

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-118-126>

Количественная оценка антиадгезивного и антибактериального эффектов биологически активной добавки Уронекст® в отношении уропатогенов: микробиологическое исследование

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Н. Слесаревская¹, И.В. Кузьмин¹, Л.А. Краева^{2,3}, Е.В. Смирнова⁴

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; д. 6-8, ул. Льва Толстого, Санкт-Петербург, 197022, Россия

² ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; д. 14, ул. Мира, Санкт-Петербург, 197101, Россия

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; д. 6, ул. Академика Лебедева, Санкт-Петербург, 194044, Россия

⁴ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Санкт-Петербург» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; д.1, ул. Малая Садовая, Санкт-Петербург, 191023, Россия

Контакт: Слесаревская Маргарита Николаевна, mns-1971@yandex.ru

Аннотация:

Введение. Антибактериальные препараты являются основой фармакотерапии инфекций нижних мочевыводящих путей (ИНМП), при этом растет интерес к альтернативным неантибактериальным методам их лечения и профилактики.

Цель. Количественная оценка антиадгезивного и антибактериального эффектов биологически активной добавки (БАД) «Уронекст®», содержащего D-маннозу, витамин D3 и экстракт клюквы, в отношении уропатогенов, выделенных у пациентов с рецидивирующими ИНМП.

Материалы и методы. Исследованы 124 штамма уропатогенов, выделенных из мочи женщин с рецидивирующими ИНМП. На первом этапе исследования определяли чувствительность микроорганизмов к БАД «Уронекст®». При ее наличии уропатогены являлись материалом для второго этапа исследования, во время которого оценивали минимальную ингибирующую концентрацию «Уронекста®», его влияние на индекс адгезии (ИА) уропатогенов, а также степень и продолжительность антимикробной активности.

Результаты. Выявлено прямое антибактериальное действие «Уронекста®» в отношении 53,7% штаммов грамотрицательных и 51,7% штаммов грамположительных микроорганизмов. Отмечено антиадгезивное действие исследуемого продукта, особенно выраженное в отношении грамотрицательных бактерий. Антиадгезивный эффект «Уронекста®» был наибольшим в первые 4 часа и продолжался весь 24-часовой период наблюдения. Минимальная ингибирующая концентрация «Уронекста®» для грамотрицательных бактерий была в 8 раз меньше, чем для грамположительных. Антибактериальная активность «Уронекста®» проявлялась уже через 1 час после добавления продукта в культуру клеток, достигала наибольшего значения через 2 часа и сохранялась на максимальном уровне в течение 5 часов наблюдения. Указанная тенденция была характерна для всех исследуемых микроорганизмов.

Заключение. Проведенное исследование позволило установить и количественно оценить выраженность антиадгезивного и антибактериального действия продукта «Уронекст®» в отношении основных уропатогенов. Наличие указанных эффектов определяет патогенетическую обоснованность назначения БАД «Уронекст®» больным рецидивирующими ИНМП.

Ключевые слова: инфекции нижних мочевыводящих путей; острый цистит; рецидивирующий цистит; D-манноза; клюква; витамин D; Уронекст®; бактериальная адгезия; индекс адгезии.

Для цитирования: Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Краева Л.А., Смирнова Е.В. Количественная оценка антиадгезивного и антибактериального эффектов биологически активной добавки Уронекст® в отношении уропатогенов: микробиологическое исследование. Экспериментальная и клиническая урология 2024;17(1):118-126; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-118-126>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-118-126>

Quantitative evaluation of anti-adhesive and antibacterial effects of the dietary supplement Uronext® against uropathogens: a microbiologic study

MICROBIOLOGIC STUDY

M.N. Slesarevskaya¹, I.V. Kuzmin¹, L.A. Kraeva^{2,3}, E.V. Smirnova⁴

¹ Acad. I.P. Pavlova First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 6-8, st. Leo Tolstoy, St. Petersburg, 197022, Russia

