

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved109278>

Обзорная статья



Микробиом и микробиота мочи: современные представления и гендерные особенности

М.Н. Слесаревская, И.В. Кузьмин, К.Г. Жумадилаев, Г.А. Введенский,
Ю.А. Михеев, А.В. Максимова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

В обзорной статье даны определения и представлены современные данные о биологическом значении микробиома и микробиоты мочи. Микробиота мочевыводящих путей изучена хуже по сравнению с микробиотой кишечника, однако ее биологическая роль сложна и многогранна. К настоящему моменту очевидно ее значение в формировании колонизационной резистентности, предотвращающей инвазию уропатогенов. Проведен анализ методов оценки микробиома и микробиоты мочи. Показаны недостатки широко используемых стандартных микробиологических методов исследования. Подробно описан современный метод секвенирования гена *16S* рРНК. Приведены сведения о гендерных особенностях микробиоты мочи и результаты ее исследования у здоровых женщин и мужчин. Дальнейший прогресс в исследовании микробиома связан с получением новых технологий геномных исследований и развитием биоинформатики.

Ключевые слова: микробиота мочи; микробиом; уробиом; секвенирование; ген *16S* рРНК.

Как цитировать:

Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Жумадилаев К.Г., Введенский Г.А., Михеев Ю.А., Максимова А.В. Микробиом и микробиота мочи: современные представления и гендерные особенности // Урологические ведомости. 2022. Т. 12. № 2. С. 157–165. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved109278>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved109278>

Review Article

Microbiome and urine microbiota: modern concepts and gender features

Margarita N. Slesarevskaya, Igor V. Kuzmin, Kairkhan G. Zhumadillayev, Gleb A. Vvedenskiy, Yury A. Mikheev, Albina V. Maksimova

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The review article provides definitions and presents current data on the biological significance of the microbiome and microbiota of urine. The urinary microbiota is less well understood than the intestinal microbiota, but its biological role is complex and multifaceted. To date, its importance in the formation of colonization resistance, which prevents the invasion of uropathogens, is obvious. An analysis of methods for assessing the microbiome and microbiota of urine was carried out. The shortcomings of widely used standard microbiological research methods are shown. The method of 16S rRNA gene sequencing is described in detail. Information about the gender characteristics of the urine microbiota and the results of its study in healthy women and men are given. Further progress in the study of the urobiome is associated with the acquisition of new technologies for genomic research and the development of bioinformatics.

Keywords: urine microbiota; microbiome; urobiome; sequencing; 16S rRNA gene.

To cite this article:

Slesarevskaya MN, Kuzmin IV, Zhumadillayev KG, Vvedenskiy GA, Mikheev YuA, Maksimova AV. Microbiome and urine microbiota: modern concepts and gender features. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2022;12(2):157-165. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved109278>

Received: 18.04.2022

Accepted: 17.05.2022

Published: 29.06.2022

МИКРОБИОТА И МИКРОБИОМ: ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

В организме человека обитает большое количество разнообразных микроорганизмов, находящихся в симбиотических отношениях друг с другом и с организмом хозяина. Все они объединены в собирательное понятие «микробиота», которое более точно характеризует совокупность микробных сообществ, чем термин микрофлора, по смыслу относящийся к растениям. Выделяют микробиоту отдельных органов и систем — кишечника, кожи, влагалища, желчных путей и т. д. Предполагают, что микробиота человека содержит суммарно 10^{13} – 10^{14} клеток, включает в себя более 40 000 бактериальных штаммов, которые относятся к 1800 родам и содержат до 10 млн уникальных генов [1–3]. При этом в состав микробиоты человека входят не только бактерии, но и археи, эукариоты, такие как простейшие, грибы и нематоды, вирусы. Состав микробиоты человека достаточно специфичен и индивидуален. В то же время могут отмечаться некоторые изменения микробиоты по мере старения организма, а также в ответ на различные экзо- и эндогенные воздействия.

Совокупность всех геномов микробиоты человека обозначают термином микробиом. Этот термин был предложен в 2001 г. американским ученым Джошуа Ледербергом [4]. Подсчитано, что объем генетической информации только в микробиоте кишечника в 100 раз больше, чем геном человека [5]. В общем смысле понятие «микробиом» обозначает экосистему, в которой живут микроорганизмы, с которой они взаимодействуют и ресурсами которой пользуются. Изучение набора генов, ответственных за формирование микробиоты различных локализаций, признается одним из наиболее перспективных направлений исследований в биомедицине.

Микробиота каждого человека уникальна и играет ключевую роль в поддержании гомеостаза макроорганизма. Биологическую роль микробиоты трудно переоценить. Эта система оказывает влияние на своего хозяина, а также взаимодействует с ним, адаптируясь к поступающим от него сигналам и информации. Посредством микроорганизмов человек осуществляет функции, которые не кодируются собственным геномом: обеспечивает защиту от вирулентных патогенов, получает дополнительную энергию из продуктов питания, обеспечивает синтез биологически активных веществ, осуществляет иммуногенную, мутагенную или антимутагенную функции, участвует в канцеролитических реакциях [6].

