

# К вопросу патогенеза рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей

## Apropos of pathogenesis of recurrent lower urinary tract infections

T.S. Perepanova, E.M. Volkova

Many young women and also postmenopausal women have to deal with recurrent lower urinary tract infection (RLUTI), which is defined as 3 or more episodes of infection in 1 year or 2 or more episodes during 6 months. Approximately 20-30% of women develop recurrence after first event of acute cystitis. Treatment of female patients with RLUTI is a complicated issue. Despite the recommendations to the optimization of behavior, usage of the non-antimicrobial and antibacterial substances, the recurrence rate stays commonly high. This warrants the revision of pathogenesis of RLUTI, using the modern data from immunology, molecular biology and genetics area. It was shown, that 68% of recurrence cases are associated with *E. coli*, which is identical to the original strain, and these recurrences with detection of the same strain could occur up to 1 year after the initial event. Although the superficial epithelial cells of the bladder with their layer of glycosaminoglycans represent a reliable barrier for bacterial colonization, in certain circumstances uropathogenic *E. coli* (UPEC) could fasten onto the surface of epitheliocytes and then invade into these, forming the intracellular bacterial inclusions – the zones of bacterial persistence and starting point for RLUTI.

In this review we describe the mechanisms of UPEC persistence in urothelial cells, host reactions on the invasion of infectious agent and although possible modifications of these interactions using certain strains of UPEC. The question of the predisposition to the development of urinary tract infection is also thoroughly discussed.

Т.С. Перепанова, Е.М. Волкова

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

**Н**еосложненная инфекция нижних мочевых путей (НИНМП) является бактериальной инфекцией, в основном встречающейся у здоровых во всех других отношениях женщин. Наиболее частым возбудителем НИНМП (80%) являются уропатогенные штаммы *Escherichia coli* (UPEC) [1]. Типичные симптомы НИНМП включают частое мочеиспускание (поллакиурию), боли и рези при мочеиспускании небольшими порциями (дизурия), императивные позывы и микро- (макро-) гематурию.

Актуальность проблемы лечения НИНМП связана не только с широкой распространенностью этого заболевания, но и склонностью к рецидивирующему течению и переходу заболевания в хроническую форму [2].

Диагноз «рецидивирующий цистит» подразумевает два обострения цистита в течение 6 месяцев или три обострения – в течение года [3]. Известно, что 50% женщин хотя бы один раз в жизни испытали приступ острого цистита и 20-30% из них в дальнейшем страдают от рецидивирующего цистита [4].

Рецидивирующая инфекция нижних мочевыводящих путей (РИНМП) значительно увеличивает заболеваемость, финансовые затраты на лечение, снижает качество жизни у пациенток и представляет трудности в ведении этих пациенток для врача.

## ПАТОГЕНЕЗ

В классическом понимании патогенеза РИНМП считалось, что

почти все эпизоды РИНМП являются восходящей реинфекцией новым или тем же самым микроорганизмом из ректального резервуара [5, 6].

Одни и те же штаммы UPEC определялись в фекальных пробах и в моче женщин с РИНМП [7]. Более того, у женщин, страдающих от РИНМП, находили более частую колонизацию влагалища *E. coli*, по сравнению с женщинами, у которых никогда не было ИМП [8]. Однако, наличие уропатогенов в кишечнике или во влагалище не ассоциировалось с повышенным риском рецидива ИМП [9, 10]. Более того, большей процент РИНМП вызывался тем же штаммом UPEC, который был изолирован при начальном, первичном эпизоде цистита. Известно, что до 68% РИНМП вызывается *E. coli*, которая идентична оригинальному штамму и один и тот же штамм может выявляться в течение одного года после начальной инфекции [11, 12]. Это не являлось следствием эндемичного распространения штаммов UPEC в популяции населения того или иного региона, так как большинство острых эпизодов ИМП в этих регионах вызывались различными штаммами UPEC [7, 11-14].

Эти данные дают основания предполагать, что какие-то другие дополнительные факторы могут способствовать рецидиву инфекции мочевых путей.

Многие авторы указывают, что у пациенток с коротким промежутком времени между рецидивами цистита, особенно, если они вызы-

вались тем же штаммом возбудителя, возможно, имеется очаг персистенции бактерий в мочевых путях вследствие нарушения оттока мочи. Таким пациенткам проводили тщательное радиологическое и урологическое обследование для выявления причин РИМП, так как показано, что коррекция выявленной аномалии влияет на результат лечения [15-18]. Культуральные анализы биоптатов мочевого пузыря у женщин с РИНМП после антимикробной терапии показали, что у 8 из 33 (24%) пациентов были выделены положительные культуры при биопсии, несмотря на стерильную мочу [9, 19].

В последние годы дискутируется альтернативный путь патогенеза РИМП.