² St. Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology; 14, st. Mira, St. Petersburg, 197101, Russia

³ Military Medical Academy named after. SM. Kirov; 6, st. Academician Lebedev, St. Petersburg, 194044, Russia

⁴ Center for Hygiene and Epidemiology in the City of St. Petersburg; 1, st. Malaya Sadovaya, St. Petersburg, 191023, Russia

Contacts: Margarita N. Slesarevskaya, mns-1971@yandex.ru

Summary:

Introduction. Antibacterial drugs are the basis of pharmacotherapy of lower urinary tract infections (UTI), and there is a growing interest in alternative non-antibacterial methods of their treatment and prevention.

Purpose of the study. Quantitative evaluation of the anti-adhesive and antibacterial effects of the dietary supplement «Uronext®» containing D-mannose, vitamin D3 and cranberry extract against uropathogens isolated from patients with recurrent UTI.

Materials and Methods. 124 strains of uropathogens isolated from the urine of women with recurrent UTI were studied. At the first stage of the study we determined the sensitivity of microorganisms to Uronext dietary supplement. In its presence, uropathogens were the material for the second stage of the study, during which the minimum inhibitory concentration of «Uronext®», its effect on the adhesion index (AI) of uropathogens, as well as the degree and duration of antimicrobial activity were evaluated.

Results. The direct antibacterial effect of «Uronext®» against 53.7% of Gram-negative and 51.7% – of Gram-positive microorganisms strains was revealed. A pronounced anti-adhesive effect of the investigated product was noted, especially against Gram-negative bacteria. The anti-adhesive effect of «Uronext®» was the greatest in the first 4 hours and lasted for the whole 24-hour observation period. The minimum inhibitory concentration of «Uronext®» for Gram-negative bacteria was 8 times lower than for Gram-positive bacteria. Antibacterial activity of «Uronext®» was manifested already 1 hour after the product was added to the cell culture, reached the highest value in 2 hours and remained at the maximum level during 5 hours of observation. The mentioned tendency was characteristic for all investigated microorganisms.

Conclusion. The conducted study allowed to establish and quantitatively evaluate the expression of anti-adhesive and antibacterial action of the product «Uronext®» against the main uropathogens. The presence of these effects determines the pathogenetic validity of the prescription of the dietary supplement «Uronext®» to patients with recurrent UTI.

Key words: lower urinary tract infections; acute cystitis; recurrent cystitis; D-mannose; cranberry; vitamin D; Uronext®; bacterial adhesion; adhesion index.

For citation: Slesarevskaya M.N., Kuzmin I.V., Kraeva L.A., Smirnova E.V. Quantitative evaluation of anti-adhesive and antibacterial effects of the dietary supplement Uronext® against uropathogens: a microbiologic study. *Experimental and Clinical Urology* 2024;17(1):118-126; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-1-118-126>

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции нижних мочевыводящих путей (ИНМП) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека, характеризуются склонностью к рецидивированию и существенно ухудшают качество жизни больных [1, 2]. Подавляющее число, до 95%, среди всех пациентов с рецидивирующими ИНМП составляют женщины [2]. После первого эпизода ИНМП у трети из них, даже несмотря на адекватное лечение, в течение 6 месяцев развивается рецидив заболевания [3]. Рецидивирующая ИНМП является наиболее частой причиной обращений женщин за урологической помощью [4]. Возбудители ИНМП представлены главным образом микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*, причем доля *E. coli* достигает 80% среди всех уропатогенов [5]. Основой фармакологического лечения ИНМП является антибактериальная терапия. Однако ее эффективность, особенно в отношении предотвращения рецидива заболевания, часто недостаточна. Это обстоятельство наряду с негативным влиянием антибиотиков на микробиоту желудочно-кишечного тракта и других органов, а также селекция антибиотикорезистентных уропатогенов определили поиск дополнительных стратегий лечения ИНМП [3, 6].

