысы
	7 суток	3 крысы
	14 суток	3 крысы
4. Введение в мочевого пузыря раствора гиалуроната цинка в разведении 1:1.	1 сутки	3 крысы
	3 суток	3 крысы
	7 суток	3 крысы
	14 суток	3 крысы
Интактные крысы – в мочевого пузыря ничего не вводили	1 сутки	3 крысы
Всего животных		51 крыса

Стьюдента. Отсутствие статистически достоверных различий расценивали как отсутствие повреждающего действия гиалуроната цинка на слизистую оболочку мочевого пузыря.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Экспериментальная часть № 1

Изучение морфологического состояния фрагментов стенки мочевого пузыря при экспериментальном моделировании интерстициального цистита показало, что моделируемый патологический процесс характеризовался наличием язвенного дефекта в слизистой оболочке, лимфогистиоцитарной инфильтрацией перифокальной зоны с примесью полиморфноядерных лейкоцитов и выраженным полнокровием сосудов микроциркуляторного русла.

При окраске толуидиновым синим отмечена метахромазия межучной субстанции. При электронно-микроскопическом исследовании выявлена деструкция коллагеновых волокон с потерей их поперечной исчерченности. Перечисленные выше морфологические

изменения можно расценивать как аналог интерстициального цистита.

По сравнению с контрольной группой животных наиболее выраженные изменения, которые можно трактовать как положительные, отмечались в межучной субстанции. Выраженное накопление и перераспределение гликозаминогликанов, проявляющееся метахромазией при окраске толуидиновым синим, после однократного применения препарата гиалуроната цинка в значительной степени ослабевало. При электронно-микроскопическом исследовании отмечалась значительная стабилизация коллагеновых волокон, заключающаяся в частичном восстановлении их периодической исчерченности. В контрольной группе периодическая исчерченность коллагеновых волокон практически полностью была разрушена.

При 3-х кратном применении препарата гиалуроната цинка ослабление метахромазии было выражено в еще большей степени. При электронно-микроскопическом исследовании отмечается значительная стабилизация коллагеновых волокон с восстановлением их по-

перечной исчерченности. Так, если степень метахромазии выразить в крестах, то в контрольной группе через 7 суток после криовоздействия, она будет равняться 3. При однократном применении раствора гиалуроната цинка выраженность метахромазии будет равняться 2 крестам. При 3-х кратном применении препарата она будет равняться 1 кресту.

Положительное воздействие гиалуроната цинка отмечено более интенсивной эпителизацией. Интенсивность краевой эпителизации (количество эпителиоцитов в поле зрения в крае язвенного дефекта) при однократном применении препарата на 14,35% превосходила ее у животных контрольной группы, а при 3-х кратном введении этот показатель равнялся 21,51%.

Моделирование острого воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря сопровождалось выраженной инфильтрацией всех ее слоев, резким полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, отеком и фокусами деструкции эпителиальной выстилки органа и межучной ткани. При окраске толуидиновым синим – очаги ме-

**Таблица 2. Морфометрическая характеристика уротелия мочевого пузыря при внутрипузырном введении гиалуроната цинка крысам \*\*\***

№ Группы	Длительность эксперимента (сутки)											
	1			3			7			14		
	Высота эпителиоцитов (мкм)	Дистрофия*	Гиперплазия**	Высота эпителиоцитов (мкм)	Дистрофия*	Гиперплазия**	Высота эпителиоцитов (мкм)	Дистрофия*	Гиперплазия**	Высота эпителиоцитов (мкм)	Дистрофия*	Гиперплазия**
I	12,21 ± 0,62	1,62 ± 0,61	6,54 ± 0,36	12,62 ± 1,50	1,56 ± 0,01	6,62 ± 0,59	12,51 ± 1,63	1,40 ± 0,49	6,32 ± 0,45	12,40 ± 1,18	1,41 ± 0,39	6,32 ± 0,34
II	12,04 ± 0,51	1,39 ± 0,45	6,21 ± 0,78	12,23 ± 1,85	1,41 ± 0,78	6,32 ± 0,65	12,12 ± 1,74	1,17 ± 0,23	6,09 ± 0,67	12,12 ± 1,52	1,17 ± 0,12	6,09 ± 0,66
III	12,96 ± 0,94	1,86 ± 0,53	6,85 ± 0,17	13,04 ± 0,93	1,97 ± 0,71	6,96 ± 0,23	13,15 ± 0,82	1,64 ± 0,41	6,73 ± 0,06	13,92 ± 0,61	1,64 ± 0,20	6,63 ± 0,15
IV	12,52 ± 0,87	1,21 ± 0,23	6,17 ± 0,31	12,35 ± 1,03	1,32 ± 0,19	6,65 ± 0,26	12,24 ± 1,92	1,19 ± 0,01	6,17 ± 0,20	12,23 ± 1,29	1,09 ± 0,91	6,04 ± 0,29
Интактные животные	12,35 ± 1,03	1,56 ± 0,17	6,83 ± 0,12									

