

© Ю.Л. Набока, А.В. Ильяш, Д.В. Крахоткин, 2018  
УДК 616.63:616-002.6/.7  
DOI 10.21886/2308-6424-2018-6-3-44-49  
ISSN 2308-6424

## Вирусно-бактеральные ассоциации, верифицированные в моче здоровых людей (пилотное исследование)

Ю.Л. Набока, А.В. Ильяш, Д.В. Крахоткин

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ;  
Ростов-на-Дону, Россия

**Введение.** В настоящий момент появляется всё больше новых данных о том, что моча здорового человека имеет свою уникальную микробиоту и вириобиоту. Тем не менее в этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний мочевой системы наиболее изучена бактериальная составляющая, а вирусный компонент, как правило, остаётся за рамками стандартного клинического обследования пациентов.

**Цель исследования.** Изучение вирусно-бактериальных ассоциаций в моче здоровых людей.

**Материалы и методы.** Обследованы 20 здоровых сексуально активных женщин и мужчин, которые по гендерному признаку разделены на группы: I группа – женщины (n=10), II группа – мужчины (n=10). Средний возраст обследуемых составил 22,4±1,2 года.

**Результаты.** Бактериологическое исследование показало, что в моче здоровых женщин доминируют *Lactobacillus* spp. (90,0%), *Peptococcus* spp. (80,0%), *Propionibacterium* spp. (70,0%), а в моче здоровых мужчин – *Eubacterium* spp. (70,0%) и *Peptostreptococcus* spp. (40,0%). При проведении полимеразной цепной реакции мочи в 40,0% случаев выявлены папилломные (HPV) и герпетические (HSV) вирусы. В I группе верифицированы HPV (20,0%) и HSVII (10,0%), во II группе – только HPV (10,0%). Во всех случаях при обнаружении вирусов в моче их регистрировали в составе вирусно-бактериальных ассоциаций. У одной здоровой женщины в моче обнаружены ассоциации HPV+HSVII.

**Выводы.** Данные о верификации различных таксонов вирусов в моче здоровых людей являются основой для понимания и детализации этиологической структуры инфекций мочевой системы. Дальнейшие исследования должны быть направлены на увеличение когорты обследуемых здоровых людей для получения корректной фактограммы бактериальных и вирусных паттернов, присутствующих в моче здоровых людей.

**Ключевые слова:** инфекции мочевых путей; микробиота и вириобиота мочи здорового человека; вирусы; герпесвирус; вирус папилломы человека

**Раскрытие информации:** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила в редакцию:** 14.08.2018. **Принята к публикации:** 17.09.2018.

**Автор для связи:** Ильяш Анна Владимировна; тел.: +7 (928) 103-23-33; e-mail: annailyash@yandex.ru

**Для цитирования:** Набока Ю.Л., Ильяш А.В., Крахоткин Д.В. Вирусно-бактеральные ассоциации, верифицированные в моче здоровых людей (пилотное исследование). *Вестник урологии*. 2018;6(3):44-49. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-3-44-49

## Virus and bacterial associations verified in the urine of healthy subjects (pilot study)

Yu.L. Naboka, A.V. Il'yash, D.V. Krakhotkin

Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian Federation

**Introduction.** Currently, there are more and more new data that the urine of the healthy subject has its own unique microbiota and virobiota. Nevertheless, in the etiology and pathogenesis of the inflammatory diseases of the urinary system, the bacterial component is the most studied, but the viral component, as a rule, remains outside the scope of the standard clinical examination of patients.

**Objectives.** To investigate the viral-bacterial associations in the urine of healthy subjects.

**Materials and methods.** The 20 healthy sexually active women and men were examined, which are divided into groups according to gender: Group I – women (n = 10), Group II – men (n = 10). The average age of the subjects was  $22.4 \pm 1.2$  years.

**Results.** Bacteriological examination showed that in the urine of healthy women predominates *Lactobacillus* spp. (90.0%), *Peptococcus* spp. (80.0%), *Propionibacterium* spp. (70.0%), and in the urine of healthy men - *Eubacterium* spp. (70.0%) and *Peptostreptococcus* spp. (40.0%). During the polymerase chain reaction of urine were detected the papilloma (HPV) and herpetic (HSV) viruses in 40.0% of cases. In group I were verified HPV (20.0%) and HSVII (10.0%), in group II was found only the HPV (10.0%). In all cases, when viruses were detected in the urine, they were recorded as part of virus-bacterial associations. In one healthy woman in the urine were found HPV + HSVII associations

**Conclusions.** The findings about of verification different taxa of viruses in the urine of healthy subjects are the basis for understanding and detailing the etiological structure of infections of the urinary system. The further studies should be aimed for increasing the cohort of healthy subjects in order to obtain the correct factograms of bacterial and viral patterns which present in their urine.