Длительное время в медицинской науке не подвергалась сомнению догма о стерильности мочи здорового человека. Предполагалось, что в таких случаях в моче отсутствуют какие-либо микроорганизмы. Эта концепция поддерживалась главным образом несовершенством методов лабораторной диагностики, хотя многие клиницисты отмечали, что у больных с симптомами цистита

и многократными отрицательными результатами посевов мочи лечение антибиотиками часто приводит к исчезновению симптоматики. В 1979 г. группа британских микробиологов под руководством Розалинды Маскелл при инкубации «стерильной» мочи в условиях повышенного содержания углекислого газа выделили медленно растущие грамположительные микроорганизмы, доказав тем самым ошибочность указанной выше концепции [7]. Современные лабораторные технологии выявляют в моче микроорганизмы 1210–1420 видов, при этом у здоровых людей присутствуют не более 12 % из них. В то же время при различных патологических состояниях их число значительно увеличивается: например, у пациентов после трансплантации почки обнаруживают до 25 % видов микроорганизмов [8]. Микробиом мочевых путей начали тщательно изучать значительно позже микробиома других органов и систем. Так, в связи с господствующей концепцией о стерильности мочи здорового человека его изучение вошло в проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project) Национальных институтов здравоохранения США только в 2012 г., через 5 лет после его начала. Однако полученные в рамках этого проекта результаты однозначно подтвердили тот факт, что моча здоровых людей нестерильна и содержит многочисленные анаэробные и аэробные микроорганизмы [9–11]. Это заставило пересмотреть существующие представления об этиологии и патогенезе многих заболеваний. На сегодняшний день не подлежит сомнению, что дисбаланс микробиоты мочи имеет важное значение в развитии не только мочевой инфекции, но и других урологических болезней [12–14].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОТЫ И МИКРОБИОМА МОЧИ

Традиционно обнаружение микроорганизмов в моче было основано на результатах стандартных посевов мочи. Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации по бактериологическому анализу мочи 2014 г., для микробиологического исследования предполагается использовать универсальные, селективные или дифференциально-диагностические среды, предназначенные для культивирования в условиях обычной атмосферы при 35–37 °С в течение 18–24 ч [15]. В зарубежных лабораториях также используют несколько питательных сред (кровяной агар и агар Макконки) и аэробные условия культивирования при температуре 35 °С [16]. Эти методики очень ограничены в своих возможностях, поскольку выявляют относительно небольшое число микроорганизмов, преимущественно аэробные быстрорастущие бактерии, такие как *Escherichia coli* [17]. При выполнении стандартных посевов регистрируются до 92 % ложноотрицательных результатов [16]. Расширенная методика исследования мочи (Expanded quantitative urine culture — EQUIC) значительно более чувствительна и позволяет выявлять

до 72 % микроорганизмов уробиома [18]. При проведении EQUС образец мочи объемом 100 мкл высевает на питательные среды (кровяной агар, агар с колистин-налидиксовой кислотой и агар Макконки) с инкубацией в 5 % CO₂ в течение 48 ч. В исследовании Т.К. Price и соавт. [19] только 33 % уропатогенов были обнаружены при стандартном культивировании мочи, в то время как оптимизированный протокол EQUС позволил идентифицировать 84 % микроорганизмов. С помощью этого метода Е.Е. Hilt и соавт. [16] в образцах мочи женщин выявили 35 различных родов и 85 различных видов бактерий, при этом наиболее часто микроорганизмы родов *Lactobacillus* (15 %), *Corynebacterium* (14,2 %), *Streptococcus* (11,9 %), *Actinomyces* (6,9 %) и *Staphylococcus* (6,9 %).

На результаты как стандартного, так и расширенного посева мочи влияет ряд факторов, которые необходимо учитывать при интерпретации полученных данных. К таковым относятся способ забора мочи (надлобковая пункция, катетеризация мочевого пузыря, естественное мочеиспускание), неравномерное пространственное распределение микроорганизмов в различных отделах мочевыводящих путей, гендерные различия, возрастные особенности, наличие сопутствующих заболеваний, прием антибактериальных и других лекарственных препаратов, характер питания, физическая активность, факторы внешней среды [20].

При изучении микробиоты мочевыводящих путей золотым стандартом считается секвенирование нуклеиновых кислот микроорганизмов, то есть определение их нуклеотидной последовательности. В 2012 г. А.А. Wolfe и соавт. [21] с помощью метода секвенирования гена *16S* рибосомной РНК (рРНК) выявили микрофлору в моче здоровых женщин и тем самым покончили с ложным мифом о «стерильности» мочи. В дальнейшем секвенирование получило широкое распространение как в научных исследованиях, так в клинической практике. Однако необходимо отметить, что данная методика не стандартизирована, что ограничивает возможность ее еще более широкого использования. Выделяют два типа секвенирования — полного генома (Whole Genome Sequencing — WGS) и метагенома [22]. Секвенирование полного генома используют для определения генома конкретной бактерии, а метагеномное секвенирование проводят на смешанных популяциях микроорганизмов. Цель метагеномного секвенирования заключается в идентификации микроорганизмов, присутствующих в конкретном образце исследования. Большинство исследований микробиома, в том числе и мочи, основано на секвенировании гена *16S* рРНК прокариотических микроорганизмов. Ген *16S* рРНК повсеместно присутствует во всех бактериях, при этом отсутствует у млекопитающих и содержит девять гипервариабельных областей (V1–V9) [23], что позволяет идентифицировать различные бактерии посредством таксономического сопоставления полученных последовательностей с эталонными геномами из международных

