

УДК 616.2:576.8.097.21

© И. А. Жабченко, 2013.

УРОПАТОГЕННЫЕ ШТАММЫ *ESHERICHIA COLI*: ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ, ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ, ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И. А. Жабченко

Научное отделение патологии беременности и родов (зав. – д.мед.н. И. А. Жабченко), Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (директор – профессор, академик АМН Украины Ю. Г. Антипкин); 04050, Украина, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; E-mail: ipag@ukr.net

UROPATHOGENIC STAMMS OF *ESHERICHIA COLI*: FEATURES OF FUNCTIONING, FACTORS OF VIRULENCE, VALUE IN CLINICAL PRACTICE

I. A. Zhabchenko**SUMMARY**

The article presents modern data on the factors of virulence of uropathogenic stamms of collicabillus that can initiate a development of infections of urinoexcretory ways. A special attention is given to such factors as adhesion, ability to exist under aerobic and anaerobic conditions, consumption of iron of the owner s urotelial cells, ability to quickly to move up due to the presence of fimbriae etc.

An emphasis is given to the clinical significance of this problem in the obstetric and perinatal practice and possible ways of solution in view of the effect of the uropathogenic stamms of collicabillus on the basic virulence factors.

УРОПАТОГЕННІ ШТАМИ *ESHERICHIA COLI*: ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ, ФАКТОРИ ВИРУЛЕНТНОСТІ, ЗНАЧЕННЯ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

I. А. Жабченко**РЕЗЮМЕ**

У статті наведено сучасні дані щодо особливостей функціонування та факторів вірулентності уропатогенних штамів кишкової палички, здатних ініціювати розвиток інфекцій сечовивідних шляхів. Особливу увагу приділено таким факторам, як адгезія, здатність існувати в аеробних та анаеробних умовах, споживання заліза клітин уротелію хазяїна, можливість швидко просуватися завдяки наявності фімбрії тощо.

Зроблено акцент на клінічній значимості даної проблеми в акушерській та перинатальній практиці та можливих шляхах її вирішення завдяки дії на основні фактори вірулентності уропатогенних штамів кишкової палички.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, кишечная палочка, уропатогенные штаммы, вирулентность, беременность, осложнения.

Бактериальные инфекции являются наиболее частыми заболеваниями человека на протяжении всей его жизни. Человечество с момента возникновения и до наших дней несет потери от невидимой войны с микробами. Общеизвестно, что бактерии правят миром, являются доминирующей формой жизни. В течение тысячелетий инфекции были основной причиной смерти.

К бактериальным инфекциям принадлежат так называемые мочевые инфекции. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний, которые широко встречаются как в амбулаторной, так и в стационарной практике. Это одна из наиболее актуальных проблем в большинстве стран мира, в том числе и в Украине.

Среди всех заболеваний мочевыводящих путей инфекционно-воспалительные болезни занимают первое место и имеют высокий удельный вес

(60-70%), как среди городского, так и сельского населения [5, 6]. Урологические заболевания – серьезная социальная, медицинская и экономическая проблема. Они являются одной из ведущих причин снижения качества жизни, инвалидизации и преждевременной смертности. Высокая заболеваемость обуславливает не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость этой проблемы, а также необходимость совершенствования диагностики и методов их лечения.

Особое значение приобретают ИМП в период беременности, т.к. они осложняют само течение периода гестации и состояние женщины, а также являются фактором риска для развития внутриутробного инфицирования плода. Проявлению ИМП на фоне беременности способствуют изменения иммунологического и гормонального статуса женщины в этот период [1, 7]. Значимость данной проблемы и действия врачей при ИМП у беременных

регламентированы приказом МЗ Украины № 906 от 27.12.2006 г. «Перинатальные инфекции».

Еще Р. Р. Вреден в 1893 году в опубликованном классическом труде «К этиологии цистита» указывал, что инфекция является необходимым фактором для возникновения ИМП, и в частности цистита, при условии наличия ряда дополнительных, благоприятных моментов. Развитие ИМП – есть результат преобладания вирулентности этиологического инфекционного фактора над защитными механизмами мочевыводящей системы. Для возникновения ИМП недостаточно присутствия инфекционного возбудителя – необходимо наличие структурных, морфологических и функциональных изменений в органах мочевыводящей системы [6]. Инфицирование мочевого является только предпосылкой к воспалению, развитие же воспалительного процесса происходит при нарушении структуры и функции органа.