**Keywords:** urinary tract infections; microbiota and virobiota urine of a healthy subjects; viruses; herpes virus; human papillomavirus

**Disclosure:** The study did not have sponsorship. The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 14.08.2018. **Accepted:** 17.09.2018

**For correspondence:** Anna V. Il'yash; tel.: +7 (928) 103-23-33; e-mail: annailyash@yandex.ru

**For citations:** Naboka Yu.L., Il'yash A.V., Krakhotkin D.V. Virus and bacterial associations verified in the urine of healthy subjects (pilot study). *Urology Herald*. 2018;6(3):44-49. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-3-44-49

## Введение

На протяжении длительного времени считалось, что отрицательный результат культурального исследования мочи или отсутствие каких-либо уропатогенов является показателем стерильности и здоровья мочевого тракта [1]. В настоящий момент появляется все больше новых данных о том, что моча здорового человека имеет свою уникальную микробиоту и виrobiоту. Это стало возможным благодаря использованию расширенных методик культурального исследования мочи в аэробных и анаэробных условиях культивирования, а также метагеномных и молекулярно-биологических методов таких как, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени, секвенирование гена 16S рРНК, саузерн- и нозерн-блоттинг [2, 3].

В отношении характеристики качественного состава микробиоты и/или микробиома мочи имеются единичные работы. Wolfe AJ et al. с помощью пиросеквенирования и ПЦР с праймерами направленными на гипервариабельные V1-V3 субрегионы зубактериальной 16S рРНК в средней порции мочи выявляли *Lactobacillus*, *Actinobaculum*, *Aerococcus*, *Anaerococcus*, *Atopobium*, *Burkholderia*, *Corynebacterium*, *Gardnerella*, *Prevotella*, *Ralstonia*, *Sneathia*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Veillonella* как у здоровых женщин, так и с пролапсом тазовых органов или ургентным недержанием мочи [4]. Nelson DE et al. в своём исследовании показали присутствие облигатных и/или факультативных анаэробов в моче здоровых юношей [5]. Данные литературы относительно вирусных патогенов, верифицированных в моче и/или слизистой мочевого пу-

зыря, или в других отделах мочевых путей в настоящее время не систематизированы и разрознены. Имеются сообщения о наличии в моче ВК-полиомавирусов, цитомегаловирусов (ЦМВ) и аденовируса у больных с геморрагическим циститом после аллогенной трансплантации костного мозга и пересадки почек [6-8]. Для правильной интерпретации полученных результатов по обнаружению каких-либо таксонов вирусов в моче, необходимо знать не только микробиоту мочи в норме, но и частоту присутствия вирусов. **Цель исследования:** изучить вирусно-бактериальные ассоциации в моче здоровых людей.

## Материалы и методы

Обследованы 20 здоровых сексуально активных женщин и мужчин, которые по гендерному признаку разделены на равнозначные группы: I группа – здоровые женщины (n=10), II группа – здоровые мужчины (n=10). Возраст обследуемых колебался от 20 до 25 лет, средний возраст составил  $22,4 \pm 1,2$  года. Критерии включения групп в исследование: возраст до 25 лет, отсутствие гинекологических заболеваний в I группе, урологических заболеваний – в I и II группах, заболеваний, передающихся половым путем как в анамнезе, так и на момент исследования, отсутствие инфекционных, генетических, аутоиммунных заболеваний, а также факторов риска (радиоактивное облучение и т.д.), отсутствие патологических изменений почек, мочевой системы, внутренних половых органов при ультразвуковом исследовании, приема различных препаратов (антибиотиков, кортикостероидов) последние 2 месяца, а также противозачаточных – в I группе, формаль-

но нормативные показатели общего анализа крови и мочи, согласие обследуемых на участие в исследовании. Из исследования исключались мужчины с ранее диагностированным крипторхизмом и орхитом.

