

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 616.63-008.87:616.62-022

DOI 10.21886/2308-6424-2019-7-4-13-19

ISSN 2308-6424

Бактериально-вирусная микробиота мочи при неосложнённой рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей (пилотное исследование)

Юлия Л. Набока, Михаил И. Коган, Сергей В. Морданов,
Халид С. Ибишев, Анна В. Ильяш, Ирина А. Гудима

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Введение. Сложности в ведении и лечении пациенток с неосложнённой рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей (НМП) во многом связаны с тем, что в этиологической структуре заболевания остаются недоизученными бактериальная, вирусная и другие составляющие.

Цель исследования. Изучить бактериально-вирусные ассоциации в моче при неосложнённой рецидивирующей инфекции НМП.

Материалы и методы. В исследование вошли 14 пациенток с неосложнённой рецидивирующей инфекцией НМП, средний возраст – $33,0 \pm 4,7$ года. Объектом исследования являлась средняя порция утренней мочи, собранная до назначения эмпирической антибактериальной терапии. Мочу делили на 3 аликвоты: 1 – для общего анализа мочи, 2 – для бактериологического исследования, 3 – для постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты. В моче во всех случаях обнаружены аэробно-анаэробные ассоциации. Представители семейства Enterobacteriaceae регистрировали в 92,8% наблюдений, они были представлены E. coli (78,6%), Klebsiella spp. (14,2%), Proteus spp. (7,1%). Причём у одной пациентки одновременно (7,1%) из мочи выделяли E. coli + Klebsiella spp.

Паттерн грампозитивной микрофлоры состоял из 7 родов и/или видов и в различных комбинациях его обнаруживали у всех пациенток. Таксономическая структура грампозитивной флоры была представлена: E. faecalis (64,3%), S. lentus (21,4%), Corynebacterium spp., S. warneri, E. faecium (по 14,3%), S. epidermidis + E. coli регистрировали у 4 (28,6%) женщин, E. faecalis + E. faecium + E. coli + Klebsiella spp. – у 1 (7,1%), E. faecalis + E. faecium + E. coli также у 1 (7,1%) пациентки.

Неклостридиальные анаэробные бактерии (НАБ) выделяли из мочи во всех наблюдениях при доминировании Eubacterium spp. (57,1%). Таксономическая структура НАБ была представлена 5 родами: Eubacterium spp., Peptostreptococcus spp., Peptococcus spp., Bifidobacterium spp., Propionibacterium spp.

Вирусы выявили в моче у 6 (42,9%) пациенток. У 4 (28,6%) из них обнаружен вирус Эпштейна-Барра (EBV), причём в 1 случае в ассоциации с вирусом папилломы человека (HPV53), в двух других случаях (по 7,1%) верифицировали цитомегаловирус (CMV) и вирус герпеса человека типа 6 (HHV6) соответственно.

Выводы. У пациенток с неосложнённой рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей в 42,9% случаев в моче верифицированы вирусы с доминированием EBV (28,6%). Лечение данной когорты пациенток, по видимому, должно быть направлено не только на бактериальный, но и вирусный компоненты микробиоты мочи.

Ключевые слова: неосложнённые рецидивирующие инфекции; нижние мочевые пути; микробиота; микробные взаимосвязи; вириобиота; вирусы; метагеномное секвенирование; культуральное исследование мочи

Раскрытие информации: Исследование выполнено в рамках государственного задания «Вирусология и её этиологическое значение в развитии инфекции мочевых путей (ИМП)», № АААА-А18-118013090197-8 от 30.01.2018 года. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Юлия Л. Набока – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Михаил И. Коган – внесение изменений в текст рукописи, окончательное утверждение статьи; Сергей В. Морданов – проведение генетических исследований; Халид С. Ибишев – получение данных и материала для исследования; Анна В. Ильяш – обзор публикаций по теме статьи; Ирина А. Гудима – проведение бактериологических исследований.

Поступила в редакцию: 07.11.2019. **Принята к публикации:** 09.12.2019. **Опубликована:** 26.12.2019.