В течение десятилетий уропатогенную кишечную палочку считали строго экстраклеточным патогеном. Недавно на модели цистита у мышей был представлен новый взгляд на роль *E.coli* в патогенезе ИМП. Авторы выявили наличие внутриклеточных бактериальных сообществ (ВБС) в пузырном эпителии [20-23].

Мочевые пути защищены от инфекции путем быстрого и достаточно эффективного врожденного иммунного ответа, который очищает от инфекции, сохраняя тканевой гомеостаз. Интактные поверхностные пограничные клетки мочевого пузыря представляют грозный барьер для бактериальной колонизации. После попадания в мочевой пузырь *UPEC* для развития инфекционного процесса микроорганизмы должны адгезироваться на поверхности эпителиальных клеток. Для этого *UPEC* экспрессирует факторы вирулентности пили 1 типа 1 (поверхностно адгезивными органеллами), которые являются решающими для колонизации эпителиальной поверхности мочевого пузыря [23]. При условии, что адгезированные микроорганизмы располагаются экстрацеллюлярно, мочевыводящие пути имеют возможность быстро очищаться от

них, т.к. слизистая оболочка мочевого пузыря обладает врожденным иммунитетом. Хемокиновые рецепторы распознают патоген-ассоциированные микробные соединения, передают сигнал *TLR-4*-рецепторам, которые вызывают усиленную продукцию про- и противовоспалительных цитокинов, что приводит к рекрутированию нейтрофилов из крови, и уничтожению возбудителей [24].

Однако, последние данные свидетельствуют, что *UPEC* вторгается в эпителиальные клетки мочевого пузыря путем связывания с мембранным белком уроплакином, который может служить как рецептор для *UPEC* посредством адгезина пили 1 типа *FimH* [25-29]. По данным многих авторов через 12 часов после инфицирования мышей фактически все выжившие бактерии располагались внутриклеточно [21, 22, 30, 31].

Как только *UPEC* попадают в эпителиальные клетки они могут реплицироваться, формируя большие бактериальные включения [31]. *UPEC* может персистировать в слизистой оболочке мочевого пузыря при отсутствии бактериурии, таким образом, бактериологический статус мочи не обязательно отражает состояние ткани мочевого пузыря [22, 32, 33].

Однако, прикрепление и инвазия *UPEC* в эпителиальные клетки мочевого пузыря запускает значительный ответ хозяина, включающий эксфолиацию поверхностных клеток и продукцию цитокинов. Когда слизистые барьеры мочевого пузыря нарушены *E.coli* может колонизировать нижележащие переходные клетки и формировать «неподвижные внутриклеточные резервуары – *QIRs*», которые резистентны и к врожденному (т.е. эксфолиации), и адаптивному иммунитету хозяина.

Эксфолиация является эффективной мерой эрадикации многих клеточно-ассоциированных бактерий из мочевого пузыря. Однако потеря поверхностных эпителиальных клеток открывает подлежащие клетки эпителия. Чтобы пережить эксфо-

лиацию и внедриться в подлежащий уротелий, *UPEC* может покидать инфицированные клетки хозяина до завершения эпителиального отшелушивания, обеспечивая персистенцию микроорганизмов. Индуцирование эксфолиации в мочевом пузыре с интактной линией поверхностных фасетных клеток ведет к иницированию программы эпителиальной дифференцировки. В мочевом пузыре, где бактериальные *QIRs* закрепились в нижележащих переходных клетках, волны клеточной дифференцировки и разделения вследствие эксфолиации поверхностных клеток, могут вести к активации *QIRs*. Как только инфицированные переходные клетки дифференцируются в поверхностные фасетные клетки, они становятся источниками «рассеивания» инфекции. Поверхностные фасетные клетки могут предоставлять необходимое внутриклеточное окружение для поддержки активной бактериальной репликации и таким образом способствовать формированию новых внутриклеточных бактериальных сообществ (ВБС) [20, 34, 35].

В дополнение к поверхностному фасетному эпителиальному барьеру инвазирующие бактерии также сталкиваются с химическим барьером – комплексом сети протеогликанов/глюкозаминогликанов (*ГАГ*-линия), которая действует как фактор антимикробной адгезии [26, 34-38].

Даже у здоровых молодых женщин с вероятно неизменным эпителием защитные свойства *ГАГ*-линии мочевого пузыря могут варьировать в течение нормального менструального цикла [39]. Нормальные физиологические изменения в уровне *ГАГ*-слоя могут делать мочевой пузырь более уязвимым для инвазии бактерий в определенное время. Если инфицирование *UPEC* произошло при поврежденной эпителиальной *ГАГ*-линии или при неадекватном *ГАГ*-барьере, *UPEC* может колонизировать подлежащие клетки, переходный эпителий и персистировать до тех пор, пока соответствующие

стимулы эксфолиации не индуцируют рецидив. Более того, определенные штаммы *UPEC* могут содержать факторы вирулентности, которые позволяют бактериям пенетрировать в переходные клетки и формировать *QIRs*. Наличие и сочетание этих факторов вирулентности определяет штаммы *UPEC*: *papA*, *papC*, (кодирует *P*-пили), *sfa/focDE* (*S* и *Dra* фимбрии), *afa/draBC* (афимбриальный адгезин), *iutA* (Сидерофор аэробактин) и *kpsMTII* (*тип II* капсулы) [38, 39]. Установление *QIRs* в подлежащем переходном эпителии может свидетельствовать о повышенной вероятности рецидива, который может проявиться клинически, несмотря на проводимую антимикробную терапию [40].