Так, слизистая оболочка мочевого пузыря имеет множество механизмов, защищающих ее от проникновения инфекции. К ним относятся фагоцитарная активность слизистой мочевого пузыря, гидродинамическая защита, ночное концентрирование мочи, антиадгезивное действие мукополисахаридного слоя уротелия, выработка слизи периуретральными железами с бактерицидными свойствами, высокая осмолярность мочи, слушивание эпителиальных клеток мочевого пузыря, антибактериальная активность некоторых ингредиентов мочи.

Очищение мочевой системы происходит методом поверхностного тока сверху вниз. Мочевой пузырь очищается от микрофлоры путем регулярного ее смывания и удаления с мочой. При нарушениях мочеиспускания (прерывистое, неполное опорожнение, произвольная задержка) наблюдается недостаточное «вымывание» микробов из мочевого пузыря. Естественным барьером для проникновения микроорганизмов из мочеиспускательного канала в мочевой пузырь является регулярное достаточно интенсивное его опорожнение при скорости движения мочевого потока по уретре, равной 180-310 см/сек., чем достигается быстрое механическое очищение уретры от бактериальной флоры (В. С. Рябинский, В. Ф. Садин, 1976). Считается, что при несостоятельности этих защитных механизмов возникает цистит. Во время беременности развиваются физиологически обоснованные препятствия для нормального опорожнения мочевого пузыря за счет механического препятствия в виде увеличенной в размере беременной матки, что при определенных условиях может также приводить к активации ИМП. При неповрежденном эпителии с нормальной функцией детрузора проникшие в мочевой пузырь микроорганизмы не приводят к возникновению цистита и выделяются в течение 3 дней.

Согласно современным воззрениям, воспаление – это реакция организма на чужеродные микроорганизмы и корпускулярные продукты тканевого

распада. Это основной механизм врожденного и приобретенного иммунитета. С биологической точки зрения этот процесс имеет защитно-приспособительный характер, направлен на уничтожение агента, вызвавшего повреждение и восстановление поврежденной ткани. Любой инфекционный процесс в слизистых оболочках, независимо от этиологии, развивается по одному и тому же сценарию. В развитии инфекционного процесса различают следующие основные этапы: адгезия, инвазия, колонизация, пролиферация, повреждение тканей хозяина (С. В. Сидоренко, 1999).

Первым этапом взаимодействия микроорганизмов и человека является адгезия микробов к клеткам эпителия, опосредуемая специфическими бактериальными структурами – адгезинами. После адгезии нормальный ток мочи или слизи не смывает бактерии. Результатом адгезии микроорганизмов к поверхности эпителия является его колонизация. Если у микроорганизмов отсутствуют дополнительные факторы вирулентности, то колонизация клинически не проявляется. Клиническая симптоматика может проявляться при колонизации условно-патогенными микроорганизмами эпителия мочевыводящих путей кишечной палочкой и протеом, повышенная способность уропатогенных штаммов которых к адгезии рассматривается как фактор вирулентности.

В период между начальной адгезией и развитием инфекции макроорганизм с помощью различных защитных механизмов в мочевом пузыре пытается удалить проникшие клетки. В ответ на проникновение уропатогенных бактерий и их адгезию к эпителиальным клеткам макроорганизм включает универсальный защитный механизм – апоптоз пораженных клеток, их слушивание с последующим удалением при мочеиспускании. Элиминация микроорганизмов с мочой является защитным механизмом, препятствующим развитию воспалительных заболеваний в нижних мочевых путях. Бактерии, успевшие проникнуть в более глубокие слои и находящиеся в биопленке, избегают процесса апоптоза. Инфицированные поверхностные эпителиальные клетки («зонтичные» клетки уротелия) слизистой мочевого пузыря включают продукцию цитокинов – ИЛ-6 и ИЛ-8, которые привлекают в очаг воспаления лейкоциты. Таким образом, объясняется появление лейкоцитурии при ИМП. Уропатогенные штаммы *E. coli* способны формировать биопленки (микроколонию) на слизистой оболочке мочевого пузыря и внутри эпителиальных клеток. Бактерии, формирующие биопленку, значительно отличаются от планктонных (свободно плавающих) микробных клеток, они более устойчивы к факторам окружающей среды, антибиотикам. Биопленки при электронной микроскопии имеют вид гладких коконообразных выпячиваний на поверхности слизистой оболочки мочевого пузыря, внутри которых располагаются встроены в

цитоплазматический матрикс бактерии. Микроорганизмы, образующие биопленку, обладают устойчивостью (рефрактерностью) к 3-10-дневным курсам антимикробной терапии.