В обеих группах на исследование забирали среднюю порцию утренней мочи после соответствующей гигиенической процедуры при самостоятельном мочеиспускании обследуемых в стерильный пластиковый контейнер (Sterile Uricol for urine sample collection «HiMedia»). Пробы мочи кодировали идентификационным номером и разделяли на 3 аликвоты: 1 – для проведения общего анализа мочи, 2 – для бактериологического исследования, 3 – для проведения ПЦР. Бактериологическое исследование мочи проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями («Бактериологический анализ мочи» (2014)). Помимо питательных сред, регламентированных в Клинических рекомендациях, использовали дополнительные хромогенные среды «HiMedia» для культивирования факультативно-анаэробных (ФАБ) и неклостридиальных анаэробных бактерий (НАБ). Соответственно использовали аэробные и анаэробные условия куль-

тивирования. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили по общепринятым признакам (морфо-тинкториальным, культуральным, биохимическим). В моче определяли присутствие ДНК папилломавирусов человека (HPV), вирусов простого герпеса I и II типов (HSV I и II), цитомегаловирусов (CMV), вирусов Эпштейна-Барр (EBV) с помощью стандартной ПЦР, используя коммерческие ПЦР-диагностические наборы производства АО «Дон-технологии», «Литех» (Москва).

Статистические расчёты выполняли в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Различия анализировали на основе оценок частот встречаемости и концентраций. Для анализа сходства использовали метод Варда (расстояние Брея-Кёртиса). Средние значения представлены в виде Медиана [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

### Результаты

При бактериологическом исследовании мочи стерильные посеы отсутствовали. Во всех случаях ми-

**Таблица 1. Микробиота мочи**

**Table 1. Microbiota of urine**

Микроорганизмы / <i>Microorganisms</i>	Женщины / <i>Women</i>		Мужчины / <i>Men</i>	
	Частота обнаружения / <i>Frequency of detection, (%)</i>	Медиана концентраций (lg КОЕ/мл) / <i>Median of concentrations (CFU/ml)</i>	Частота обнаружения / <i>Frequency of detection, (%)</i>	Медиана концентраций (lg КОЕ/мл) / <i>Median of concentrations (CFU/ml)</i>
<i>Факультативно-анаэробные бактерии / Facultative-anaerobic bacteria</i>				
КОС / <i>CNS</i>	90,0	2 [2;3]	80,0	3 [2;4]
<i>Corynebacterium</i> spp.	80,0	2 [2;4]	70,0	2 [2;2]
<i>Enterococcus</i> spp.	30,0	1,5 [1;2]	60,0	2 [2;2]
<i>Enterobacteriaceae</i>	20,0	2 [2;2]	10,0	2 [2;2]
<i>Streptococcus</i> spp.	20,0	1 [2;3]	0	0
<i>Дрожжеподобные грибы / Yeast</i>				
<i>Candida</i> spp.	30,0	2,5 [2;4]	0	0
<i>Неклостридиально анаэробные бактерии / Non-clostridial anaerobic bacteria</i>				
<i>Lactobacillus</i> spp.	90,0	2 [2;2]	0	0
<i>Peptococcus</i> spp.	80,0	1,5 [1;2]	20,0	3 [2;5]
<i>Propionibacterium</i> spp.	70,0	3 [2;5]	10,0	2 [2;2]
<i>Eubacterium</i> spp.	40,0	2 [1;3]	70,0	3 [2;4]
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	30,0	3 [2;4]	40,0	2 [2;2]
<i>Bacteroides</i> spp.	20,0	1 [1;1]	20,0	2 [2;2]
<i>Prevotella</i> spp.	20,0	2 [2;2]	10,0	2 [2;2]
<i>Fusobacterium</i> spp.	10,0	1 [1;1]	10,0	1,5 [1;2]

**Примечания:** средние значения представлены в виде Медиана [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

**Comments:** The mean values are presented as Median [Lower quartile; Upper quartile].

кроорганизмы, верифицированные в моче здоровых людей, регистрировали в составе аэробно-анаэробных ассоциаций (от 3- до 7-компонентных). В моче обследуемых I и II групп доминировали 3-компонентные ассоциации (40,0% и 30,0% соответственно).