В последнее десятилетие особенно активно обсуждаются возможности альтернативных неантибактериальных методов лечения и профилактики ИНМП – поведенческой, иммуно- и фитотерапии, применения пре- и пробиотиков, D-маннозы [3, 6-11]. Указанные

субстанции используются либо по отдельности, либо в составе комбинированных продуктов. К последним относится биологически активная добавка (БАД) «Уронекст®», в состав которой входят D-манноза, экстракт клюквы и витамин D3. Проведенные исследования показали высокую эффективность назначения БАД «Уронекст®» пациентам с ИНМП в разных клинических ситуациях: рецидивирующем бактериально-вирусном цистите [12], при сочетании ИНМП и бактериального вагиноза [13], для профилактики посткоитального цистита [14]. Известно, что адгезия бактерий к слизистой оболочке мочевыводящих путей является первым этапом взаимодействия микро- и макроорганизма и определяет возможность колонизации, инвазии и формирования биопленки. Предотвращение адгезии уропатогенов является одним из возможных способов лечения и профилактики ИНМП [7, 10]. Ранее наша исследовательская группа изучала механизм лечебного эффекта «Уронекста®» и выявила наличие значимого антиадгезивного эффекта, выражающегося в снижении индекса адгезии (ИА) к эпителиоцитам в 3,1 – 4,8 раза в зависимости от вида уропатогена, а также прямого антибактериального действия данного продукта [15]. Однако многие аспекты лечебного действия «Уронекста®» остались неясными, что и послужило основанием для продолжения научной работы.

Целью настоящего исследования явилась количественная оценка антиадгезивного и антибактериального эффектов БАД «Уронекст®» в отношении уропатогенов, выделенных у пациентов с рецидивирующими ИНМП. ■

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были исследованы 124 штамма уропатогенов, выделенных из средней порции мочи женщин с рецидивирующими ИНМП. Критериями включения в настоящее исследование были женский пол, возраст 18 лет и старше, давность заболевания не менее трех лет и наличие обострения цистита к началу исследования. Последнее диагностировали на основании жалоб, клинической картины, а также результатов общего анализа мочи (более 10 лейкоцитов в 1 мкл мочи). Критериями невключения были наличие осложненной ИНМП, острого или активной фазы хронического пиелонефрита, полиурии, тяжелых сопутствующих соматических заболеваний, а также прием любых лекарственных препаратов с антибактериальной активностью в течение 4 недель до взятия материала для микробиологического анализа.

Исследование состояло из двух этапов. На первом из них проводили идентификацию уропатогенных микроорганизмов и определяли их чувствительность к исследуемому продукту. Изоляты микроорганизмов, чувствительные к «Уронексту[®]», являлись материалом для второго этапа исследования. Для оценки активности «Уронекста[®]» в отношении выделенных уропатогенов *in vitro* исследовали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) данного продукта, его влияние на ИА уропатогенов в течение 24 часов, а также степень и продолжительность антимикробной активности.

Идентификацию полученных изолятов осуществляли с помощью масс-спектрометрического исследования на приборе Microflex NM LT MALDI-TOF (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Анализ спектров и идентификацию микроорганизмов выполняли с использованием программного обеспечения MALDI Biotyper 3.0 (Bruker Daltonik GmbH, Германия). С целью определения антибактериальной активности на чашки Петри с мясопептонным агаром наносили культуры бактерий в концентрации 0,5 MF (McFarland Standard). После подсыхания инокулюма вносили по 1 капле исследуемого продукта «Уронекст[®]» в трех вариантах: цельного, разведенного в 10 и в 100 раз. После подсыхания каплей чашки помещали в термостат при 37°C. Через 24 часа инкубирования выполняли подсчет числа колоний. Исследование МИК производили методом серийных разведений в стерильных 96-луночных плоскодонных полистироловых планшетах с крышкой в соответствии с регламентирующими документами [16]. Результаты рассчитывали в соответствии с изменением оптической плотности среды. Рост микроорганизмов сопровождается изменением pH среды и, соответственно, изменением окраски индикатора. При этом МИК соответствовала наибольшему разведению исследуемого продукта, тормозящему рост исследуемой культуры микроорганизма.