При нарушении барьерных функций эпителия или механизмов общей и местной резистентности происходит инвазия патогенных бактерий в уроэпителиальные клетки и близлежащие ткани.

Считается, что развитию ИМП препятствуют: анатомическая и функциональная сохранность детрузора; регулярное и полное опорожнение мочевого пузыря; целостность эпителиального покрова; местная иммунологическая защита.

Частому развитию ИМП у женщин предрасполагает малая длина уретры, ее близость к анальному отверстию – источнику потенциально уропатогенных микроорганизмов. Резервуаром инфицирования мочевого пузыря является микрофлора прямой кишки, колонизирующая промежность, влагалище, периуретральную область и дистальную часть уретры. В основном, это так называемые условно патогенные микроорганизмы семейства энтеробактерий. Это свидетельствует о том, что процесс проникновения инфекции в мочевой пузырь происходит путем самоинфицирования при несоблюдении правил личной гигиены и половой жизни, ношении узкой плотно облегающей одежды, воспалительных заболеваниях половых органов.

В развитии инфекции мочевыводящих путей играют роль целый ряд факторов. Главные из них – вирулентность возбудителя и восприимчивость человека. Наиболее частым микроорганизмом, колонизирующим влагалище, периуретральную область и уретру, является кишечная палочка (*Escherichia coli*), а именно ее уропатогенные штаммы – УПЭК.

По данным последних международных мультицентровых исследований, среди всей микрофлоры, выявляющейся при бактериологическом исследовании пациентов с ИМП, кишечная палочка в клинически значимых концентрациях регистрируется в 75-90% случаев [5].

Исходя из этих данных, представляет интерес рассмотрение вопроса об особенностях строения, функционирования и факторах вирулентности данного микроорганизма в контексте именно развития ИМП, в том числе и во время беременности.

Escherichia coli – факультативно-анаэробный компонент нормальной толстокишечной флоры семейства энтеробактерий. Впервые данный микроорганизм был описан в 1886 году австрийским педиатром Т. Escherich. *Escherichia coli* – это наиболее представленная часть нормофлоры (до 10^8 КОЕ/г), которая в норме способствует стимуляции иммунореактивности организма за счет постоянного раздражения системы локального иммунитета [3, 8]. Кроме того, отдельные эшерихии способны синтезировать витамины группы В и К, антибактериальные веще-

ства (микроцины и колицины), короткоцепочные жирные кислоты. Однако при снижении популяции и ослаблении протекторных свойств облигатных сахаролитических микробов концентрация клеток *Escherichia coli* может резко увеличиваться, проявляя целый ряд патогенных свойств [3].

Escherichia coli обладают широким спектром ферментативных свойств и, в отличие от других факультативных анаэробов, гемопротеинами (цитохромами и каталазой), могут активно развиваться и получать энергию как в аэробных, так и в анаэробных условиях. Это объясняет уникальный адаптивный механизм этих микроорганизмов и их способность быстро реагировать на изменения условий жизни. Способность *Escherichia coli* реализовывать аэробный механизм, имеющий значительные энергетические и биосинтетические преимущества перед анаэробным, определяет постоянное стремление эшерихий мигрировать в зоны обитания, содержащие кислород [3, 8, 9].

Одной из наиболее серьезных опасностей превышения концентрации клеток энтеробактерий вида *E. coli* выше допустимой является способность этих микроорганизмов мигрировать в мезентериальные лимфатические узлы и кровь, что сопровождается инфицированием паренхиматозных органов (печень, почки, селезенка, мозг, легкие) с развитием многочисленных экстраинтестинальных инфекций (сепсис, менингит, пиелонефрит, перитонит и пр.) [3]. Чаще всего транслокация эшерихий имеет место при массивной антибиотикотерапии, химиотерапии, гормональной и иммунодепрессивной терапии, подавляющей индигенную флору и способствующей селективной пролиферации *coli*-бактерий с высокой лекарственной резистентностью [8].