Автор для связи: Гудима Ирина Александровна; тел.: +7 (903) 406-65-16; e-mail: nagu22@mail.ru

Для цитирования: Набока Ю.Л., Коган М.И., Морданов С.В., Ибишев Х.С., Ильяш А.В., Гудима И.А. Бактериально-вирусная микробиота мочи при неосложнённой рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей (пилотное исследование). *Вестник урологии*. 2019;7(4):13-19. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-4-13-19>

Bacterial-viral Urine Microbiota in Uncomplicated Recurrent Infection of the Lower Urinary Tract: Results of Pilot Study

Julia L. Naboka, Mikhail I. Kogan, Sergey V. Mordanov, Khalid S. Ibishev,
Anna V. Ilyash, Irina A. Gudima

Rostov State Medical University
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevanskiy lane

Introduction. Difficulties in the management and treatment of patients with uncomplicated recurrent lower urinary tract infection (LUTI) are largely because bacterial, viral and other components remain unexplored in the etiological structure of the disease.

Purpose of the study. To study the urine bacterial-viral associations in uncomplicated recurrent infections of the lower urinary tract (LUT).

Materials and methods. The study included 14 patients with uncomplicated recurrent infections of the LUT, the average age was 33.0 ± 4.7 years. The object of the study was the average portion of morning urine collected prior to the appointment of empirical antibiotic therapy. Urine was divided into 3 aliquots: 1 for general urine analysis, 2 for bacteriological examination, 3 for polymerase chain reaction (PCR).

Results. Aerobic-anaerobic associations were found in urine in all cases. Enterobacteriaceae family representatives were discovered in 92.8% of cases; they were represented by *E. coli* (78.6%), *Klebsiella* spp. (14.2%), *Proteus* spp. (7.1%). Moreover, in one patient at the same time (7.1%) *E. coli* + *Klebsiella* spp was isolated from urine.

The gram-positive microflora pattern consisted of 7 genera and / or species and in various combinations was found in all patients. The taxonomic structure of the gram-positive flora was represented by *E. faecalis* (64.3%), *S. lentus* (21.4%), *Corynebacterium* spp., *S. warneri*, *E. faecium* (14.3% each), *S. epidermidis* + *E. coli* was recorded in 4 (28.6%) women, *E. faecalis* + *E. faecium* + *E. coli* + *Klebsiella* spp. - in 1 (7.1%), *E. faecalis* + *E. faecium* + *E. coli* also in 1 (7.1%) patients.

Non-clostridial anaerobic bacteria (NAB) were isolated from urine in all cases with *Eubacterium* spp dominating. (57.1%). The taxonomic structure of NAB was represented by 5 genera: *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Propionibacterium* spp.

Viruses were detected in urine in 6 (42.9%) patients. Epstein-Barr virus (EBV) was detected in 4 (28.6%) of them, moreover, in 1 case, in association with human papillomavirus (HPV53), in two other cases (7.1% each), cytomegalovirus (CMV) was verified and human herpes simplex virus type 6 (HHV6), respectively.

Conclusions. In patients with uncomplicated recurrent LUTI, viruses with a prevalence of EBV were verified in urine in 42.9% of cases (28.6%). Apparently, the treatment of this patients` cohort should be directed not only to the bacterial, but also the viral components of the urinary microbiota.

Key words: uncomplicated recurrent infections; lower urinary tract; microbiota; microbial relationships; virobiota; viruses metagenomic sequencing; urine culture

Disclosure: The study was carried out as part of the state scientific assignment «Virusuria and its etiological value in the development of urinary tract infection (UTI)», No. AAAA-A18-118013090197-8 of 01.30.2018. The authors have declared no conflicts of interest.

Authors contributions: Julia L. Naboka – research design development, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript; Mikhail I. Kogan – amending the text of the manuscript, final approval of the article; Sergey V. Mordanov – conducting of genetic assay; Khalid S. Ibishev – obtaining of data and material for research; Anna V. Ilyash – review of publications on the article`s topic; Irina A. Gudima – conducting of bacteriological study.