Длительность антибактериального действия «Уронекста[®]» оценивали путем определения количества жизнеспособных уропатогенных бактерий после их взаимодействия с исследуемым продуктом. Для этого готовили контрольный и опытный образцы. Контрольный образец представлял из себя суспензию бактерий в мясопептонном бульоне в концентрации $1 \cdot 10^2$ КОЕ/мл, а опытный образец – смесь из бактерий в такой же стартовой концентрации с добавлением «Уронекста[®]» в дозе, соответствующей МИК, определенной ранее для каждого из выделенных уропатогенов. Высев на чашки Петри с мясопептонным агаром производили сразу после приготовления образцов, а далее – через каждый час. Чашки с посевами помещали в термостат при 37°C на 24 часа. После этого производили подсчет колоний бактерий (КОЕ/мл) на каждой чашке опытных и контрольных образцов.

Для количественной оценки антиадгезивного действия «Уронекста[®]» оценивали ИА выделенных уропатогенов на клетках буккального эпителия в присутствии исследуемого продукта в терапевтической концентрации в течение 24 часов по оригинальной методике А.С. Благодравовой и соавт. [17]. Забор клеток буккального эпителия проводили в день исследования у одного и того же донора путем соскоба с внутренней поверхности слизистой оболочки щеки стерильной ложечкой объемом 3 мл или шпателем после предварительного трехкратного полоскания ротовой полости физиологическим раствором. Полученные путем соскоба клетки помещали в забуференный физиологический раствор при pH 7,2–7,4, отмывали от индигенной микрофлоры центрифугированием при скорости 35 g в течение 10 минут и доводили до необходимой концентрации 3×10^6 кл/мл путем расчета в камере Горяева. Затем отмывые клетки разделяли по 0,5 мл в пробирки и готовили мазки с окраской по Граму. Проматривали 50 эпителиальных клеток, о состоянии естественной адгезии судили по числу *S. salivarius* в пересчете на 1 эпителиоцит. Для изучения искусственной адгезии на буккальном эпителии использовали штаммы уропатогенных микроорганизмов. Для этого из суточной бактериальной культуры, выросшей на плотной питательной среде, готовили смыв забуференным физиологическим раствором, отмывали центрифугированием при 35 g в течение 10 минут, затем доводили в физиологическом растворе по стандарту мутности до концентрации 3×10^8 КОЕ/мл. В одной стерильной центрифужной пробирке соединяли равные объемы компонентов эксперимента: 0,5 мл бактериальной культуры и 0,5 мл буккального эпителия (контроль). В другой центрифужной пробирке соединяли 0,5 мл бактериальной культуры, 0,5 мл буккального эпителия и 0,5 мл продукта «Уронекст[®]» в минимальной ингибирующей концентрации для каждого микроорганизма. Пробирки со всеми компонентами

интенсивно встряхивали и помещали в термостат при температуре 37°C на 30 мин. По истечении времени инкубации культуры отмывали от неприсоединившихся микроорганизмов, готовили мазки, фиксировали этиловым спиртом и окрашивали по Граму. ИА рассчитывали по формуле: $ИА = B50 / 50Э$, где B50 – количество бактерий, прикрепившихся к 50 эпителиоцитам, 50Э – 50 изученных эпителиоцитов. Одной из задач исследования была оценка продолжительности антиадгезивного эффекта продукта «Уронекст®». Для этого пробирки со всеми компонентами помещали в термостат при температуре 37°C на разные промежутки времени: 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов и 24 часа. Подготовка культур и подсчет ИА проводились по описанной выше методике.