В моделях на мышах наблюдали разные стадии цикла созревания ВБС. В течение первых трех часов после инфицирования одна бактерия вторгается в уротелий и реплицирует, формируя ранние ВБС в виде скопления клеток в форме палочек, прутьев, в свободно организованных колониях. Следующая стадия развития ВБС наступает через 6-8 часов после инфицирования, когда ВБС трансформируется в плотно упакованную группу кокковых бактерий. Примерно через 16 часов после инфицирования, бактерии дифференцируются в клетки в форме палочек (филаментные) и начинают открепляться от ВБС. Эти бактерии могут выходить из поверхностных эпителиальных клеток и начинать формирование нового цикла ВБС или удаляются из организма хозяина при мочеиспускании [21].

В соответствии с этими данными слизистая мочевого пузыря может представлять собой место хронической бактериальной колонизации *UPEC* вслед за острым эпизодом инфекции, т.е. способствовать патогенезу рецидивирующей ИМП [33].

Результаты, полученные в экспериментальных исследованиях, подтверждают несколько клинических работ, демонстрирующих наличие

ВБС и филаментных бактерий в моче женщин и детей, страдающих ИМП [20-23,41-44]. Возможно у женщин с симптоматической ИМП, при отсутствии бактериурии (уретральный синдром, интерстициальный цистит) возникает такая же ситуация [45].

Таким образом, патогенез рецидивирующей ИМП более сложен, чем полагали ранее. Ясно, что начальный эпизод цистита является следствием миграции *UPEC* из кишечника в мочевые пути. Однако, следующие эпизоды рецидивов ИМП могут быть обусловлены как новым поступлением *UPEC* из кишечника в мочевой пузырь, так и появлением кишечной палочки из покоящихся в стенке мочевого пузыря клеток. Если рецидивирующая ИМП вызывается бактериями, персистирующими в стенке мочевого пузыря, это может быть предпосылкой для обсуждения новых методов диагностики и лечения рецидивирующей ИМП.

### ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ИМП

Чувствительность к инфекции мочевыводящих путей чрезвычайно варьирует в зависимости от патогена, уровня воздействия и индивидуальных особенностей макроорганизма. Генетические детерминанты чувствительности к ИМП определяют вероятность ее развития при наличии социальных и поведенческих факторов риска, структурных и/или функциональных аномалий, а также таких факторов, как установка катетера, наличие инородных тел в мочевых путях и т.д. [46].

Чувствительность к ИМП также управляется соотношением рецепторов клеток человека для бактериальных адгезинов и антиадгезивных растворимых молекул [47].

Известны гены, контролирующие врожденный иммунный ответ (ВИО) на инфекцию. Истощение врожденного иммунного ответа ведет к развитию асимптоматической

бактериурии (АСБ), тогда как «преувеличенный» дисрегулируемый ответ вызывает развитие заболевания. Более того, имеются данные, указывающие на то, что развитие у пациентов острого пиелонефрита, острого цистита или АСБ связано с различными генами и молекулярными путями ответа [48, 49].

Бактерии могут влиять на реализацию механизмов врожденного иммунного ответа в мочевыводящих путях человека. Штаммы, вызывающие АСБ, модулируют экспрессию генов человека путем супрессии РНК-полимеразы. Как результат взаимной адаптивной стратегии, бактерии приспособляются к индивидуальному хозяину. В зависимости от штамма *UPEC* модифицирует экспрессию более чем 500 генов, кодирующих такие важные для иммунитета медиаторы, как хемокины, рецепторы клеток воспаления (в том числе толл-подобные рецепторы), интерфероны, факторы роста и антибактериальные пептиды [51-53]. По данным В. Ragnarsdóttir и соавт. низкая экспрессия толл-подобного рецептора 4 (*TLR4*) уменьшает риск симптоматической инфекции: у детей с АСБ экспрессия *TLR4* оказалась ниже, чем у детей контрольной группы или у больных пиелонефритом [54].

Важную роль в антимикробной защите играет местный (мукозальный) иммунитет. Понятие местного (мукозального) иммунитета в настоящее время включает совокупность реагирования всех клеток лимфоидного ряда, заселяющих слизистые оболочки, в кооперации с макрофагами, нейтрофильными и эозинофильными гранулоцитами, тучными клетками и другими клетками соединительной ткани и эпителия. При дефектном мукозальном иммунитете и длительной бактериальной нагрузкой развивается состояние АСБ при отсутствии цитокиновой и нейтрофильной реакции [55-58].