Received: 07.11.2019. **Accepted:** 09.12.2019. **Published:** 26.12.2019.

For correspondence: Irina A. Gudima; tel.: +7 (903) 406-65-16; e-mail: nagu22@mail.ru

For citation: Naboka Yu. L., Kogan M.I., Mordanov S.V., Ibishev Kh.S., Ilyash A.V., Gudima I.A. Bacterial-viral urine microbiota in uncomplicated recurrent infection of the lower urinary tract: results of pilot study. *Urology Herald*. 2019;7(4):13-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-4-13-19>

Введение

На сегодняшний день, на наш взгляд, сложилась несколько тупиковая ситуация по ведению и лечению пациентов, а чаще это женщины, с неосложнённой рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей (НРИНМП). Антибактериальная терапия (АБТ) имеет низкую эффективность, причина которой многофакторна [1, 2]. В 2018 году Гайдлайн EAU [3] содержал две, на наш взгляд, взаимоисключающие рекомендации: «у пациентов с типичными симптомами неосложнённого цистита анализ мочи (посев на стерильность, анализ тест-полоской) имеет ограниченную диагностическую ценность», а с другой стороны «у женщин с симптомами неосложнённого цистита диагностически значимым является уровень бактериурии $\geq 10^3$ КОЕ/мл (УДЗ).

Первая мысль вызывает массу вопросов. Как странно звучит сочетание слов «посев на стерильность»! Если признать, что к 2018 году всем, наконец, стало известно о нестерильности мочи здоровых людей [4], то понятно, что со стороны EAU это неудачная игра слов и дефиниций. Тем не менее, несмотря на ограниченность диагностических тестов, уровень бактериурии в Гайдлайне 2018 года все-таки приводился. В рекомендациях EAU 2019 года [5] уже не найти уровень диагностически значимой бактериурии и «точный диагноз неосложнённого цистита может быть основан на прицельном анализе симптомов нижних мочевых путей при отсутствии вагинальных выделений и болезненности» (УД 2b). При этом, к сильному уровню доказательности относят: «посев мочи в следующих случаях: при наличии симптомов, которые не проходят или рецидивируют в течение 4 недель после завершения лечения, у женщины с атипичными симптомами, у беременных». Очень сложно сказать насколько этот вариант рекомендации повысит эффективность лечения НРИНМП. Во-первых, достаточно сложно оценить пациента, у которого симптомы не проходят в течение месяца, и пациент ждёт следующего шага врача в его обследовании. Во-вторых, сложность в обследовании и лечении пациентов с НРИНМП связана ещё и с тем, что в этиологической структуре заболевания остаются недоизученными бактериальная, вирусная и другие составляющие.

Мы неоднократно писали о том, что «заточенность» исследователей только на представителях семейства Enterobacteriaceae – это тупиковый путь в изучении данной проблемы. При наличии в макроорганизме человека в норме

100 триллионов бактерий [6] сложно предположить, что только энтеробактерии обуславливают развитие НРИНМП. На сегодняшний день многие исследователи пишут о роли грампозитивной, анаэробной микрофлоры и вирусов в этиологической структуре инфекций нижних мочевых путей [7-9].

Цель исследования: изучить бактериально-вирусные ассоциации мочи при неосложнённой рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей.