баз данных. В зависимости от последовательности и выбора баз данных идентификация может быть выполнена до видового уровня, но обычно она приводит к сочетанию видов, родов и типов микроорганизма [18]. Для описания результатов такой идентификации часто используют общий термин «операционная таксономическая единица», объединяющий расшифрованные последовательности гена *16S* рРНК с 97 % идентичностью, что обычно достаточно для понимания видовой принадлежности микробов. Этот процесс носит название «метатаксоника». При этом следует отметить, что вирусы и грибы на имеют гена *16S* рРНК и, следовательно, не могут быть выявлены, хотя и служат неотъемлемой частью микробиома.

В соответствии с современными представлениями понятие «стерильно» не должно использоваться в отношении мочевыводящих путей [24]. В целом микробиота мочи менее многочисленна и разнообразна по сравнению с микробиотой других локализаций. Например, микробиота мочи женщин в среднем содержит 10⁴–10⁵ колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл по сравнению с 10¹² КОЕ/г в фекалиях [25].

Полученные при секвенировании гена *16S* рРНК мочи данные свидетельствуют, что микробиом мочи у мужчин и женщин при рассмотрении на уровне типов микроорганизмов практически одинаков. У представителей обоих полов большинство бактерий относится к типу *Firmicutes* (65 % у мужчин, 73 % у женщин). К остальным наиболее распространенным типам микроорганизмов, выявляемым в моче, относятся *Actinobacteria* (15 % у мужчин, 19 % у женщин), *Bacteroidetes* (10 % у мужчин, 3 % у женщин) и *Proteobacteria* (8 % у мужчин, 3 % у женщин) [26]. Представители указанных типов бактерий составляют до 97 % всех микроорганизмов мочи. Основные гендерные различия в уробиоме проявляются в виде доминирования некоторых родов микроорганизмов в зависимости от пола. Так, бактерии родов *Corynebacterium* и *Streptococcus* чаще обнаруживают у мужчин, а *Lactobacillus* — у женщин [26, 27].

МИКРОБИОМ МОЧИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН

Моча здоровых женщин всех возрастных групп нестерильна, что было доказано еще методом секвенирования в 2012 г. А.А. Wolfe и соавт. [21]. В моче содержатся многочисленные микроорганизмы с преобладанием среди них *Lactobacillus* spp., *Prevotella* spp., *Gardnerella* spp. [28].

Представители рода *Lactobacillus* — самые многочисленные среди микроорганизмов, обнаруживаемых в микробиоме мочи здоровых женщин [29]. Однако не все виды *Lactobacillus* связаны со здоровой микробиотой. Так, бактерии *Lactobacillus crispatus* характерны для уробиома здоровых женщин, а *Lactobacillus gasseri* чаще выделяют у женщин с ургентным недержанием мочи [25]. Преобладание у молодых женщин *Lactobacillus* spp. сменяется

снижением их количества в постменопаузальном периоде, что способствует колонизации мочевых путей уропатогенами и развитию инфекций мочевыводящих путей [29].

Gardnerella — еще один род бактерий, часто выделяемых из образцов мочи здоровых женщин [30]. Однако *Gardnerella vaginalis*, представитель этого рода, часто становится причиной бактериального вагиноза и способствует развитию рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. Механизм патологического действия *G. vaginalis* был изучен N.M. Gilbert и соавт. [31] в эксперименте. Было показано, что воздействие *G. vaginalis* на мочевой пузырь способствует выходу *E. coli* из внутриклеточных резервуаров мочевого пузыря и обуславливает рецидивирование цистита. Авторы обнаружили, что даже кратковременное воздействие *G. vaginalis* вызывает апоптоз эпителия мочевого пузыря и эксфолиацию, которые сохранялись и после исчезновения *G. vaginalis* из мочевыводящих путей [31]. Эти данные свидетельствуют, что избыточный рост *G. vaginalis* — вероятный триггер развития инфекций мочевыводящих путей.