Систематизацию, обработку и статистический анализ материалов исследования проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 10 En (StatSoft, Inc.). Независимые выборки сравнивались критерием Стьюдента для нормальных распределений и критерием Манна-Уитни в иных случаях. Различия считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди выделенных 124 штаммов уропатогенных микроорганизмов 95 (76,6%), были грамотрицательными, а 29 (23,4%) – грамположительными. К первым относились *Escherichia coli* (n=61), *Klebsiella spp.* (n=21), *Enterobacter spp.* (n=6) и *Acinetobacter spp.* (n=7), ко вторым – *Staphylococcus spp.* (n=9), *Enterococcus spp.* (n=16), *Streptococcus spp.* (n=3) и *Corynebacterium spp.* (n=1).

На первом этапе исследования была проведена оценка антимикробного эффекта продукта «Уронекст®» в отношении выделенных уропатогенов, результаты которой представлены в таблице 1. Выявлено прямое антибактериальное действие «Уронекста®» в отношении 53,7% штаммов грамотрицательных и 51,7% штаммов грамположительных микроорганизмов. Так, чувствительность к «Уронексту®» отмечена у 51,8% штаммов *E. coli*, 57,1% штаммов *Klebsiella spp.*, 43,8% штаммов *Enterococcus spp.*

Изоляты микроорганизмов, чувствительные к «Уронексту®», явились биологическим материалом для определения МИК изучаемого продукта в отношении выделенных уропатогенов (табл. 2). Полученные данные

Таблица 1. Антибактериальная активность БАД «Уронекст®» в отношении выделенных уропатогенов
Table 1. Antibacterial activity of the Uronext® dietary supplement against isolated uropathogens

Микроорганизм Microorganism		Чувствительность к Уронексту®, n (%) / Sensitivity to Uronext®, n (%)	
		Да/Yes	Нет/No
Грамотрицательные бактерии (n=95) Gram-negative bacteria (n=95)	<i>E. coli</i> (n=61)	31 (51,8%)	30 (48,2%)
	<i>Klebsiella spp.</i> (n=21)	12 (57,1%)	9 (42,9%)
	<i>Enterobacter spp.</i> (n=6)	3 (50%)	3 (50%)
	<i>Acinetobacter spp.</i> (n=7)	5 (71,4%)	2 (28,6%)
	Всего	51 (53,7%)	44 (46,3%)
Грамположительные бактерии (n=29) Gram-positive bacteria (n=29)	<i>Staphylococcus spp.</i> (n=9)	5 (55,6%)	4 (44,4%)
	<i>Enterococcus spp.</i> (n=16)	7 (43,8%)	9 (56,2%)
	<i>Streptococcus spp.</i> (n=3)	2 (66,7%)	1 (33,3%)
	<i>Corynebacterium spp.</i> (n=1)	1 (100%)	-
	Всего/Total	15 (51,7%)	14 (48,3%)

Таблица 2. Значения минимальной ингибирующей концентрации БАД «Уронекст®» в отношении основных уропатогенов
Table 2. Values of the minimum inhibitory concentration of the dietary supplement «Uronext®» in relation to the main uropathogens

Микроорганизм Microorganism		МИК Уронекста®, мг/мл (медиана) / MIC of Uronext®, mg/ml (median)
		Да/Yes
Грамотрицательные бактерии (n=51) Gram-negative bacteria (n=51)	<i>E. coli</i> (n=31)	25
	<i>Klebsiella spp.</i> (n=12)	50
	<i>Enterobacter spp.</i> (n=3)	50
	<i>Acinetobacter spp.</i> (n=5)	25
Грамположительные бактерии (n=12) Gram-positive bacteria (n=12)	<i>Staphylococcus spp.</i> (n=3)	100
	<i>Enterococcus spp.</i> (n=7)	200
	<i>Streptococcus spp.</i> (n=2)	50

свидетельствуют о наибольшей активности «Уронекста®» в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae*, при этом его МИК для грамположительных микроорганизмов оказалась в 8 раз выше по сравнению с грамотрицательными. В отношении *Acinetobacter spp.*, являющихся одним из наиболее значимых уропатогенов с множественной лекарственной резистентностью, «Уронекст®» также продемонстрировал антибактериальный эффект с МИК 25 мг/мл.