Материалы и методы

В пилотное исследование вошли 14 пациентов с НРИНМП, средний возраст – $33,0 \pm 4,7$ года. Критерии включения: наличие в анамнезе клинических проявлений рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей, наличие двух обострений в течение 6 месяцев или трёх рецидивов в течение 1 года, отсутствие заболеваний, передающихся половым путём в анамнезе и на момент исследования, согласие обследуемых на участие в исследовании. Объектом исследования являлась средняя порция утренней мочи, собранной после соответствующей гигиенической процедуры, до назначения эмпирической АБТ в стерильный одноразовый контейнер Sterile Uricol (for urine sample collection, overflowing capacity 50 ml, «HiMedia»). Мочу делили на 3 аликвоты: 1 – для общего анализа мочи, 2 – для бактериологического исследования, 3 – для постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР). Бактериологическое исследование мочи проводили на основании клинических рекомендаций (2014) [10], но с применением расширенного набора различных питательных сред для культивирования факультативно-анаэробных (ФАБ) и неклостридиальных анаэробных (НАБ) бактерий [11, 12]. Определение вирусных агентов осуществляли методом ПЦР с детекцией в режиме «реального времени». Выделение ДНК производили сорбционным методом с использованием набора «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» («НекстБио») из образцов мочи, с предварительным концентрированием (центрифугирование 5 минут при 10000g). Для выявления ДНК герпесвирусов человека типов 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 использовали наборы реагентов: «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL», (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора), «HSV1/HSV2/CMV ГерпесКомплекс», «Набор реагентов HHV8 для выявления ДНК вируса герпеса человека 8 типа» («ДНК-технология»), «Human Herpes virus 7 GenPak DNA-Fluo PCR test» (НПФ «Генлаб»). Определе-

ние ДНК вируса папилломы человека (HPV 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) осуществляли набором реагентов «HPV квант-21» (ДНК-технология), поиск ДНК Parvovirus B19 выполняли набором «АмплиСенс® Parvovirus B19-FL» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора).

Результаты

В моче во всех случаях обнаружены аэробно-анаэробные ассоциации. Представители семейства Enterobacteriaceae регистрировали в 92,8% наблюдений, они были представлены *E. coli* (78,6%), *Klebsiella* spp. (14,2%), *Proteus* spp. (7,1%). Причём у одной пациентки одновременно (7,1%) из мочи выделяли *E. coli* + *Klebsiella* spp. Средний уровень бактериурии для энтеробактерий составил $10^{4,4}$ КОЕ/мл с размахом колебаний от $10^{2,0}$ КОЕ/мл до $10^{7,0}$ КОЕ/мл.

Паттерн грампозитивной микрофлоры состоял из 7 родов и/или видов и в различных комбинациях его обнаруживали у всех пациенток. Таксономическая структура грампозитивной флоры была представлена: *E. faecalis* (64,3%), *S. lentus* (21,4%), *Corynebacterium* spp., *S. warneri*, *E. fae-*

cium (по 14,3%), *S. epidermidis* + *E. coli* регистрировали у 4 (28,6%) женщин, *E. faecalis* + *E. faecium* + *E. coli* + *Klebsiella* spp. – у 1 (7,1%), *E. faecalis* + *E. faecium* + *E. coli* также у 1 (7,1%) пациентки.

Некlostридиальные анаэробные бактерии (НАБ) выделяли из мочи во всех наблюдениях при доминировании *Eubacterium* spp. (57,1%). Таксономическая структура НАБ была представлена 5 родами: *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Propionibacterium* spp.

Вирусы выявили в моче у 6 (42,9%) пациенток. У 4 (28,6%) из них обнаружен вирус Эпштейна-Барра (EBV), причём в 1 случае в ассоциации с вирусом папилломы человека (HPV53), в двух других случаях (по 7,1%) верифицировали цитомегаловирус (CMV) и вирус герпеса человека типа 6 (HHV6) соответственно.

Приводим примеры ассоциаций бактерий и вирусов у пациенток с НРИНМП (табл. 1).

Обсуждение

В данном пилотном исследовании мы подробно привели результаты тех пациенток с НРИНМП, у которых в моче обнаружены вирусы.