Реакция слизистых оболочек мочевых путей на внедрение инфекционного агента реализуется по-

средством специальных рецепторов, которые распознают молекулярные структуры, общие для целых групп инфекционных возбудителей [59-62]. Первыми открытыми рецепторами врожденного иммунитета были, так называемые, *Toll*-подобные рецепторы, позднее были идентифицированы другие семейства рецепторов – *NOD-like* и *RIG-like*, каждые из которых выполняют свою роль в распознавании «предназначенных им» патогенных факторов. Рецепторы врожденного иммунитета расположены на поверхности или внутри клеток уротелия, а также на нейтрофилах, моноцитах, макрофагах и дендритных клетках. Последние играют роль посредников между врожденным и адаптивным иммунитетом [63-66].

Противомикробные пептиды, к которым относятся дефензины, кателицидины и гистатины, являются медиаторами врожденного иммунного ответа, и именно от степени их экспрессии зависит напряженность ответа на внедрение бактериального агента [67,68].  $\beta$ -дефенсин делится на  $\beta$ -дефенсин 1 и 2 (или *Hbd1* и *HbD2* соответственно) и вырабатывается эпителиальными клетками урогенитального тракта. *Hbd 1* вырабатывается конститутивно и обеспечивает его базальный фон, в отличие от *HbD 2*, который вырабатывается в ответ на воспаление и/или инфекцию. Этот ответ регулируется взаимодействием между фимбриями кишечной палочки и рецепторного комплекса *TLR4* клеток хозяина [38, 69].

Противомикробные пептиды обладают прямым бактерицидным действием – повышают проницаемость мембраны микроорганизмов, устраняют их барьерную функцию и приводят к осмотическому разрушению клеток. Противомикробные пептиды не угнетают функции им-

мунной системы, а обладают различными иммуномодулирующими эффектами, например, свойством стимулировать активность естественных киллерных (*NK*) клеток.

Отмечено многократное увеличение экспрессии гена *Hbd-1* при остром пиелонефрите по сравнению с контрольной, здоровой группой. Кроме того, отмечена более высокая экспрессия гена в клетках слизистой мочевого пузыря в ответ на инфицирование уропатогенной кишечной палочкой. В. Becknell и соавт. в экспериментальных исследованиях продемонстрировали, что более высокая восприимчивость к уропатогенной кишечной палочке с развитием острого и/или хронического цистита отмечена у самок мышей со сниженной клеточной экспрессией дефензина *Hbd-1* [70].

Наряду с антибиотическими свойствами, противомикробные пептиды оказывают влияние и на собственные клетки организма. В низких концентрациях некоторые из них вызывают хемотаксис макрофагов, нейтрофилов, незрелых дендритных клеток, дегрануляцию тучных клеток, усиливают фагоцитоз, активируют систему комплемента, что обеспечивает эффективность врожденного иммунитета [71, 72].

Прямое противомикробное действие катионных пептидов заслуживает отдельного внимания. Противомикробные пептиды по праву называются естественными эндогенными антибиотиками. Они взаимодействуют с мембраной бактериальной клетки за счет собственного положительного заряда [67, 73, 74, 75]. Между противомикробными пептидами и цитокинами существуют особые взаимодействия. Они способны индуцировать синтез друг друга. Действие противомикробных пептидов на клетки иммунной системы

часто опосредуют хемокиновые рецепторы. Противомикробные пептиды по принципу обратной связи активируют синтез *IL-1*, *FNO- $\alpha$* , простагландинов и других медиаторов воспаления макрофагами. *FNO- $\alpha$* , продуцируемый стимулированными макрофагами, индуцирует выработку противомикробных пептидов кератиноцитами.

Функции разных типов дефензинов различны.  $\alpha$ -дефенсины – важные медиаторы системных иммунных реакций, а  $\beta$ -дефенсины более важны для процессов, протекающих в слизистых оболочках [76, 77].

О состоянии колонизационной резистентности слизистых мочевых путей можно судить по тканевому уровню *TLR*, цитокинов и иммуноглобулинов (*Ig*), что имеет диагностическое и прогностическое значение и даже позволяет судить об эрадикации патогена. Доказано, что у больных с рецидивирующими инфекциями нижних МП имеются изменения местного иммунного ответа в виде нарушения отдельных функций нейтрофилов (хемотаксис, фагоцитоз, бактерицидная функция), снижения активности *IL-2* и уровня *IL-8* в моче, способствующего миграции нейтрофилов в просвет мочевого пузыря, а также секреторного *IgA*, который блокирует прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам [78, 79].