Ю.Л. Набока и соавт. [32] провели последовательный ряд исследований по изучению структуры микробиоты у здоровых женщин. Авторы использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также микробиологические методы, при этом посев исследуемого материала проводили на питательные среды для факультативно-анаэробных бактерий (ФАБ) и неклостридиальных анаэробных бактерий (НАБ). При бактериологическом исследовании 60 образцов мочи здоровых сексуально активных женщин стерильные посева отсутствовали. Во всех случаях микроорганизмы присутствовали в виде различных вариантов многокомпонентных ассоциаций ФАБ и НАБ. В группе ФАБ в течение дня с высокой частотой более 60 % обнаруживали коагулазоотрицательные стафилококки и *Corynebacterium spp.* В группе НАБ чаще выявляли *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* Уровень бактериурии для всех верифицированных в моче у здоровых женщин микроорганизмов в подавляющем большинстве случаев был $<10^3$ КОЕ/мл. Значимые различия по частоте обнаружения различных родов бактерий в моче в течение дня отсутствовали [32].

Происхождение бактерий из микробного сообщества мочи остается неясным. Анатомическая близость половых и мочевыводящих путей предполагает, что влагалище может быть основным источником мочевого микробного сообщества. В 2016 г. Ю.Л. Набока и соавт. [33] изучили микробиоту мочи и влагалища здоровых женщин постменопаузального возраста. С этой целью были обследованы 20 условно здоровых женщин (средний возраст $59,0 \pm 2,1$ года), находившихся в климактерическом периоде более 8 лет. Бактериологическое исследование мочи и влагалища проведено на расширенном наборе питательных сред для культивирования ФАБ и НАБ, а также ПЦР средней порции утренней мочи. Как в моче, так и во влагалище выявили ФАБ с преобладанием

коагулазоотрицательных стафилококков, причем бактериальные паттерны изучаемых биотопов были сходными. При этом в моче были обнаружены НАБ *Megasphaera spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Fusobacterium spp.*, тогда как во влагалище они отсутствовали. Кластерный анализ не выявил достоверных отличий в концентрации одних и тех же микроорганизмов, выделенных из мочи и влагалища. K.J. Thomas-White и соавт. [34] с помощью метагеномного анализа бактериальных штаммов, выделенных из влагалища и мочевого пузыря, выявили значительное сходство между ними, причем как для уропатогенов (*E. coli* и *S. anginosus*), так и для комменсальных микроорганизмов (*Lactobacillus iners*, *L. crispatus*). Результаты двух приведенных выше исследований подтверждают необходимость оценки микробиоты мочевого пузыря у женщин в контексте влагалищной микробиоты.

Возможный источник микроорганизмов в моче — кишечник. В исследовании G. Dubourg и соавт. [35] при исследовании 435 образцов мочи выделили 450 различных видов бактерий, из которых 256 никогда ранее не обнаруживали в моче. Среди идентифицированных видов бактерий 161 (35 %) вид относился к анаэробным микроорганизмам. Среди всех выделенных видов бактерий ранее выявляли в микробиоте кишечника 64,1 %, а в микробиоте влагалища — только 31,7 %. Эти результаты свидетельствуют, что источником многих представителей микробиоты мочевыводящих путей на самом деле является кишечник [35]. Снижение частоты рецидивов инфекций нижних мочевыводящих путей после трансплантации фекальной микробиоты поддерживает гипотезу о важном значении кишечной микрофлоры в развитии мочевой инфекции [36].

Возрастные особенности микробиоты мочи у женщин были исследованы N. Curtiss и соавт. [37]. Было установлено, что для пожилых женщин характерно снижение количества *Lactobacillus*, а в постменопаузе отмечается увеличение содержания в моче представителей рода *Mobiluncus* — грамположительных палочковидных анаэробов [37]. Возможная причина таких изменений состоит в снижении уровня эстрогенов, что приводит как к элиминации лактобактерий, так и к развитию дистрофических и атрофических процессов в слизистых оболочках нижних мочевыводящих путей.

МИКРОБИОМ МОЧИ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН

Количество работ, посвященных изучению микробиома мочи у мужчин, значительно меньше, чем у женщин. В целом мужской уробиом характеризуется меньшим разнообразием микроорганизмов [30]. Большинство авторов указывают на преобладание в мужской микробиоте микроорганизмов *Corynebacterium spp.* и *Streptococcus spp.* [17, 38, 39]. D.E. Nelson и соавт. [38] выявили в микробиоме

мочи здоровых мужчин 72 рода бактерий, причем помимо указанных выше двух родов в большом количестве присутствовали *Sneathia* spp. и *Lactobacillus* spp. Доля представителей рода *Lactobacillus* у мужчин значительно меньше, чем у женщин [40]. У здоровых мужчин часто выявляют также *Staphylococcus haemolyticus* [41].

В 2014 г. коллектив авторов Ростовского государственного медицинского университета изучал состав микробиоты нижних мочевых путей и половых органов здоровых мужчин. Бактериологическое исследование мочи и эякулята проводили на расширенном наборе питательных сред для ФАБ и НАБ. Доминирующими кластерами ФАБ были *Corynebacterium* spp. и коагулазоотрицательные стафилококки (по 67,9 %), а среди НАБ — *Eubacterium* spp. [42].