В нормальной популяции *E. coli* могут одновременно встречаться клоны мутуалистов, функционирующих в кишечном биотопе на основе взаимовыгодного симбиоза с организмом хозяина; комменсалы, получающие выгоду от взаимодействия с хозяином, но в определенных условиях способные вызывать патологические процессы (потенциальные патогены); паразиты (истинные патогены) и «случайные» симбионты (транзиторная кишечная палочка).

Соотношение между отдельными кластерами эшерихий зависит от микробиологической ситуации в кишечнике. При снижении концентрации и активности индигенной микрофлоры в популяции эшерихий могут произойти изменения, способствующие увеличению клонов облигатных и потенциальных патогенов. Опасность таких микробиологических нарушений становится очевидной, принимая во внимание чрезвычайно широкий спектр факторов вирулентности *E. coli*: эндо- и экзотоксины, цитотоксины, факторы адгезии, колонизации и инвазии, антилизоцимная и антикомплементарная активность, способность подавлять фагоцитоз, гистоповрежда-

ющие ферменты и метаболиты, гемолиз, резистентность к лекарственным препаратам, способность клеток к L-трансформации, синтез колицинов и др. Причем многие из перечисленных свойств кодируются плазмидами и могут легко передаваться близкородственным особям, формируя обширную популяцию агрессивной по отношению к хозяину флоры [3, 8, 10].

Все перечисленное в полной мере относится и к уропатогенным штаммам кишечной палочки (УПЭК), которые реализуют свои патогенные свойства в мочеполовой системе, иницируя ИМП. Как уже отмечалось, более 85% первичных пиогенных уропатий, так называемых «бытовых» инфекций (англ. community infections), т.е. инфекций мочевыводящей системы, регистрируемых у практически здоровых людей (чаще у женщин – в 14 раз) вне госпитальных условий, связано с кишечной палочкой. Уропатогенные штаммы *E. coli* имеют ряд особенностей, которые повышают их адаптацию к условиям мочевыводящего тракта и наделяют пиогенной агрессивностью, т.е. способностью индуцировать гнойное воспаление [2]. Уропатогенные штаммы кишечной палочки принадлежат к ограниченному числу O-групп: O1, O4, O6 и O18. Кроме того, они лучше приспособлены к размножению в мочевом пузыре, оперативно экспрессируя ряд генов, индуцируемых мочой.

Прикрепление к уроэпителию связано с адгезинами, оформленными в виде фимбрий/пилей 1. Они закодированы в плазмидах и/или сегментах хромосомы, именуемых островами патогенности. Здесь же находятся гены, детерминирующие другие признаки вирулентности (синтез сидерофоров, цитотоксинов и пр.). Обнаружено около десятка островов патогенности (размером от 25 до 190 kb), которые разбросаны по хромосоме и неодинаково представлены среди уропатогенных штаммов [2, 8]. Они определяют фенотипические особенности эшерихий, подтверждая обоснованность их патогенетической классификации. Главной разновидностью пилей, специфичных для уропатогенных эшерихий, являются P-фимбрии. Они отсутствуют у комменсальных и диареогенных штаммов и получили свое название (акроним) из-за того, что чаще обнаруживаются у штаммов, ассоциированных с пиелонефритом. P-фимбрии представлены многочисленными антигенными вариантами, которые связываются с одним и тем же гликофинголипидным рецептором. Его специфика определяется глобозиной (дисахарид галактозы: α -D-Gal-(1,4)- α -D-Gal), а закрепление на клеточной мембране – керамидом. Было установлено, что при взаимодействии с маннозными радикалами уроплакинов (мукозальных гликопротеинов мочевого пузыря) фимбрии типа 1 иницируют внутриэпителиальную инвазию бактерий. Это может содействовать персистенции

уропатогенных эшерихий, предрасполагая к рецидивам. Принципиально, что образование фимбрий типа 1 подвержено фазовым вариациям, возрастая в мочевыводящем тракте [2, 3]. Подобно P-фимбриям, фимбрии типа 1 побуждают уроэпителиоциты к продукции провоспалительных цитокинов, принимая участие в реализации пиогенного потенциала эшерихий. Однако, в отличие от P-фимбрий, которые являются обязательным (или, по крайней мере, важным) атрибутом пиелонефритогенности *E. coli*, фимбрии типа 1 чаще обнаруживаются у штаммов, вызывающих цистит. Это согласуется с особенностями рецепторного аппарата эпителиоцитов почек и мочевого пузыря, которые оказывают влияние на взаимодействие с бактериальными адгезинами [3]. Не исключено, что фиксацию бактерий в разных отделах мочевыводящего тракта определяют разные адгезины или их активность неодинакова. При этом ассортимент патогенетически значимых адгезинов уропатогенных эшерихий не исчерпывается P-фимбриями и фимбриями типа 1 [2].