Значительный практический интерес представляет количественная оценка способности микроорганизмов к адгезии – первому и ключевому этапу инфекционного процесса. В настоящей работе мы изучили выраженность и продолжительность антиадгезивного эффекта «Уронекста®» для разных уропатогенов. С этой целью по методике, описанной в предыдущем разделе, производили подсчет количества микробных клеток, адгезированных на одном буккальном эпителиоците, и рассчитывали ИА. Данный способ относится к прямым методам оценки бактериальной адгезии. Результаты исследования представлены в таблице 3. Через 30 минут после добавления «Уронекста®» в культуру бактерий ИА снижался в 2-3,3 раза у разных микроорганизмов по сравнению с контролем.

Минимальное значение ИА зарегистрировано через 2 часа после добавления исследуемого продукта и составляло в зависимости от вида микроорганизмов от 3 до 13, тогда как в контрольной группе – от 37 до 65. Значения ИА в основной группе были значимо меньше по сравнению с контролем на протяжении всего 24-часового времени наблюдения. При этом наименьшие значения ИА отмечались в течение первых 4 часов после добавления исследуемого продукта. Снижение значений ИА при добавлении «Уронекста®» для грамотрицательных микроорганизмов было более выражено, чем для грамположительных. Так, через 4 часа от начала эксперимента значения ИА для грамотрицательных бактерий варьировали в диапазоне от 3 до 6 (в контроле – от 48 до 64), тогда как для грамположительных – от 14 до 15 (в контроле – от 67 до 77). Начиная с 6 часов от начала исследования отмечена тенденция к повышению значений ИА, более выраженная для грамположительных микроорганизмов. Через 24 часа наблюдения значения ИА для всех грамотрицательных микроорганизмов оставались достоверно меньшими, чем в контрольной группе.

На заключительном этапе настоящего исследования мы оценивали выраженность антимикробного эф-

Таблица 3. Сравнительная оценка выраженности и продолжительности антиадгезивного эффекта БАД «Уронекст®» в отношении уропатогенных микроорганизмов (значения индекса адгезии, М±m)
Table 3. Comparative assessment of the severity and duration of the anti-adhesive effect of the Uronext® dietary supplement against uropathogenic microorganisms (adhesion index values, M±m)

Вид микроорганизмов/ группа Type of microorganisms/ group	<i>Esherichia coli</i> (n=31)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=12)	<i>Enterobacter aerogenes</i> (n=3)	<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=5)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n=3)	<i>Enterococcus faecalis</i> (n=7)	<i>Streptococcus agalactiae</i> (n=2)
30 мин после начала исследования / 30 minutes after the start of the study							
К	25±5	20±5	22±5	20±4	32±6	30±6	26±6
У	8±3*	6±2**	7±3	6±4**	15±5	14±4**	13±4
1 час после начала исследования / 1 hour after the start of the study							
К	29±5	35±5	33±5	32±5	53±6	50±6	48±6
У	7±3*	4±2*	4±2**	3±2*	10±4*	10±3*	10±3
2 часа после начала исследования / 2 hours after the start of the study							
К	37±6*	41±6	45±6	44±6	62±7	65±7	55±7
У	6±3	3±2*	3±2*	3±2*	13±4*	12±4*	11±4
4 часа после начала исследования / 4 hours after the start of the study							
К	48±7	64±7	62±7	63±7	71±7	77±7	67±7
У	6±3*	3±2*	4±2*	4±2*	15±4*	15±4*	14±4
6 часов после начала исследования / 6 hours after the start of the study							
К	66±8	81±9	78±8	80±8	88±8	89±9	78±9
У	8±3*	7±3*	9±3*	8±3*	29±5*	26±5*	28±5
8 часов после начала исследования / 8 hours after the start of the study							
К	95±10	95±10	86±9	88±9	94±9	101±11	94±10
У	11±4*	14±4*	18±4*	22±5*	42±6**	48±6*	44±6
24 часа после начала исследования / 24 hours after the start of the study							
К	125±15	111±13	97±11	97±10	128±12	134±14	112±13
У	45±9*	26±5*	33±6**	38±7*	75±8**	77±8*	67±8