Таким образом, данные о механизмах формирования и условиях реализации патогенного потенциала возбудителей, их этиологической роли в развитии воспалительных заболеваний и состояния факторов местного мукозального иммунитета, свидетельствуют о необходимости новых исследований, что позволит улучшить диагностику и лечение рецидивирующей инфекции мочевых путей. ■

**Ключевые слова:** рецидивирующая инфекция нижних мочевыводящих путей, патогенез, уропатогенная кишечная палочка, местный иммунитет слизистой оболочки мочевого пузыря.

**Key words:** lower urinary tract recurrent infection, pathogenesis, uropathogenic *E. coli*, local immunity of the mucous membrane of the bladder.



**Резюме:**

Большое количество молодых женщин, а также женщин в постменопаузе, часто страдает от рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей (РИНМП), определяемой как  $\geq 3$  эпизода инфекции в течение года или  $\geq 2$  эпизода за 6 месяцев. Примерно 20-30% женщин после первого цистита испытывают рецидивы инфекции. Лечение пациенток с РИНМП представляет значительные трудности. Несмотря на следование рекомендациям по оптимизации поведенческой терапии, применение неантимикробной и антибактериальной терапии, уровень рецидивов инфекции остается высоким. Это заставляет пересматривать патогенез РИНМП, используя современные методы исследований в области иммунологии, молекулярной биологии и генетики. Показано, что до 68% РИНМП вызывается *E. coli*, которая идентична оригинальному штамму, и рецидивы с выделением одного и того же штамма могут возникать до 1 года после начальной инфекции. Хотя поверхностные эпителиальные клетки мочевого пузыря с комплексом гликозаминогликанов представляют собой серьезный барьер для бактериальной колонизации, при определенных условиях уропатогенная кишечная палочка (УПЕС) может адгезироваться на поверхности эпителиальных клеток, а затем внедряться в них, формируя большие внутриклеточные бактериальные включения – очаги персистенции возбудителей и развития РИНМП.