Кишечная палочка относится к перитрихам – бактериям, у которых жгутики расположены по всей поверхности бактериальной клетки. Жгутики являются локомоторными органоидами бактерий и представляют собой длинные (5-15 мкм) и тонкие нитчатые структуры спиралевидного строения. Движение жгутиков напоминает вращение штопора, что обеспечивает перемещение бактерии со скоростью до 50-60 мкм/с. Жгутики играют роль в патогенезе инфекций мочевого тракта путем продвижения бактерий вверх через уретру к мочевому пузырю. Антигены белков жгутиков (H-антигены) различных бактерий отличаются друг от друга, поэтому подвижные бактерии могут быть идентифицированы с помощью антител, специфичных к жгутиковым антигенам [3].

УПЭК, кроме всего прочего, вырабатывают сидерофоры, играющие важную роль в захвате железа для бактерий во время или после колонизации. Для выживания этих бактерий необходима цитоплазматическая концентрация железа около 10^{-6} M, которую они обеспечивают с помощью сидерофоров, отличающихся низким молекулярным весом и выраженным сродством к железу (Fe^{+3}), которое не растворяется как свободный катион. Бактерии получают железо через рецепторы, облегчающие транспорт комплексов сидерофор-железо через бактериальную мембрану в цитозоль, где оно высвобождается. В противовес данному механизму организм хозяина может ограничить поступление железа в бактериальные клетки за счет хелатных соединений внутреннего железа и трансферрина. Наиболее активным сидерофором УПЭК выступает энтеробактин, конкурирующий именно с трансферрином за связывание и транспортировку железа. В последнее время идентифицирован такой

белок в организме хозяина, как липокалин 2 (также известный как желатиназо-нейтрофильно связанный липокалин, сидерокалин, 24p3, или утерокалин), который выступает в качестве контрмеры для борьбы с энтеробактерином [10].

Особого внимания в клинической практике заслуживают ситуации, когда в дисбиотические процессы вовлекаются органы и системы, в норме не предполагающие наличие микрофлоры. Таковой является мочевыделительная система, однако, как уже указывалось, достаточно часто встречаются случаи бессимптомной бактериурии и других инфекционных поражений в этой сфере организма беременных. В таких ситуациях, в отличие от органов, где в норме существуют микроорганизмы и возможна коррекция их состава без применения антибиотиков (кишечник, влагалище), применение антимикробных средств является обязательным. Доказана эффективность применения фосфомицина, нитрофурантоина, полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов у беременных с проявлениями инфекций мочевыводящей системы [9], однако с дополнительной лечебной и профилактической целью показано применение нового уроантисептика AFLAZIN™ природного происхождения, являющегося представителем селективных фитомолекул и полученного из растительного патентованного экстракта гибискуса UTIRose™ производства BURGUNDY Botanical Extracts (Франция). Препарат содержит уникальную комбинацию флавоноидов, антоцианов, проантоцианидов и органических кислот. Название UTIRose™ происходит от аббревиатуры UTI (Urinary Tract Infections – инфекции мочевыводящих путей) и слова «Rose» от «Roselle» (розелла – второе название гибискуса). Именно данная комбинация составляющих и определяет его фармакологические свойства: антимикробное (антибактериальное, антимикотическое), противовоспалительное, антиоксидантное, уrolитическое. За счет входящих в фитомолекулу органических кислот (лимонная, яблочная, пирокатехиновая, гибискусовая) происходит закисление мочи (рН снижается до 6,0–5,5), что обеспечивает опосредованный бактериостатический эффект. Антоцианы и проантоцианиды за счет блокады рецепторов почечного эпителия предупреждают бактериальную адгезию к эпителию мочевых путей, а флавоноиды образуют комплексы с клеточными мембранами патогенных микроорганизмов, тем самым оказывая прямое бактерицидное и фунгицидное действие. Кроме того, флавоноиды путем ингибирования активности липооксигеназы и связывания прооксидантных металлов переменной валентности (Fe²⁺/3⁺) оказывают выраженное противовоспалительное и антиоксидантное действие в очаге поражения.