\*Оценивается в крестах: +белковая дистрофия единичных эпителиоцитов; ++ группы эпителиоцитов с явлениями белковой дистрофии; +++ единичные эпителиоциты не имеют признаков белковой дистрофии; ++++ все эпителиоциты с явлениями белковой дистрофии.  
 \*\*Оценивается по количеству клеток на единице базальной мембраны.  
 \*\*\* Статистически достоверного отличия между величинами показателей у разных групп животных нет (p < 0,05)

**Таблица 3. Морфометрическая характеристика состояния межзоточной соединительной ткани мочевого пузыря при внутрипузырном введении гиалуроната цинка крысам\***

№ Группы	Длительность эксперимента (сутки)											
	1			3			7			14		
	Метахромазия** (%)	Диаметр артериол (мкм)	Диаметр венул (мкм)	Метахромазия** (%)	Диаметр артериол (мкм)	Диаметр венул (мкм)	Метахромазия** (%)	Диаметр артериол (мкм)	Диаметр венул (мкм)	Метахромазия** (%)	Диаметр артериол (мкм)	Диаметр венул (мкм)
I	0	12,56 ± 0,81	18,91 ± 0,87	0	12,18 ± 0,87	19,03 ± 0,87	0	12,21 ± 0,29	18,51 ± 0,18	0	11,72 ± 0,14	17,96 ± 3,52
II	10,11 ± 0,14%	13,90 ± 0,14	19,28 ± 1,24	7,10 ± 0,07%	12,90 ± 0,26	18,92 ± 1,24	7,19 ± 0,16%	13,06 ± 0,27	18,59 ± 1,41	0	12,90 ± 0,18	18,82 ± 1,04
III	9,12 ± 1,75%	13,23 ± 1,32	18,21 ± 0,96	6,09 ± 1,54%	12,17 ± 1,08	18,27 ± 0,96	6,18 ± 1,45%	13,04 ± 1,29	18,36 ± 0,68	0	12,23 ± 1,61	18,19 ± 0,76
IV	7,32 ± 0,87%	12,81 ± 0,57	18,71 ± 1,14	4,21 ± 0,67%	12,38 ± 0,15	18,32 ± 1,14	1,02 ± 0,52%	12,34 ± 0,14	17,92 ± 1,30	0	12,42 ± 0,25	18,58 ± 0,24
Интактные животные	0-%	12,74 ± 1,74	18,62 ± 1,13									

\*Различие во всех группах недостоверно (p < 0,05).  
 \*\*Определяется в крестах: + не более 5% площади интерстиция изменяет окраску; ++ от 6 до 30% интерстиция изменяет окраску; +++ от 31 до 79% интерстиция изменяет окраску; ++++ более 81% интерстиция изменяет окраску

тахромазии в перифокальных, от фокусов деструкции, областях. При электронно-микроскопическом исследовании после воздействия гиалуроната цинка отмечалась стабилизация коллагеновых волокон, значительно усиливающаяся при трехразовом применении препарата. Снижалась степень метахромазии, что свидетельствует о стабилизации системы гликозаминогликанов, и значительно уменьшалась выраженность отека.

Таким образом, действие препарата гиалуроната цинка при экспериментальном моделировании интерстициального цистита и острого бактериального цистита заключалось в следующем:

- значительно снижалась выраженность реакции экссудации (отека);
- стабилизировалась система гликозаминогликанов (реакция метахромазии);
- альтерация эпителия выражена в меньшей степени.

### Экспериментальная часть № 2

Все животные хорошо перенесли манипуляции. Через несколько минут после выхода из наркоза они принимали физиологическую позу, и их поведение не отличалось от интактных крыс. Осложнений вызванных наркозом и катетеризацией мочевого пузыря не отмечено ни в одном опыте. Случаев гематурии

после катетеризации мочевого пузыря также не было.

При макроскопии мочевого пузыря через 1, 3, 7 и 14 дней после введения гиалуроната цинка или физиологического раствора во всех случаях патологических изменений не выявлено. Гиперемии, петехий, кровоизлияний также не отмечено ни у одного из животных. При вскрытии мочевого пузыря из него выделялась прозрачная моча. Слизистая мочевого пузыря на всех сроках после введения гиалуроната цинка или физиологического раствора выглядела бледно-розовой без патологических изменений. Стенка мочевого пузыря была обычной толщины. ❏

При морфологическом исследовании существенных (статистически достоверных) отклонений от нормы не выявлено (таблица 2). Отмечается тенденция к увеличению высоты уротелия, что может быть следствием тенденции к увеличению степени белковой дистрофии эпителиоцитов, которая происходит за счет увеличения эозинофильной зернистости цитоплазмы клеток, т.е. зернистой дистрофии. В свою очередь, зернистая дистрофия это обратимый процесс и чаще всего является отражением высокой функциональной активности эпителиальных клеток. Указанные тенденции в наибольшей степени выражены в 3-ей группе животных к 3-му дню от начала эксперимента. К седьмому дню эта тенденция практически исчезает и к 14-му дню она не определяется (таблица 2).