В обзоре описаны механизмы, способствующие персистенции УПЕС в уротелиальных клетках, реакции организма-хозяина на внедрение инфекционного агента, а также возможности модификации этой реакции определенными штаммами УПЕС. Подробно обсужден вопрос о механизмах различной предрасположенности к развитию инфекции мочевых путей.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. // *J Dis Mon.* 2003. Vol.49, N 2. P. 71-82
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. // *Am J Med.* 2002. Vol. 113, Suppl. 1. P. 5-13
- Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Cai T, Çek M., Köves B, Naber K.G., Pickard R.S., Tenke P., Wagenlehner F, Wullt B. Guidelines on urological infections. 2015. //URL: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
- Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. // *Infect Dis Clin North Am.* 2014. Vol. 28. P. 1-13.
- Fowler JE Jr. Urinary tract infections in women. // *Urol Clin North Am.* 1986. Vol.13, N 2. P. 673-683.
- Stamey TA. Recurrent urinary tract infections in female patients: an overview of management and treatment. // *Rev Infect Dis.* 1987. Vol. 9, N 12. P. 195-210
- Russo TA, Stapleton A, Wenderoth S, Hooton TM, Stamm WE. Chromosomal restriction fragment length polymorphism analysis of *Escherichia coli* strains causing recurrent urinary tract infections in young women. // *J Infect Dis.* 1995. Vol.172, N 2. P.440-445.
- Stamey TA, Sexton CC. The role of vaginal colonization with enterobacteriaceae in recurrent urinary infections. // *J Urol.* 1975. Vol. 113, N 2. P. 214-217
- Russo TA, Stapleton A, Hooton TM, Fennell C, Roberts PL, Stamm WE. Effect of secretor status on vaginal and rectal colonization with fimbriated *Escherichia coli* in women with and without recurrent urinary tract infection. // *J Infect Dis.* 1995. Vol.171, N 3. P. 717-720.
- Schlager TA, Hendley JO, Lohr JA, Whittam TS. Effect of periurethral colonization on the risk of urinary tract infection in healthy girls after their first urinary tract infection. // *Pediatr Infect Dis J.* 1993. Vol.12, N 12. P. 988-993.
- Ikäheimo R1, Siitonen A, Heiskanen T, Kärkkäinen U, Kuosmanen P, Lipponen P, Mäkelä PH. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. // *Clin Infect Dis.* 1996. Vol. 22, N 1. P. 91-99.
- Brauner A, Jacobson SH, Kuhn I. Urinary *Escherichia coli* causing recurrent infections a prospective follow-up of biochemical phenotypes. // *Clin Nephrol.* 1992. Vol. 38, N 6. P. 318-323.
- Kärkkäinen UM, Ikäheimo R, Katila ML, Siitonen A. Recurrence of urinary tract infections in adult patients with community-acquired pyelonephritis caused by *E.coli*: a 1-year follow-up. // *Scand J Infect Dis.* 2000. Vol. 32, N 5. P. 495-499.
- Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, Marsh JV, Spear S, Sobel JD, Marty MJ, Marrs CF. Risk factors for second urinary tract infection among college women. // *Am J Epidemiol.* 2000. Vol.151, N 12. P. 1194-1205.
- Schaeffer AJ. Recurrent urinary tract infections in women. Pathogenesis and management. // *Postgrad Med.* 1987. Vol. 81, N 3. P. 51-58.
- Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. МИА. М., 2012. С. 41-98.
- Доброхотова Ю.Н., Ибрагимова Д.М., Мандрыкина Ж.А., Серова Л.Г. Микробиоценоз генитального тракта женщины. ГЭОТАР-Медиа. М., 2014. 80 с.
- Руководство по лабораторной диагностике инфекций урогенитального тракта. [Под ред. Домейка М., Савичева А.М., Соколовский Е.]. СПб.: Издательство
- Н-Л, 2012. 288 с.
- Elliott SJ, Srinivas S, Albert MJ, Alam K, Robins-Browne RM, Gunzburg ST, Mee BJ, Chang BJ. Characterization of the roles of hemolysin and other toxins in enteropathy caused by alpha-hemolytic *Escherichia coli* linked to human diarrhea. // *Infect Immun.* 1998. Vol. 66, N 5. P. 2040-2051.
- Mysorekar IU, Hultgren SJ. Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. // *Proc Natl Acad Sci.* 2006. Vol.103, N 38. P. 14170-14175
- Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser R, Hultgren S. Intracellular Bacterial Biofilm-Like Pods in Urinary Tract Infections. // *Science.* 2003. Vol. 301, N 5629. P. 105-107.
- Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a Persistent *Escherichia coli* Reservoir during the Acute Phase of a Bladder Infection. // *Infect Immun.* 2001. Vol. 69, N 7. P. 4572-4579
- Justice SS, Hung C, Theriot JA, Fletcher DA, Anderson GG, Footer MJ, Hultgren SJ. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. // *Proc Natl. Acad Sci USA.* 2004. Vol.101, N5. P. 1333-1338.
- Playfair John H.L., Bancroft G.J. *Infection and Immunity.* 2013. 4th ed. 381 p.
- Mysorekar IU, Mulvey MA, Hultgren SJ, Gordon JI. Molecular regulation of urothelial renewal and host defenses during infection with uropathogenic *Escherichia coli*. // *J Biol Chem.* 2002. Vol. 277, N 9. P. 7412-7419.
- Kern MB, Struve C, Blom J, Frimodt-Moller N, Krogfelt KA. Intracellular persistence of *Escherichia coli* in urinary bladders from mecillinam-treated mice. // *J Antimicrob Chemother.* 2005. Vol. 55, N 3. P. 383-386.
- Wu XR, Sun TT, Medina JJ. In vitro binding of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroplakins Ia and Ib: relation to urinary tract infections. // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996. Vol. 93, N 18. P. 9630-9635.
- Mulvey MA, Lopez-Boado YS, Wilson CL, Roth R, Parks WC, Heuser J, Hultgren SJ. Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. // *Science.* 1999. Vol. 282, N 5403. P. 1494-1497.
- Martinez JJ, Mulvey MA, Schilling JD, Pinkner JS, Hultgren SJ. Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. // *EMBO J.* 2000. Vol.19, N 12. P. 2803-2812.
- Schilling JD, Lorenz RG, Hultgren SJ. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on recurrent bacteriuria and bacterial persistence in mice infected with uropathogenic *Escherichia coli*. // *Infect Immun.* 2002. Vol. 70, N 12. P. 7042-7049.
- Duncan MJ, Li G, Shin JS, Carson JL, Abraham SN. Bacterial penetration of bladder epithelium through lipid rafts. // *J Biol Chem.* 2004. Vol. 279, N 18. P. 18944-18951.
- Hultgren SJ, Porter TN, Schaeffer AJ, Duncan JL. Role of type 1 pili and effects of phase variation on lower urinary tract infections produced by *Escherichia coli*. // *Infect Immun.* 1985. Vol. 50, N 2. P. 370-377.
- Joel D. Schilling, Scott J. Hultgren. Recent advances into the pathogenesis of recurrent urinary tract infections: the bladder as a reservoir for uropathogenic *Escherichia coli*. // *Int J Antimicrob Agents.* 2002. Vol. 19, N 6. P. 457-460.