Исходя из такого комплекса положительных воздействий при инфицировании мочевого тракта,

показаниями к применению AFLAZIN™ могут служить: профилактика обострений хронических инфекций мочевыводящих путей (ИМП); профилактика развития ИМП, в т.ч. после инструментальных вмешательств (эндоскопические, рентгенологические, гинекологические исследования); острые и хронические ИМП, вызванные чувствительными к UTIRose™ микроорганизмами; ИМП беременных, начиная с 13-й недели беременности; асимптоматическая бактериурия, в т.ч. у беременных; профилактика образования мочевых конкрементов при увеличении рН мочи, в том числе после их удаления.

Проведенные клинические исследования доказали эффективность данного препарата при урологических инфекциях. Так, по данным французских исследователей, произошла полная элиминация *E. coli* (с 2,8x10⁷ до 0) и значительная редукция грибов рода Кандида (с 1,6x10⁷ до 6,3x10²) после применения AFLAZIN™ [9]. Таким образом, данный уросептик не только снижает риск рецидивирования ИМП на 60%, но и улучшает урологический комфорт при лечении ИМП на 80%.

AFLAZIN™, благодаря своим лечебным и профилактическим свойствам, может использоваться у беременных с ИМП со второго триместра как для профилактики рецидивов, так и в дополнение к антибиотикотерапии при необходимости ее длительного проведения.

ВЫВОДЫ

1. В защите макроорганизма от патогенного воздействия УПЭК основную роль выполняет иммунная система в кооперации с ассоциированной с ней физиологической индигенной микрофлорой.

2. Таким образом, фенотипический полиморфизм популяций *E. coli*, удивительная пластичность структурного и энергетического метаболизма этих бактерий, позволяющая им быстро адаптироваться к новым условиям жизни, высокая естественная резистентность к лекарственным препаратам и способность увеличивать ее путем приобретения плазмид от других резистентных бактерий заставляет с большим вниманием относиться к увеличению популяции эшерихий в биотопах организма, что часто наблюдается при ослаблении иммунных свойств организма (в частности, при беременности).

3. Исходя из сказанного, особую актуальность для клиницистов приобретают уроантисептики природного происхождения, как дополнение к традиционной в этих случаях антибиотикотерапии, позволяющее закрепить положительный результат лечения ИМП и обеспечить стойкий профилактический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гребельная Н. В. Проблемы инфекций мочевыводящих путей у женщин / Н. В. Гребельная // Украинський медичний альманах. – 2004. – Т. 7, № 5. – С. 201–203.

2. Маянский А. Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы / А. Н. Маянский // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 4. – С. 1–8.
3. Медична мікробіологія, вірусологія, імунологія / за ред. акад. В. П. Широбокова. – Вид. 2-е. – Вінниця : Нова Книга, 2011. – 952 с.
4. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції»: Наказ МОЗ України № 906 від 27.12.2006 р. – К., 2006. – 12 с.
5. Урологические инфекции / под. ред. N. Grabe. – Европейская ассоциация урологов, 2011. – 115 с.
6. Циститы : учебное пособие / Г. Н. Скрябин, В. П. Александров, Д. Г. Кореньков, Т. Н. Назаров. – СПб, 2006. – 127 с.
7. Частота та фактори ризику хронізації патології нирок після перенесеного гестаційного пієлонефриту / В. І. Медведь, О. В. Ісламова, І. В. Наконечна [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. – 2001. – № 4. – С. 13–15.
8. Широбоков В. П. Микробная экология человека / В. П. Широбоков, Д. С. Янковский, Г. С. Дымент. – К. : ООО «Червона Рута-Турс», 2010. – 336 с.
9. Burgundy-Actiparc de Pont de Vaux-Les Chapelles Sud-REYSSOUZE [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.burgundy-extracts.com.
10. Travis J. Wiles. Origins and Virulence Mechanisms of Uropathogenic Escherichia coli / Travis J. Wiles, Richard R. Kulesus, Matthew A. Mulvey // Exp. Mol. Pathol. – 2008, August. – Vol. 85 (1). – P. 11–19.