Процесс гиперплазии, проявляющийся увеличением клеточных элементов на единице длины базальной мембраны, выражен несущественно, носит характер

тенденции и может быть отнесен к проявлению стимуляции физиологической регенерации. Величина этого показателя статистически достоверно не отличается от показателя интактной слизистой оболочки мочевого пузыря. Этот процесс регулируется состоянием подлежащих к эпителиальной выстилке структур. В наибольшей степени он выражен в 3 группе экспериментальных животных и сохраняется до 14 дня (таблица 2).

Тенденция к увеличению среднего диаметра артериол и венул (таблица 3) в наибольшей степени выражена во II группе и сохраняется до 14 суток. Это можно расценивать как благоприятный фактор действия гиалуроната цинка на сосудистое русло. Метахромазия – процесс, отражающий накопление и перераспределение гликозаминогликанов в наибольшей степени выражен во второй группе (таблица 3). В этой группе препарат вводили в полость мочевого пузыря в наибольшей концентрации. Возможно,

что более высокая концентрация гиалуроната цинка в межтубулярной субстанции является фактором, повышающим активность сосудов микроциркуляторного русла. Проявлений отрицательного воздействия на ткань мочевого пузыря гиалуроната цинка нами не обнаружено.

Таким образом, по данным экспериментального исследования на животных можно отметить:

- при разведении раствора гиалуроната цинка (раствор Куриозина) физиологическим раствором 1:0,5 отмечается повышение функциональной активности эпителиоцитов и способности их к физиологической регенерации;
- повышение концентрации гиалуроната цинка в подлежащих тканях, вызывает длительно существующую реакцию со стороны сосудов микроциркуляторного русла;
- отрицательного воздействия на слизистую оболочку мочевого пузыря при внутривезикулярном введении гиалуроната цинка нами не выявлено. ■

**Ключевые слова:** цистит бактериальный, цистит интерстициальный, моделирование в эксперименте, гиалуронат цинка.

**Keywords:** bacterial cystitis, interstitial cystitis, experimental modeling, zink hyaluronate.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs // Am. J. Med. 2002. Vol. 113, supp. 1 S.:5-13.
2. Naber K.G., Schito G., Botto H., Palou J. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy // Eur. Urol. 2008. Vol. 54. P. 1164-1178.
3. Grabe M., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E. Guidelines on urological infections. European Association of Urology Web site // URL <http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/online>. Updated 2009. Accessed May 2010.
4. Foxman B., Barlow R., d'Arcy H. Urinary tract infection. Self-reported incidence and associated costs // Ann. Epidemiol. 2000. Vol. 10. P. 509-515.
5. Wagenlehner F.M., Weidner W., Naber K.G. Emerging drugs for bacterial urinary tract infections // Expert Opin. Emerg. Drugs 2005. Vol. 10. P. 275-298.
6. Raz R., Chazan B., Kennes Y. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens // Clin. Infect. Dis. 2002. Vol. 34. P. 1165-1169.
7. Chiavaroli C., Moore A. An hypothesis to link the opposing immunological effects induced by the bacterial lysate OM-89 in urinary tract infection and rheumatoid arthritis // BioDrugs. 2006. Vol. 20. P.141-149.
8. Huber M., Krauter K., Winkelmann G. Immunostimulation by bacterial components: II. Efficacy studies and meta-analysis of the bacterial extract OM-89 // Int. J. Immunopharmacol. 2000. Vol. 22. P. 1103-1111.
9. Fiinfstiick R., Straube E., Schildbach O., Tietz U. Prevention of reinfection by L-methionine in patients with recurrent urinary tract infection // Med. Klin. 1997. Vol. 92. P. 574-581.
10. Constantinides C., Manousakas T., Nikoipoulos P., Stanitsas A. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study // Brit. J. Urol. Intern. 2004. Vol. 93. P.1262-1266.
11. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Новый взгляд на лечение рецидивирующих инфекций мочевых путей у женщин // Фарматека. 2005. Т. 111. № 16. С. 41-44.
12. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Рецидивирующие инфекции мочевых путей. М.: Медицинское информационное агентство. 2008. 29 с.
13. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens // Am. J. Med. 2002. Vol. 113. Suppl. 1A. S. 14-19.
14. Marchant A., DQchow J., Goldman M. Adhesion molecules in anti-bacterial defenses: effects of bacterial extracts // Respiration. 1992. Vol. 59. Suppl.3. P. 24-26.