Таблица 1. Результаты бактериологического и ПЦР исследований

Table 1. The results of bacteriological and PCR studies

№	Возраст Age	Аэробы / Aerobes		Анаэробы / Anaerobes		Вирусы Viruses
		Микроорганизмы Microorganisms	Концентрация (КОЕ / мл) Microbial load (CFU / ml)	Микроорганизмы Microorganisms	Концентрация (КОЕ / мл) Microbial load (CFU / ml)	
1	22	<i>E. coli</i>	$10^{6,0}$	<i>Peptococcus</i> spp.	$10^{2,0}$	CMV
2	26	<i>E. coli</i>	$10^{6,0}$	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	$10^{2,0}$	EBV
3	18	<i>E. coli</i>	$10^{2,0}$	<i>Eubacterium</i> spp.	$10^{6,0}$	EBV
		<i>Corynebacterium</i> spp.	$10^{2,0}$			
		<i>S. warneri</i>	$10^{2,0}$			
		<i>E. faecalis</i>	$10^{2,0}$	<i>Peptococcus</i> spp.	$10^{2,0}$	
4	19	<i>E. coli</i>	$10^{7,0}$	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	$10^{2,0}$	EBV + HPV53
		<i>S. lentus</i>	$10^{2,0}$	<i>Eubacterium</i> spp.	$10^{6,0}$	
5	29	<i>E. faecalis</i>	$10^{2,0}$	<i>Peptococcus</i> spp.	$10^{2,0}$	HHV6
		<i>Klebsiella</i> spp.	$10^{2,0}$			
6	23	<i>E. coli</i>	$10^{3,0}$	<i>Eubacterium</i> spp.	$10^{5,0}$	EBV
		<i>S. lentus</i>	$10^{3,0}$			
		<i>E. faecalis</i>	$10^{2,0}$	<i>Propionibacterium</i> spp.	$10^{2,0}$	

Примечания: EBV – вирус Эпштейна-Барр, HHV6 – вирус герпеса человека типа 6, HPV53 – вирус папилломы человека тип 53, CMV – цитомегаловирус

Notes: EBV - Epstein-Barr virus, HHV6 – human herpes simplex virus type 6, HPV53 – human papillomavirus type 53, CMV – cytomegalovirus

Мы хотим обратить внимание, что вирусы верифицированы в моче молодых женщин в возрастном диапазоне от 18 до 29 лет. В проведённой ранее работе по исследованию вирусно-бактериальных ассоциаций в моче здоровых женщин ($n=20$) лишь у одной обследуемой (5,0%) в возрасте 43 лет были верифицированы HHV6 [13]. При НРИНМП мы наблюдаем совсем другую ситуацию – доминирование в моче EBV. Анализируя бактериальную составляющую микробиоты мочи, вырисовывается картина сужения бактериального спектра микроорганизмов, верифицированного в моче при НРИНМП. Так, у здоровых людей в моче обнаружено 27 родов и/или видов микроорганизмов, а при НРИНМП – всего 15 ($p<0,05$). Причём, в норме представители семейства Enterobacteriaceae были представлены *E. coli* (10,0%), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. (по 5,0%), *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. (по 2,5%). А в настоящем пилотном исследовании доминирующим видом явилась *E. coli* (78,6%), реже регистрировали *Klebsiella* spp. и *Proteus* spp. (14,2% и 7,1% соответственно). Обращает на себя внимание значимо ($p<0,05$) узкий спектр НАБ в моче пациенток с РНИНМП (5 родов) по сравнению со здоровыми женщинами (12 родов).

Если проанализировать приведённые данные по верификации вирусно-бактериальных ассоциаций в моче пациенток с НРИНМП, то возникает несколько вопросов. Во всех случаях в моче верифицированы каузативные патогены:

энтеробактерии и/или энтерококки и вирусы. Так вот, на что должно быть направлено лечение, в первую очередь, на какую составляющую – бактериальную или вирусную, или на обе одновременно, или что-то можно игнорировать? Какой патоген явился триггером инфекционно-воспалительного процесса? Какое значение в приведённых микробных композициях имеют неклостридиальные анаэробные микроорганизмы? Они немые свидетели развивающейся драмы или же соучастники очередного рецидива?

Бесспорно, вопросов много, а кто имеет ответы? Наши дальнейшие исследования будут направлены на увеличение когорты обследуемых, проведение морфологических исследований биоптатов мочевого пузыря, анализ результатов различных вариантов терапии.

К сожалению, в рекомендациях EAU 2019 года не отражены персонифицированные подходы к обследованию и лечению этой очень сложной когорты пациенток.