В кластере ФАБ (табл. 1) в обеих группах доминировали коагулаза-отрицательные стафилококки (КОС) (90,0 и 80,0% соответственно). Однако, видовой спектр КОС был шире в I группе и представлен 5 видами (*S. epidermidis* (40,0%), *S. xylosus* (20,0%), *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. warneri* (по 10,0%). Во II группе паттерн КОС включал 3 вида с доминированием *S. haemolyticus* (40,0%), реже из мочи выделяли *S. epidermidis* (30,0%) и *S. saprophyticus* (10,0%). Представители семейства Enterobacteriaceae регистрировали в моче в 20,0% случаев в I группе и в 10,0% – во II группе. Во всех случаях из мочи выделяли банальные *E. coli* в незначительном количестве (табл. 1). *Enterococcus spp.* чаще регистрировали в моче мужчин (60,0%), их паттерн был представлен *E. faecalis* (30,0%), *E. faecium* (30,0%) и недифференцированными видами (20,0%). В моче обследуемых I группы обнаруживали только *E. faecium*.

При анализе таксономической структуры НАБ, выделенных из мочи обнаружена следующая тенденция (табл. 1): в моче здоровых женщин доминировали *Lactobacillus spp.* (90,0%), *Peptococcus spp.* (80,0%), *Propionibacterium spp.* (70,0%), а в моче здоровых мужчин – *Eubacterium spp.* (70,0%) и *Peptostreptococcus spp.* (40,0%). Дрожжеподобные грибы рода *Candida*, выделенные из мочи женщин были представлены *C. tropicalis* (20,0%) и *C. albicans* (10,0%). Средние уровни бактериурии для большинства таксонов ФАБ и НАБ составили  $10^2$  КОЕ/мл.

При проведении ПЦР мочи папилломные и герпетические вирусы регистрировали в 40,0% случаев в обеих группах (30,0% – в I группе, 10,0% – во II группе). В I группе верифицированы HPV (20,0%) и HSVII (10,0%), во II группе – только HPV (10,0%). Во всех случаях при обнаружении вирусов в моче их регистрировали в составе вирусно-бактериальных ассоциаций. У одной здоровой женщины (10,0%) в моче обнаружены ассоциации HPV+HSVII.

### Обсуждение

Понимание того, как развиваются микробиота и вириобиота мочи у здоровых людей под действием разнообразных факторов является важным для будущих исследований. Потому, что эти исследования являются основой в интерпретации результатов бактериологического и вирусологического исследований при различных урологических заболеваниях. Они могут влиять на патогенетические механизмы, клинику, исход урологических заболеваний и открывать новые перспективы в лечении [9, 10].

Ряд наших, ранее опубликованных исследований свидетельствуют о том, что в моче пациентов с инфекциями верхних и нижних мочевых путей чаще ре-

гистрируется аэробная-анаэробная микст-инфекция [11-16]. Аналогичная картина наблюдается в моче здоровых людей. В обследованных группах ПЦР мочи показал наличие ДНК папилломавируса и вируса простого герпеса 2 типа (HSVII) в 30% и 10% случаев, соответственно. Наличие вирусной инфекции в моче было также продемонстрировано в исследовании о роли ВПЧ как высокого, так и низкого риска в генезе хронического рецидивирующего цистита у женщин [17]. Santiago-Rodriguez TM et al. в своем исследовании показали, что моча, как здоровых субъектов, так и с инфекцией мочевых путей (ИМП) имеет свои вирусы, а ВПЧ является частью виroma мочи у 95% обследуемых субъектов, как мужчин, так и женщин [3, 10]. В моче человека могут присутствовать аденовирусы, полиомавирусы, которые являются патогенными в основном для лиц с иммунодефицитом и перенесших трансплантацию почек, костного мозга [8, 18]. Для характеристики мочевого микробиома ряд исследователей применяли метод секвенирования гена 16S рРНК, используя образцы мочи как от здоровых людей, так и от пациентов с ИМП, инфекциями, передаваемыми половым путём и различными заболеваниями верхних мочевых путей. Однако метод метагеномного секвенирования гена 16S рРНК имеет одно существенное ограничение, которое заключается в невозможности дифференцировки между живыми и мертвыми бактериями [19-21]. В нашем исследовании при использовании расширенного набора питательных сред с учётом аэробной и анаэробной методик культивирования мы показали, что в моче здоровых женщин доминируют *Lactobacillus spp.* (90,0%), *Peptococcus spp.* (80,0%), *Propionibacterium spp.* (70,0%), а в моче здоровых мужчин – *Eubacterium spp.* (70,0%) и *Peptostreptococcus spp.* (40,0%). Fouts DE et al. при изучении гендерных различий микробиома в средней порции мочи, используя метод секвенирования гена 16S рРНК пришли к выводу, что у женщин преобладают *Lactobacillales spp.*, а у мужчин *Corynebacterim spp.* [22].