Примечание: К – контроль; У – при добавлении «Уронекста®»; * $p < 0,01$ по сравнению с контролем; ** $p < 0,05$ – по сравнению с контролем
 Note: K – control; U – when adding «Uronext®»; * $p < 0,01$ compared to control; ** $p < 0,05$ – compared to control

фекта «Уронекста®» в динамике в отношении выделенных уропатогенных микроорганизмов. Результаты исследования представлены на рис. 1-7.

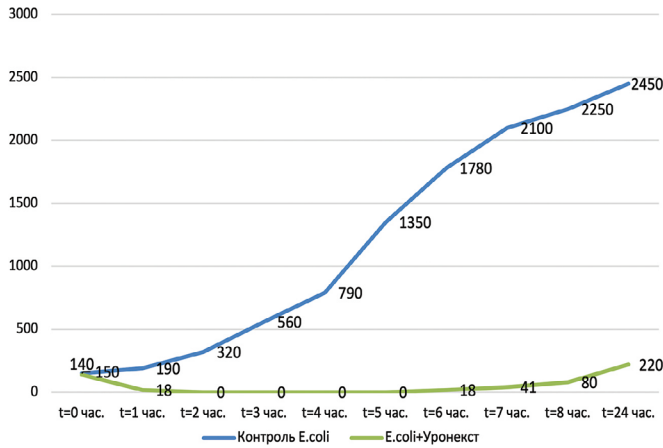


Рис. 1. Выраженность антибактериального эффекта «Уронекста®» в отношении *Escherichia coli* (МИК 25 мг/мл). По оси ординат – количество живых бактерий (КОЕ/мл), по оси абсцисс – время от начала эксперимента

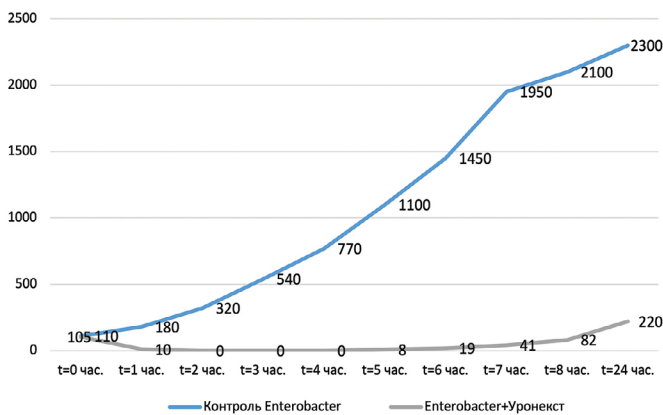


Рис. 2. Выраженность антибактериального эффекта «Уронекста®» в отношении *Klebsiella pneumoniae* (МИК 50 мг/мл). По оси ординат – количество живых бактерий (КОЕ/мл), по оси абсцисс – время от начала эксперимента