Выводы

У пациенток с неосложнённой рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей в 42,9% случаев в моче верифицированы вирусы с доминированием EBV (28,6%). Лечение данной когорты пациенток, по-видимому, должно быть направлено не только на бактериальный, но и вирусный компоненты микробиоты мочи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. и исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):134-146. DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.134-146
2. Рафальский В.В. Антибиотикорезистентность возбудителей неосложнённых инфекций мочевых путей в Российской Федерации. *Вестник урологии*. 2018;6(3):50-56. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-3-50-56
3. *Urological Infections. EAU Guidelines 2018*. Доступно по: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/?type=archive> Ссылка активна на 07.11.2019
4. Набока Ю.Л., Гудима И.А. Коган М.И., Черницкая М.Л. Микробный спектр мочи молодых здоровых женщин. *Урология*. 2010;5:7-10. eLIBRARY ID: 15242297
5. *Urological Infections. EAU Guidelines 2019*. Доступно по: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/> Ссылка активна на 07.11.2019
6. *NIH Human Microbiome Project*. Доступно по: <https://hmpdacc.org/hmp/> Ссылка активна на 07.11.2019.

REFERENCES

1. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. and "DARMIS-2018" Study Group* Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of multicenter study "DARMIS-2018". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):134-146. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.134-146
2. Rafalsky V.V. Antibiotic resistance of pathogens causing uncomplicated urinary tract infections in Russian Federation. *Urology Herald*. 2018;6(3):50-56. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-3-50-56
3. *Urological Infections. EAU Guidelines 2018*. Available at: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/?type=archive> Accessed November 07, 2019.
4. Naboka Yu.L., Gudyma I.A., Kogan M.I., Chernitskaya M.L. Bacterial spectrum of the urine in young healthy women. *Urologiya*. 2010;5:7-10. (In Russ.). eLIBRARY ID: 15242297
5. *Urological Infections. EAU Guidelines 2019*. Available at: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/> Accessed November 07, 2019.
6. *NIH Human Microbiome Project*. Available at: <https://hmpdacc.org/hmp/> Accessed November 07, 2019.
7. Krakhotkin D.V., Ivanov S.N., Naboka Y.L., Kogan M.I., Gudima I.A., Ilyash A.V., M.E. Savkin, V.V. Krasulin, D.V. Sizya-