### Выводы

Данные о верификации различных таксонов вирусов в моче здоровых людей являются основой для понимания и детализации этиологической структуры ИМП, решения вопроса о необходимости включения верификации различных таксонов вирусов при ИМП, особенно в ситуациях с относительным «бактериальным благополучием» при бактериологическом исследовании мочи и разработке подходов к персонализированной терапии.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на увеличение когорты обследуемых здоровых людей для получения корректной фактограммы бактериальных и вирусных паттернов, присутствующих в моче здоровых людей.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Thomas-White K, Brady M, Wolfe AJ, Mueller ER. The bladder is not sterile: history and current discoveries on the urinary microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2016;11(1):18–24. DOI: 10.1007/s11884-016-0345-8
2. Kogan MI, Naboka YL, Ibishev KS, Gudima IA, Naber KG. Human urine is not sterile - shift of paradigm. *Urol Int.* 2015;94(4):445-52. DOI: 10.1159/000369631
3. Santiago-Rodriguez TM, Ly M, Bonilla N, Pride DT. The human urine virome in association with urinary tract infections. *Front Microbiol.* 2015;6:14. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00014
4. Wolfe AJ, Toh E, Shibata N, Rong R, Kenton K, Fitzgerald M, Mueller ER, Schreckenberger P, Dong Q, Nelson DE, Brubaker L. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol.* 2012 A;50(4):1376-83. DOI: 10.1128/JCM.05852-11
5. Nelson DE, Dong Q, Van der Pol B, Toh E, Fan B, Katz BP, Mi D, Rong R, Weinstock GM, Sodergren E, Fortenberry JD. Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PLoS One.* 2012;7(5):e36298. DOI: 10.1371/journal.pone.0036298
6. Coomes EA, Wolfe Jacques A, Michelis FV, Kim DDH, Thyagu S, Viswabandya A, Lipton JH, Messner HA, Deotare U. Efficacy of Cidofovir in Treatment of BK Virus-Induced Hemorrhagic Cystitis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(9):1901-1905. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.04.009
7. Helanterä I, Hirsch HH, Wernli M, Ortiz F, Lempinen M, Räisänen-Sokolowski A, Auvinen E, Mannonen L, Lautenschlager I. Simultaneous BK Polyomavirus (BKPyV)-associated nephropathy and hemorrhagic cystitis after living donor kidney transplantation. *J Clin Virol.* 2016;76:4-7. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.12.008
8. Dosin G, Aoun F, El Rassy E, Assi T, Lewalle P, Blanc J, van Velthoven R, Bron D. Viral-induced Hemorrhagic Cystitis After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(7):438-442. DOI: 10.1016/j.clml.2017.05.013
9. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract--a role beyond infection. *Nat Rev Urol.* 2015;12(2):81-90. DOI: 10.1038/nrurol.2014.361
10. Santiago-Rodriguez TM. Identification and Quantification of DNA Viral Populations in Human Urine Using Next-Generation Sequencing Approaches. *Methods Mol Biol.* 2018;1838:191-200. DOI: 10.1007/978-1-4939-8682-8\_14
11. Набока Ю.Л., Гудима И.А., Мирошничко Е.А. Коган М.И., Ибишев Х.С., Васильева Л.И. Этиологическая структура и антибиотикочувствительность уропатогенов при хронической рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. *Урология.* 2011;6:12-15.
12. Набока Ю.Л., Коган М.И., Васильева Л.И., Гудима И.А., Мирошничко Е.А., Ибишев Х.С. Бактериальная микстинфекция у женщин с хроническим рецидивирующим циститом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2011;1:8–12.
13. Набока Ю.Л., Гудима И.А., Коган М.И., Ибишев Х.С., Черницкая М.Л. Микробный спектр мочи и биопатов мочевого пузыря у женщин с хроническим рецидивирующим циститом. *Урология.* 2013;4:16-18.
14. Ибишев Х.С. Некоторые аспекты лечения персистирующей инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин. *Урология.* 2014;5:30-34.