Уробиом мужчин старше 70 лет характеризуется большим разнообразием микроорганизмов, что потенциально коррелирует с повышенным риском заболеваний почек, простаты и мочевого пузыря [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиота мочевыводящих путей изучена хуже по сравнению с микробиотой кишечника, однако ее биологическая роль сложна и многогранна. К настоящему моменту очевидно ее значение в формировании колонизационной резистентности, предотвращающей инвазию уропатогенов. Дисбаланс микроорганизмов, выявляемый при различных патологиях мочевыделительной системы, может быть одним из ключевых звеньев патогенеза их развития, воздействие на которые в будущем поможет создать новые методы лечения и профилактики. Изучение взаимосвязи кишечной микробиоты и уробиома позволили бы кардинально изменить подходы к лечению пациентов с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // *PLoS Biol.* 2016. Vol. 14, No. 8. ID e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533
2. Gilbert J.A., Blaser M.J., Caporaso J.G., et al. Current understanding of the human microbiome // *Nat Med.* 2018. Vol. 24. P. 392–400. DOI: 10.1038/nm.4517
3. Li J., Jia H., Cai X., et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome // *Nat Biotechnol.* 2014. Vol. 32, No. 8. P. 834–841. DOI: 10.1038/nbt.2942
4. Lederberg J. "Ome sweet" omics — a genealogical treasury of words // *The Scientist.* 2001. Vol. 15, No. 7. P. 8.
5. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Микробиота, дисбиоз и возраст-зависимые заболевания // *Клиническая геронтология.* 2020. Т. 26, № 1–2. С. 43–50. DOI: 10.26347/1607-2499202001-02043-050
6. Микробиота / под ред. Е.Л. Никонова, Е.Н. Поповой. Москва: Медиа Сфера, 2019. 255 с.
7. Maskell R., Pead L., Allen J. The puzzle of "urethral syndrome": a possible answer? // *Lancet.* 1979. Vol. 313, No. 8125. P. 1058–1059. DOI: 10.1016/s0140-6736(79)92953-2

Дальнейший прогресс в исследовании уробиома связан с получением новых технологий геномных исследований и развитием биоинформатики. При этом уже в настоящее время исследования микробиома переходят на качественно новый уровень — от описания его состава и изучения механизмов функционирования до разработки индивидуальных терапевтических средств на основе защитных свойств микробиоты.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

8. Rani A., Ranjan R., McGee H.S., et al. Urinary microbiome of kidney transplant patients reveals dysbiosis with potential for antibiotic resistance // *Transl Res.* 2017. Vol. 181. P. 59–70. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.08.008
9. Wolfe A.J., Brubaker L. "Sterile Urine" and the Presence of Bacteria // *Eur Urol.* 2015. Vol. 68, No. 2. P. 173–174. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.041
10. Whiteside S.A., Razvi H., Dave S., et al. The microbiome of the urinary tract — a role beyond infection // *Nat Rev Urol.* 2015. Vol. 12, No. 2. P. 81–90. DOI: 10.1038/nrurol.2014.361
11. Thomas-White K., Brady M., Wolfe A.J., Mueller E.R. The bladder is not sterile: History and current discoveries on the urinary microbiome // *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2016. Vol. 11, No. 1. P. 18–24. DOI: 10.1007/s11884-016-0345-8
12. Кадыров З.А., Степанов В.Н., Фаниев М.В., Рамишвили Ш.В. Микробиота органов урогенитальной системы: обзор литературы // *Урология.* 2020. № 1. С. 116–120. DOI: 10.18565/urology.2020.1.116-120