34. Parsons CL, Boychuk D, Jones S, Hurst R, Callahan H. Bladder surface glycosaminoglycans: an epithelial permeability barrier. // *J Urol*. 1990. Vol. 143, N 1. P. 139-142.
35. Tzan CJ, Berg JR, Lewis SA. Modification of epithelial permeability by cationic polypeptides. // *Am J Physiol*. 1993. Vol. 265, N 6. P. 1637-1647.
36. Parsons CL, Stauffer CW, Schmidt JD. Reversible inactivation of bladder surface glycosaminoglycan antibacterial activity by protamine sulfate. // *Infect Immun*. 1988. Vol. 56, N 5. P. 1341-1343.
37. Maroco MV, Pereira SD, Sampaio FJ, Cardoso LE. Urinary glycosaminoglycan excretion during the menstrual cycle in normal young women. // *J Urol*. 2005. Vol. 173, N 5. P. 1789-1792.
38. Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. // *Nat Rev Urol*. 2010. Vol. 7, N 8. P. 430-441.
39. Johnson JR, Kuskowski MA, Owens K, Gajewski A, Winokur PL. Phylogenetic origin and virulence genotype in relation to resistance to fluoroquinolones and/or extended-spectrum cephalosporins and cephamycins among *Escherichia coli* isolates from animals and humans. // *J Infect Dis*. 2003. Vol. 188, N 5. P. 759-768.
40. Robino L, Scavone P, Araujo L, Algorta G, Zunino P, Pérez MC, Vignoli R. Intracellular bacteria in the pathogenesis of *Escherichia coli* urinary tract infection in children. // *Clin Infect Dis*. 2014. Vol. 59, N 11. P. 158-164.
41. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. // *PLoS Med*. 2007. Vol. 4, N 12. P. 329.
42. Robino L, Scavone P, Araujo L, Algorta G, Zunino P, Vignoli R. Detection of intracellular bacterial communities in a child with *Escherichia coli* recurrent urinary tract infections. // *Pathog Dis*. 2013. Vol. 68, N 3. P. 78-81.
43. Elliott TS, Reed L, Slack RC, Bishop MC. Bacteriology and ultrastructure of the bladder in patients with urinary tract infections. // *J Infect*. 1985. Vol. 11, N 3. P. 191-199.
44. Garofalo CK, Hooton TM, Martin SM, Stamm WE, Palermo JJ, Gordon JI, Hultgren SJ. *Escherichia coli* from urine of female patients with urinary tract infections is competent for intracellular bacterial community formation. // *Infect Immun*. 2007. Vol. 75, N 1. P. 52-60.
45. Stamm WE, McKeivitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. // *Rev Infect Dis*. 1991. Vol. 13, N 1. P. 77-84.
46. Godaly G, Ambite I, Svanborg C. Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. // *Curr Opin Infect Dis*. 2015. Vol. 28, N 1. P. 88-96.
47. Lomberg H, Hanson LA, Jacobsson B, Jodal U, Leffler H, Edén CS. Correlation of P blood group, vesicoureteral reflux, and bacterial attachment in patients with recurrent pyelonephritis. // *N Engl J Med*. 1983. Vol. 308, N 20. P. 1189-1192.
48. Leffler H, Svanborg-Eden C. Chemical identification of a glycosphingolipid receptor for *Escherichia coli* attaching to human urinary tract epithelial cells and agglutinating human erythrocytes. // *FEMS Microbiol Lett*. 1980. Is. 8. P. 127-134.
49. Lutay N, Ambite I, Grönberg Hernandez J, Rydström G, Ragnarsdóttir 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. // *J Clin Invest*. 2013. Vol. 123, N 6. P. 2366-2379.
50. Zdziarski J, Brzuszkiewicz E, Wullt B, Liesegang H, Biran D, Voigt B, Grönberg-Hernandez J, Ragnarsdóttir B, Hecker M, Ron EZ, Daniel R, Gottschalk G, Hacker J, Svanborg C, Dobrindt U. Host imprints on bacterial genomes—rapid, divergent evolution in individual patients. // *PLoS Path*. 2010. Vol. 6, N 8. e1001078.
51. Godaly G, Bergsten G, Hang L, Fischer H, Frendéus B, Lundstedt AC, Samuelsson M, Samuelsson P, Svanborg C. Neutrophil recruitment, chemokine receptors, and resistance to mucosal infection. // *J Leuk Biol*. 2001. Vol. 69, N 6. P. 899-906.
52. Nielsen KL, Dynesen P, Larsen P, Jakobsen L, Andersen PS, Frimodt-Møller N. Role of urinary cathelicidin LL-37 and human  $\beta$ -defensin 1 in uncomplicated *Escherichia coli* urinary tract infections. // *Infect Immun*. 2014. Vol. 82, N 4. P. 1572-1578.
53. Morrison G, Kilanowski F, Davidson D, Dorin J. Characterization of the mouse beta defensin 1, Defb1, mutant mouse model. // *Infect Immun*. 2002. Vol. 70, N 6. P. 3053-3060.
54. Ragnarsdóttir B, Samuelsson M, Gustafsson MC, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg C. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. // *J Infect Dis*. 2007. Vol. 196, N 3. P. 475-484.
55. Yadav M, Zhang J, Fischer H, Huang W, Lutay N, Cirl C, Lum J, Miethke T, Svanborg C. Inhibition of TIR domain signaling by TcpC: MyD88-dependent and independent effects on *Escherichia coli* virulence. // *PLoS Pathog*. 2010. Vol. 6, N 9. e1001120.
56. Fischer H, Yamamoto M, Akira S, Svanborg C. Mechanism of pathogen-specific TLR4 activation in the mucosa: fimbriae, recognition receptors and adaptor protein selection. // *Eur J Immunol*. 2006. Vol. 36, N 2. P. 267-277.
57. Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б. Местный иммунитет. Медицина. 1978. 224 с.
58. Auer S, Wojna A, Hell M. Oral Treatment Options for Ambulatory Patients with Urinary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. // *Antimicrob Agents Chemother*. 2010. Vol. 54, N 9. P. 4006-4008.
59. Ковальчук Л. В., Хорева М. В., Варивода А. С., Кондратенко И. В., Грачева Л. А., Константинова Е. В., Бологов А. А., Юдин А. А. Рецепторы врожденного иммунитета: подходы к количественной и функциональной оценке Toll-подобных рецепторов человека. // *Иммунология*. 2008. Т. 29, N 4. С. 223-227.
60. Zhang D, Zhang G, Hayden MS, Greenblatt MB, Bussey C, Flavell RA, Ghosh S. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. // *Science*. 2004. Vol. 303, N 5663. P. 1522-1526.
61. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. // *Cell*. 2006. Vol. 124, N 4. P. 783-801.
62. Yin X, Hou T, Liu Y, Chen J, Yao Z, Ma C, Yang L, Wei L. Association of Toll-like receptor 4 gene polymorphism and expression with urinary tract infection types in adults. // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, N 12. e14223.
63. Лебедева О.П., Калущий П.В., Пахомов С.П., Чурносков М.И., Карпов П.А., Самборская Н.И. Toll-подобные рецепторы женского репродуктивного тракта и их лиганды. // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2012. N 1. С. 19-26.
64. Хорева М.В. Комплексный анализ системы Toll-подобных рецепторов при различных патологических состояниях человека: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 22 с.
65. Akira S, Hoshino K. Myeloid differentiation factor 88-dependent and independent pathways in toll-like receptor signaling. // *J Infect Dis*. 2003. Vol. 187, N 2. P. 356-363.
66. Schmidhammer S, Ramoner R, Höltl L, Bartsch G, Thurnher M, Zelle-Rieser C. An *Escherichia coli*-based oral vaccine against urinary tract infections potently activates human dendritic cells. // *Urology*. 2002. Vol. 60, N 3. P. 521-526.
67. Ганковская О.А. Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек при патологии инфекционного генеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: М., 2010. 49 с.
68. Игнатов П.Е. Иммунитет и инфекция. М., Время. 2002. 349 с.
69. Перепанова Т.С., Ганковская Л.В., Свитич О.А. Состояние врожденного иммунитета слизистой оболочки при хроническом бактериальном цистите у женщин. // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013. Т. 8, N 2. С. 291-292.
70. Becknell B, Spencer JD, Carpenter AR, Chen X, Singh A, Ploeger S, Kline J, Ellsworth P, Li B, Proksch E, Schwaderer AL, Hains DS, Justice SS, McHugh KM. Expression and antimicrobial function of beta-defensin 1 in the lower urinary tract. // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 10. e77714.
71. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензины мультифункциональные катионные пептиды человека. // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2008. N 2. С. 31-40.
72. Brogden KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? // *Nat Rev Microbiol*. 2005. Vol. 3, N 3. P. 238-250.
73. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Альфа-дефензины антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции. // *Иммунология*. 2008. Т. 29, N 5. С. 317-320.
74. А.В. Караулов, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин. Роль микробиоценозов и врожденного иммунитета в мукозальных защитных реакциях и развитии воспаления. // *Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика*. 2013. Т. 17, N 1-3. С. 3-11.
75. Гординская Н.А., Алейник Д.Я., Рубцова Ю.П. Роль рецепторов врожденного иммунитета в патогенезе ожоговой болезни. // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. N 6. С. 11-16.
76. Гвоздева Ю.В. Изучение антимикробного действия комплекса природных цитокинов и противомикробных пептидов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 26 с.
77. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Долгина Е.Н. Опыт клинического применения комплекса природных цитокинов и противомикробных пептидов. // *Аллергология и иммунология*. 2004. Т. 5, N 1. С. 43.
78. Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Микробиологические и иммунологические характеристики дисбиотических нарушений биотопов слизистых оболочек респираторного и урогенитального трактов. // *Вестник РАМН*. 2006. N 1. С. 3-5.
79. Зверев В.В., Несвижский Ю.В., Воропаева Е.А. Микроэкология и гуморальный иммунитет слизистых открытых полостей человека в норме и при патологических состояниях: учебное пособие. Для системы послевузовского профессионального образования врачей. Астрахань-Москва. 2011. 80 с.