15. Набока Ю.Л., Гудима И.А. Коган М.И., Черницкая М.Л. Микробный спектр мочи молодых здоровых женщин. *Урология.* 2010;5:7-10.
16. Коган М.И., Набока Ю.Л., Гудима И.А., Газаев З.И., Ибишев Х.С., Митусова Е.В. Новый взгляд на этиологическую
1. Thomas-White K, Brady M, Wolfe AJ, Mueller ER. The bladder is not sterile: history and current discoveries on the urinary microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2016;11(1):18–24. DOI: 10.1007/s11884-016-0345-8
2. Kogan MI, Naboka YL, Ibishev KS, Gudima IA, Naber KG. Human urine is not sterile - shift of paradigm. *Urol Int.* 2015;94(4):445-52. DOI: 10.1159/000369631
3. Santiago-Rodriguez TM, Ly M, Bonilla N, Pride DT. The human urine virome in association with urinary tract infections. *Front Microbiol.* 2015;6:14. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00014
4. Wolfe AJ, Toh E, Shibata N, Rong R, Kenton K, Fitzgerald M, Mueller ER, Schreckenberger P, Dong Q, Nelson DE, Brubaker L. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol.* 2012 A;50(4):1376-83. DOI: 10.1128/JCM.05852-11
5. Nelson DE, Dong Q, Van der Pol B, Toh E, Fan B, Katz BP, Mi D, Rong R, Weinstock GM, Sodergren E, Fortenberry JD. Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PLoS One.* 2012;7(5):e36298. DOI: 10.1371/journal.pone.0036298
6. Coomes EA, Wolfe Jacques A, Michelis FV, Kim DDH, Thyagu S, Viswabandya A, Lipton JH, Messner HA, Deotare U. Efficacy of Cidofovir in Treatment of BK Virus-Induced Hemorrhagic Cystitis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(9):1901-1905. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.04.009
7. Helanterä I, Hirsch HH, Wernli M, Ortiz F, Lempinen M, Räisänen-Sokolowski A, Auvinen E, Mannonen L, Lautenschlager I. Simultaneous BK Polyomavirus (BKPyV)-associated nephropathy and hemorrhagic cystitis after living donor kidney transplantation. *J Clin Virol.* 2016;76:4-7. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.12.008
8. Dosin G, Aoun F, El Rassy E, Assi T, Lewalle P, Blanc J, van Velthoven R, Bron D. Viral-induced Hemorrhagic Cystitis After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(7):438-442. DOI: 10.1016/j.clml.2017.05.013
9. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract--a role beyond infection. *Nat Rev Urol.* 2015;12(2):81-90. DOI: 10.1038/nrurol.2014.361
10. Santiago-Rodriguez TM. Identification and Quantification of DNA Viral Populations in Human Urine Using Next-Generation Sequencing Approaches. *Methods Mol Biol.* 2018;1838:191-200. DOI: 10.1007/978-1-4939-8682-8\_14
11. Naboka YuL, Gudima IA., Ibishev KhS, Miroshnichenko EA, Kogan MI, Vasilyeva LI. Etiological structure and antibiotic sensitivity of uropathogens in chronic recurrent infection of the lower urinary tract. *Urologiia.* 2011;6:12-15. (In Russ.)
12. Naboka YuL, Kogan MI, Vasilyeva LI, Gudima IA, Miroshnichenko EA, Ibishev KhS. Bacterial mixed infection in women with chronic recurrent cystitis. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii.* 2011;1:8–12. (In Russ.)
13. Naboka YuL, Gudyma IA, Kogan MI, Ibishev KhS, Chernitskaya ML. The microbial spectrum of urine and bladder bioptic samples in women with chronic recurrent cystitis. *Urologiia.* 2013;4:16-18. (In Russ.)
14. Ibishev KhS. Some aspects of the treatment of persistent lower 30 urinary tract infections in women. *Urologiia.* 2014;5:30-34. (In Russ.)
15. Naboka YuL, Gudyma IA, Kogan MI, Chernitskaya ML. Bacterial spectrum of the urine in young healthy women. *Urologiia.* 2010;5:7-10. (In Russ.)
16. Kogan MI, Naboka YuL, Gudima IA, Gazaev ZI., Ibishev KhS, Mitusova EV. New view on etiological structure of the acute obstructive pyelonephritis. *Modern problems of science and education.* 2012;4:68. Available at: <http://>