13. Захарова И.Н., Османов И.М., Мачнева Е.Б., и др. От бактериурии до микробиома мочевых путей: эволюция взглядов ученых и клиницистов // Медицинский совет. 2018. № 17. С. 168–177. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-17-168-176
14. Голощапов Е.Т., Четвериков А.В. Микробная нагрузка мочи при рецидивирующем уролитиазе и ее коррекция // Урологические ведомости. 2020. Т. 10, № 1. С. 51–55. DOI: 10.17816/uroved10151-55
15. Козлов П.С., Меньшиков В.В., Михайлова В.С., и др. Бактериологический анализ мочи. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Москва: Министерство здравоохранения РФ. 33 с. Доступ по ссылке: https://antimicrob.net/wp-content/uploads/Bakteriologicheskij-analiz-mochi_metodicheskie-rekomendacii.pdf
16. Hilt E.E., McKinley K., Pearce M.M., et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder // J Clin Microbiol. 2014. Vol. 52, No. 3. P. 871–876. DOI: 10.1128/JCM.02876-13
17. Perez-Carrasco V., Soriano-Lerma A., Soriano M., et al. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract // Front Cell Infect Microbiol. 2021. Vol. 11. ID617002. DOI: 10.3389/fcimb.2021.617002
18. Thomas-White K., Forster S.C., Kumar N., et al. Culturing of female bladder bacteria reveals an interconnected urogenital microbiota // Nat Commun. 2018. Vol. 9, No. 1. ID1557. DOI: 10.1038/s41467-018-03968-5
19. Price T.K., Dune T., Hilt E.E., et al. The Clinical Urine Culture: Enhanced Techniques Improve Detection of Clinically Relevant Microorganisms // J Clin Microbiol. 2016. Vol. 54, No. 5. P. 1216–1222. DOI: 10.1128/JCM.00044-16
20. Малаева Е.Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота // Проблемы здоровья и экологии. 2021. Т. 18, № 3. С. 5–14. DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-3-1
21. Wolfe A.J., Toh E., Shibata N., et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder // J Clin Microbiol. 2012. Vol. 50, No. 4. P. 1376–1383. DOI: 10.1128/JCM.05852-11
22. Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research // Nature. 2012. Vol. 486, No. 7402. P. 215–221. DOI: 10.1038/nature11209
23. Van de Peer Y., Chapelle S., De Wachter R. A quantitative map of nucleotide substitution rates in bacterial rRNA // Nucleic Acids Res. 1996. Vol. 24, No. 17. P. 3381–3391. DOI: 10.1093/nar/24.17.3381
24. Brubaker L., Wolfe A.J. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders // Ann Transl Med. 2017. Vol. 5, No. 2. ID34. DOI: 10.21037/atm.2016.11.62
25. Pearce M.M., Hilt E.E., Rosenfeld A.B., et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence // mBio. 2014. Vol. 5, No. 4. ID e01283–14. DOI: 10.1128/mBio.01283-14
26. Modena B.D., Milam R., Harrison F., et al. Changes in Urinary Microbiome Populations Correlate in Kidney Transplants with Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy Documented in Early Surveillance Biopsies // Am J Transplant. 2017. Vol. 17, No. 3. P. 712–723. DOI: 10.1111/ajt.14038
27. Fouts D.E., Pieper R., Szpakowski S., et al. 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. Vol. 10. ID174. DOI: 10.1186/1479-5876-10-174
28. Siddiqui H., Nederbragt A.J., Lagesen K., et al. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons // BMC Microbiol. 2011. Vol. 11. ID 244. DOI: 10.1186/1471-2180-11-244
29. Stapleton A.E. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection // Microbiol Spectr. 2016. Vol. 4, No. 6. ID UTI-0025-2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016
30. Kenneally C., Murphy C.P., Sleator R.D., Culligan E.P. The urinary microbiome and biological therapeutics: Novel therapies for urinary tract infections // Microbiol Res. 2022. Vol. 259. ID127010. DOI: 10.1016/j.micres.2022.127010
31. Gilbert N.M., O'Brien V.P., Lewis A.L. Transient microbiota exposures activate dormant *Escherichia coli* infection in the bladder and drive severe outcomes of recurrent disease // PLoS Pathog. 2017. Vol. 13, No. 3. ID e1006238. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006238
32. Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А., и др. Есть ли дневные вариации микробиоты мочи у здоровых женщин? // Нефрология. 2016. Т. 20, № 5. С. 36–42.
33. Набока Ю.Л., Рымашевский А.Н., Коган М.И., и др. Микробиота мочи и влагалища здоровых женщин постменопаузального возраста (пилотное исследование) // Урология. 2016. № 1. С. 18–24.
34. Thomas-White K.J., Gao X., Lin H., et al. Urinary microbes and postoperative urinary tract infection risk in urogynecologic surgical patients // Int Urogynecol J. 2018. Vol. 29, No. 12. P. 1797–1805. DOI: 10.1007/s00192-018-3767-3
35. Dubourg G., Morand A., Mekhalif F., et al. Deciphering the Urinary Microbiota Repertoire by Culturomics Reveals Mostly Anaerobic Bacteria From the Gut // Front Microbiol. 2020. Vol. 11. ID 513305. DOI: 10.3389/fmicb.2020.513305
36. Tariq R., Pardi D.S., Toshi P.K., et al. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection Reduces Recurrent Urinary Tract Infection Frequency // Clin Infect Dis. 2017. Vol. 65, No. 10. P. 1745–1747. DOI: 10.1093/cid/cix618
37. Curtiss N., Balachandran A., Krska L., et al. Age, menopausal status and the bladder microbiome // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018. Vol. 228. P. 126–129. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.06.011
38. Nelson D.E., Van Der Pol B., Dong Q., et al. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection // PLoS One. 2010. Vol. 5, No. 11. ID e14116. DOI: 10.1371/journal.pone.0014116
39. Dong Q., Nelson D.E., Toh E., et al. The microbial communities in male first catch urine are highly similar to those in paired urethral swab specimens // PLoS One. 2011. Vol. 6, No. 5. ID e19709. DOI: 10.1371/journal.pone.0019709
40. Moustafa A., Li W., Singh H., et al. Microbial metagenome of urinary tract infection // Sci Rep. 2018. Vol. 8, No. 1. ID 4333. DOI: 10.1038/s41598-018-22660-8
41. Groah S.L., Pérez-Losada M., Caldicott L., et al. Redefining Healthy Urine: A Cross-Sectional Exploratory Metagenomic Study of People With and Without Bladder Dysfunction // J Urol. 2016. Vol. 196, No. 2. P. 579–587. DOI: 10.1016/j.juro.2016.01.088
42. Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А., и др. Микробиота нижних мочевых путей и половых органов здоровых мужчин и при infertility // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2015. № 1. С. 65–71.
43. Wojciuk B., Salabura A., Grygorcewicz B., et al. Urobiome: In Sickness and in Health // Microorganisms. 2019. Vol. 7, No. 11. ID 548. DOI: 10.3390/microorganisms7110548