7. Крахоткин Д.В., Иванов С.Н., Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А., Ильяш А.В., М.Э. Савкин, В.В. Красулин, Д.В. Сизякин. Вирусные патогены при урологических заболеваниях. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(4):14-21. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-14-21
8. Набока Ю.Л., Коган М.И., Васильева Л.И., Гудима И.А., Мирошниченко Е.А., Ибишев Х.С. Бактериальная микстинфекция у женщин с хроническим рецидивирующим циститом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011;1:8-12. eLIBRARY ID: 19059389
9. 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
10. Козлов Р.С., Меньшиков В.В., Михайлова В.С., Шуляк Б.Ф., Долгих Т.И., Круглов А.Н., Алиева Е.В., В.Е. Маликова. *Бактериологический анализ мочи: клинические рекомендации*. М., 2014.
11. Патент РФ на изобретение № 2452773/ 10.06.2012 Бюл. № 16. Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А. Ковалева Е.А., Ибишев Х.С., Васильева Л.И., Газаев З.И., Остапенко Н.С. *Способ определения бактериологической обсемененности мочи, секрета предстательной железы, эякулята*. Доступно по: https://patents.s3.yandex.net/RU2452773C1_20120610.pdf Ссылка активна на 07.11.2019.
12. Патент РФ на изобретение 2452774/10.06.2012 Бюл. № 16. Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А., Мирошниченко Е.А., Ибишев Х.С., Брагина Л.Е., Фирзаули А.Х., Джалагония О.Т. *Способ определения бактериологической обсемененности мочи, секрета предстательной железы, эякулята*. Доступно по: https://patents.s3.yandex.net/RU2452774C1_20120610.pdf Ссылка активна на 07.11.2019.
13. Набока Ю.Л., Ильяш А.В., Крахоткин Д.В. Вирусно-бактериальные 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
- kin. Viral pathogens in urological diseases. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(4):14-21. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-4-14-21
8. Naboka Yu.L., Kogan M.I., Vasilyeva L.I., Gudima I.A., Miroshnichenko E.A., Ibishev Kh.S. Bacterial mixed i infection in women with chronic recurrent cystitis. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2011;1:8-12. (In Russ.). eLIBRARY ID: 19059389
9. Ibishev H.S., Krakhotkin D.V., Vasiliev A.A., Krayniy P.A. 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
10. Kozlov R.S., Men'shikov V.V., Mihajlova V.S., Shuljak B.F., Dolgih T.I., Kruglov A.N., Alieva E.V., V.E. Malikova. *Bacteriological exanimation of urine: clinical guidelines*. Moscow, 2014. (In Russ.).
11. Patent RF na izobretenie № 2452773/ 10.06.2012 Bjul. № 16. Naboka Ju.L., Kogan M.I., Gudima I.A. Kovaleva E.A., Ibishev H.S., Vasil'eva L.I., Gazaev Z.I., Ostapenko N.S. *Sposob opredelenija bakteriologicheskoy obsemenennosti mochi, sekreta predstatel'noj zhelezy, jejakuljata*. (In Russ.). Available at: https://patents.s3.yandex.net/RU2452773C1_20120610.pdf Accessed November 07, 2019.
12. Patent RF na izobretenie 2452774/10.06.2012 Bjul. № 16. Naboka Ju.L., Kogan M.I., Gudima I.A., Miroshnichenko E.A., Ibishev H.S., Bragina L.E., Firzauli A.H., Dzhala-gonija O.T. *Sposob opredelenija bakteriologicheskoy obsemenjonnosti mochi, sekreta predstatel'noj zhelezy, jejakuljata*. (In Russ.). Available at: Accessed November 07, 2019.
13. 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. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-3-44-49

Сведения об авторах

Юлия Лазаревна Набока – 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

Михаил Иосифович Коган – Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0002-1710-0169
e-mail: dept_kogan@mail.ru

Сергей Викторович Морданов – к.м.н., ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0001-7924-4945
e-mail: labmed@mail.ru

Халид Сулейманович Ибишев – д.м.н., доцент; профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0002-2954-842X
e-mail: ibishev22@mail.ru

Information about the authors

Yulia L. Naboka – M.D., Dr.Sc.(M), Full Professor; Head, Dept. of Microbiology and Virology №1, Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0002-0937-4573
e-mail: nagu22@mail.ru

Mikhail I. Kogan – Honored Scientist of Russian Federation, M.D., Dr.Sc.(M), Full Professor; Head, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology course), Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0002-1710-0169
e-mail: dept_kogan@mail.ru

Sergey V. Mordanov – M.D., Cand.Sc.(M), Assistant, Dept. of Hematology and Transfusiology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Genetics and Laboratory Genetics, Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0001-7924-4945
e-mail: labmed@mail.ru

Khalid S. Ibishev – M.D., Dr.Sc.(M), Associate Professor (Docent), Professor, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University
ORCID iD 0000-0002-2954-842X
e-mail: ibishev22@mail.ru

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

ORCID iD 0000-0001-8433-8567

e-mail: annailyash@yandex.ru

Гудима Ирина Александровна – к.м.н., доцент; доцент кафедры микробиологии и вирусологии № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

ORCID iD 0000-0003-0995-7848

e-mail: nagu22@mail.ru

Anna V. Il'yash – M.D., Cand.Sc.(M), Assistant, Dept. of Urology and Human Reproductive Health (with the Pediatric Urology and Andrology Course), Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0001-8433-8567

e-mail: annailyash@yandex.ru

Irina A. Gudima – M.D., Cand.Sc.(M), Associate Professor (Docent); Associate Professor, Dept. of Microbiology and Virology №1, Rostov State Medical University

ORCID iD 0000-0003-0995-7848

e-mail: nagu22@mail.ru