- структуру острого обструктивного пиелонефрита. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;4:68. Доступно по: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=6878> Ссылка активна на 01.08.2018.
17. Ибишев Х.С., Крахоткин Д.В., Васильев А.А., Крайний П.А. Рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей вирусной этиологии. *Вестник урологии*. 2017;5(1):26-31. DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-1-26-31
  18. Masutani K. Viral infections directly involved in kidney allograft function. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23 Suppl 2:31-37. DOI: 10.1111/nep.13285
  19. Siddiqui H, Nederbragt AJ, Lagesen K, Jeansson SL, Jakobsen KS. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol*. 2011;11:244. DOI: 10.1186/1471-2180-11-244
  20. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, Brubaker L, Gai X, Wolfe AJ, Schreckenberger PC. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol*. 2014;52(3):871-6. DOI: 10.1128/JCM.02876-13. Epub 2013 Dec 26
  21. Gottschick C, Deng ZL, Vital M, Masur C, Abels C, Pieper DH, Wagner-Döbler I. The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment. *Microbiome*. 2017;5(1):99. DOI: 10.1186/s40168-017-0305-3
  22. Fouts DE, Pieper R, Szpakowski S, Pohl H, Knoblach S, Suh MJ, Huang ST, Ljungberg I, Sprague BM, Lucas SK, Torralba M, Nelson KE, Groah SL. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J Transl Med*. 2012;10:174. DOI: 10.1186/1479-5876-10-174
  - science-education.ru/ru/article/view?id=6878 Accessed 08/01/2018. (In Russ.)
  17. Ibishev HS, Krakhotkin DV, Vasiliev AA, Krayniy PA. Viral etiology of recurrent urinary tract infections. *Herald Urology*. 2017;5(1):26-31. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-1-26-31
  18. Masutani K. Viral infections directly involved in kidney allograft function. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23 Suppl 2:31-37. DOI: 10.1111/nep.13285
  19. Siddiqui H, Nederbragt AJ, Lagesen K, Jeansson SL, Jakobsen KS. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol*. 2011;11:244. DOI: 10.1186/1471-2180-11-244
  20. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, Brubaker L, Gai X, Wolfe AJ, Schreckenberger PC. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol*. 2014;52(3):871-6. DOI: 10.1128/JCM.02876-13. Epub 2013 Dec 26
  21. Gottschick C, Deng ZL, Vital M, Masur C, Abels C, Pieper DH, Wagner-Döbler I. The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment. *Microbiome*. 2017;5(1):99. DOI: 10.1186/s40168-017-0305-3
  22. Fouts DE, Pieper R, Szpakowski S, Pohl H, Knoblach S, Suh MJ, Huang ST, Ljungberg I, Sprague BM, Lucas SK, Torralba M, Nelson KE, Groah SL. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J Transl Med*. 2012;10:174. DOI: 10.1186/1479-5876-10-174

## Сведения об авторах

**Набока Юлия Лазаревна** – д.м.н., профессор; заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
ORCID iD 0000-0002-0937-4573

e-mail: [nagu22@mail.ru](mailto:nagu22@mail.ru)

**Ильяш Анна Владимировна** – к.м.н., ассистент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

ORCID iD: 0000-0001-8433-8567

e-mail: [annailyash@yandex.ru](mailto:annailyash@yandex.ru)

**Крахоткин Денис Валерьевич** – аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

ORCID iD 0000-0003-1540-6647

e-mail: [den\\_surgeon@mail.ru](mailto:den_surgeon@mail.ru)

## Information about the authors

**Yulia L. Naboka** – M.D., Ph.D., Full Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology №1, Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0002-0937-4573

e-mail: [nagu22@mail.ru](mailto:nagu22@mail.ru)

**Anna V. Il'yash** – M.D., Ph.D. doctoral candidate, Assistant of Professor, Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric Urology-andrology Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty, Rostov State Medical University

ORCID iD: 0000-0001-8433-8567

e-mail: [annailyash@yandex.ru](mailto:annailyash@yandex.ru)

**Denis V. Krakhotkin** – M.D., Post-graduate student of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric Urology-andrology Advanced Training and Specialist Professional Retraining Faculty, Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0003-1540-6647

e-mail: [den\\_surgeon@mail.ru](mailto:den_surgeon@mail.ru)