REFERENCES

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14(8): e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533
2. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018;24:392–400. DOI: 10.1038/nm.4517
3. Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol.* 2014;32(8):834–841. DOI: 10.1038/nbt.2942
4. Lederberg J. "Ome sweet" omics — a genealogical treasury of words. *The Scientist.* 2001;15(7):8.
5. Lazebnik LB, Konev YuV. Microbiota, dysbiosis and age-related diseases. *Clinical gerontology.* 2020;26(1–2):43–50. (In Russ.) DOI: 10.26347/1607-2499202001-02043-050
6. Nikonov EL, Popova EN, editors. *Mikrobiota.* Moscow: Media Sfera, 2019. 255 p. (In Russ.)
7. Maskell R, Pead L, Allen J. The puzzle of "urethral syndrome": a possible answer? *Lancet.* 1979;313(8125):1058–1059. DOI: 10.1016/s0140-6736(79)92953-2
8. Rani A, Ranjan R, McGee HS, et al. Urinary microbiome of kidney transplant patients reveals dysbiosis with potential for antibiotic resistance. *Transl Res.* 2017;181:59–70. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.08.008
9. Wolfe AJ, Brubaker L. "Sterile Urine" and the Presence of Bacteria. *Eur Urol.* 2015;68(2):173–174. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.041
10. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, et al. The microbiome of the urinary tract — a role beyond infection. *Nat Rev Urol.* 2015;12(2):81–90. DOI: 10.1038/nrurol.2014.361
11. 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
12. Kadyrov ZA, Stepanov VN, Faniev MV, Ramishvili SV. Microbiota of the urogenital organs. *Urologija.* 2020;(1):116–120. (In Russ.) DOI: 10.18565/urology.2020.1.116-120
13. Zakharova IN, Osmanov IM, Machneva EB, et al. From bacteriuria to the urinary tract microbiome: the evolution of the views of researchers and clinicians. *Medical Council.* 2018;(17):168–177. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2018-17-168-176
14. Goloshchapov ET, Chetverikov AV. Microbial load of the urine in patients with recurrent urolithiasis and its correction. *Urology reports (St. Petersburg).* 2020;10(1):51–55. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved10151-55
15. Kozlov RS, Men'shikov VV, Mikhailova VS, et al. *Bakteriologicheskii analiz mochi. Rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike.* Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya RF. 33 p. Available from: https://antimicrob.net/wp-content/uploads/Bakteriologicheskii-analiz-mochi_metodicheskie-rekomendacii.pdf (In Russ.)
16. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, et al. 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):871–876. DOI: 10.1128/JCM.02876-13
17. Perez-Carrasco V, Soriano-Lerma A, Soriano M, et al. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:617002. DOI: 10.3389/fcimb.2021.617002
18. Thomas-White K, Forster SC, Kumar N, et al. Culturing of female bladder bacteria reveals an interconnected urogenital microbiota. *Nat Commun.* 2018;9(1):1557. DOI: 10.1038/s41467-018-03968-5
19. Price TK, Dune T, Hilt EE, et al. The Clinical Urine Culture: Enhanced Techniques Improve Detection of Clinically Relevant Microorganisms. *J Clin Microbiol.* 2016;54(5):1216–1222. DOI: 10.1128/JCM.00044-16
20. Malaeva EG. Urinary tract infections and microbiota. *Health and Ecology Issues.* 2021;18(3):5–14. (In Russ.) DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-3-1
21. Wolfe AJ, Toh E, Shibata N, et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol.* 2012;50(4): 1376–1383. DOI: 10.1128/JCM.05852-11
22. Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature.* 2012;486(7402):215–221. DOI: 10.1038/nature11209
23. Van de Peer Y, Chapelle S, De Wachter R. A quantitative map of nucleotide substitution rates in bacterial rRNA. *Nucleic Acids Res.* 1996;24(17):3381–3391. DOI: 10.1093/nar/24.17.3381
24. Brubaker L, Wolfe AJ. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann Transl Med.* 2017;5(2):34. DOI: 10.21037/atm.2016.11.62
25. Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *mBio.* 2014;5(4): e01283–14. DOI: 10.1128/mBio.01283-14
26. Modena BD, Milam R, Harrison F, et al. Changes in Urinary Microbiome Populations Correlate in Kidney Transplants with Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy Documented in Early Surveillance Biopsies. *Am J Transplant.* 2017;17(3):712–723. DOI: 10.1111/ajt.14038
27. Fouts DE, Pieper R, Szpakowski S, et al. 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
28. Siddiqui H, Nederbragt AJ, Lagesen K, et al. 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
29. Stapleton AE. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectr.* 2016;4(6): UTI-0025–2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016
30. Kenneally C, Murphy CP, Sleator RD, Culligan EP. The urinary microbiome and biological therapeutics: Novel therapies for urinary tract infections. *Microbiol Res.* 2022;259:127010. DOI: 10.1016/j.micres.2022.127010
31. Gilbert NM, O'Brien VP, Lewis AL. Transient microbiota exposures activate dormant *Escherichia coli* infection in the bladder and drive severe outcomes of recurrent disease. *PLoS Pathog.* 2017;13(3): e1006238. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006238
32. Naboka YuL, Kogan MI, Gudima IA, et al. Does the urine microbiota of healthy women vary during daytime? *Nephrology (Saint Petersburg).* 2016;20(5):36–42. (In Russ.)
33. Naboka YuL, Rymashevsky AN, Kogan MI, et al. Microbiota of urine and vagina of healthy postmenopausal women (a pilot study). *Urologija.* 2016;(1):18–24. (In Russ.)
34. Thomas-White KJ, Gao X, Lin H, et al. Urinary microbes and postoperative urinary tract infection risk in urogynecologic surgical patients. *Int Urogynecol J.* 2018;29(12):1797–1805. DOI: 10.1007/s00192-018-3767-3
35. Dubourg G, Morand A, Mekhalif F, et al. Deciphering the Urinary Microbiota Repertoire by Culturomics Reveals Mostly Anaerobic Bacteria From the Gut. *Front Microbiol.* 2020;11:513305. DOI: 10.3389/fmicb.2020.513305

- 36.** Tariq R, Pardi DS, Tosh PK, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection Reduces Recurrent Urinary Tract Infection Frequency. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):1745–1747. DOI: 10.1093/cid/cix618
- 37.** Curtiss N, Balachandran A, Krska L, et al. Age, menopausal status and the bladder microbiome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;228:126–129. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.06.011
- 38.** Nelson DE, Van Der Pol B, Dong Q, et al. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection. *PLoS One*. 2010;5(11): e14116. DOI: 10.1371/journal.pone.0014116
- 39.** Dong Q, Nelson DE, Toh E, et al. The microbial communities in male first catch urine are highly similar to those in paired urethral swab specimens. *PLoS One*. 2011;6(5): e19709. DOI: 10.1371/journal.pone.0019709
- 40.** Moustafa A, Li W, Singh H, et al. Microbial metagenome of urinary tract infection. *Sci Rep*. 2018;8(1):4333. DOI: 10.1038/s41598-018-22660-8
- 41.** Groah SL, Pérez-Losada M, Caldovic L, et al. Redefining Healthy Urine: A Cross-Sectional Exploratory Metagenomic Study of People with and Without Bladder Dysfunction. *J Urol*. 2016;196(2):579–587. DOI: 10.1016/j.juro.2016.01.088
- 42.** Naboka YuL, Kogan MI, Gudima IA, et al. Microbiota of lower urine tract and genital organs of healthy men and in infertility. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2015;(1):65–71. (In Russ.)
- 43.** Wojciuk B, Salabura A, Grygorcewicz B, et al. Urobiome: In Sickness and in Health. *Microorganisms*. 2019;7(11):548. DOI: 10.3390/microorganisms7110548

ОБ АВТОРАХ

*Мargarita Николаевна Слесаревская,

канд. мед. наук, ст. научн. сотр.; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>;
eLibrary SPIN: 9602-7775; Scopus: 57196117211;
e-mail: mns-1971@yandex.ru

Игорь Валентинович Кузьмин, д-р мед. наук,

профессор кафедры урологии;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>;
eLibrary SPIN: 2684-4070; Scopus: 56878681300;
e-mail: kuzminigor@mail.ru

Кайрхан Галимухамбетович Жумадиллаев, студент;

e-mail: kairyoyo@mail.ru

Глеб Андреевич Введенский, студент;

e-mail: vvedenskiy.99@mail.ru

Юрий Александрович Михеев, студент;

e-mail: Mikheevyura@gmail.com

Альбина Вадимовна Максимова, студентка;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5627-2596>;

e-mail: maksimova_av77@mail.ru

AUTHORS' INFO

*Margarita N. Slesarevskaya,

Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher; address: 6–8, Lva Tolstogo st., Saint Petersburg, 197922, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>;
eLibrary SPIN: 9602-7775; Scopus: 57196117211;
e-mail: mns-1971@yandex.ru

Igor V. Kuzmin, Dr. Sci. (Med.),

Professor of the Department of Urology;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>;
eLibrary SPIN: 2684-4070; Scopus: 56878681300;
e-mail: kuzminigor@mail.ru

Kairkhan G. Zhumadillayev, Student;

e-mail: kairyoyo@mail.ru

Gleb A. Vvedenskiy, Student;

e-mail: vvedenskiy.99@mail.ru

Yury A. Mikheev, Student;

e-mail: Mikheevyura@gmail.com

Albina V. Maksimova, Student;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5627-2596>;

e-mail: maksimova_av77@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author