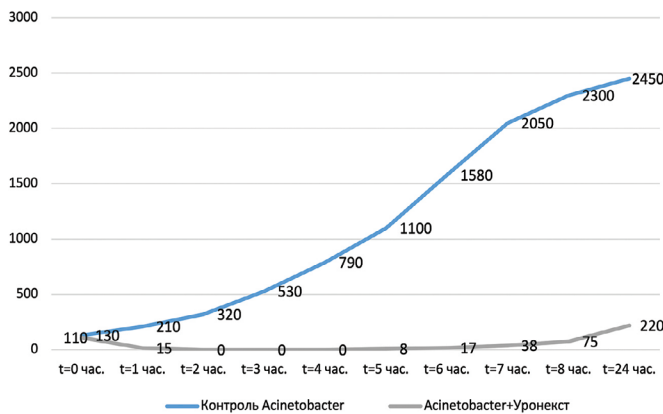


Рис. 3. Выраженность антибактериального эффекта «Уронекста®» в отношении *Enterobacter aerogenes* (МИК 50 мг/мл). По оси ординат – количество живых бактерий (КОЕ/мл), по оси абсцисс – время от начала эксперимента

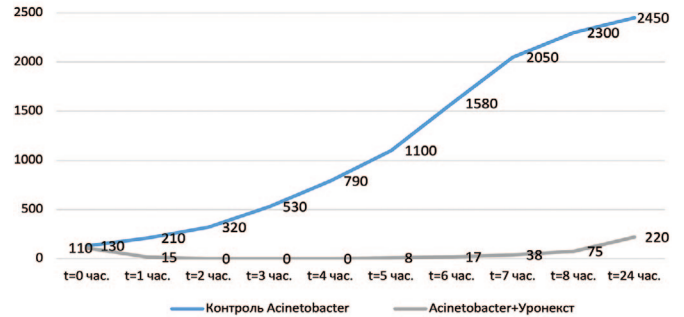


Рис. 4. Выраженность антибактериального эффекта «Уронекста®» в отношении *Acinetobacter baumannii* (МИК 25 мг/мл). По оси ординат – количество живых бактерий (КОЕ/мл), по оси абсцисс – время от начала эксперимента

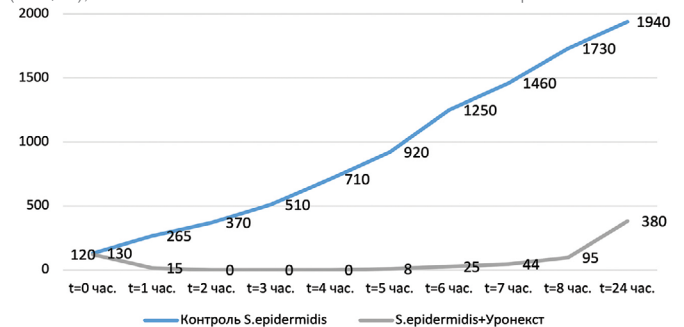


Рис. 5. Выраженность антибактериального эффекта «Уронекста®» в отношении *Staphylococcus epidermidis* (МИК 100 мг/мл). По оси ординат – количество живых бактерий (КОЕ/мл), по оси абсцисс – время от начала эксперимента

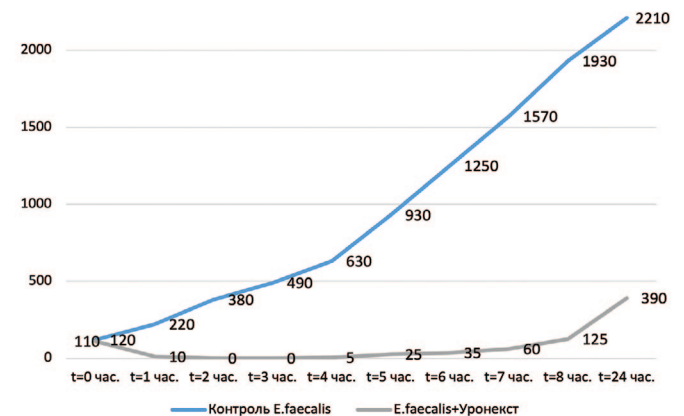


Рис. 6. Выраженность антибактериального эффекта «Уронекста®» в отношении *Enterococcus faecalis* (МИК 200 мг/мл). По оси ординат – количество живых бактерий (КОЕ/мл), по оси абсцисс – время от начала эксперимента

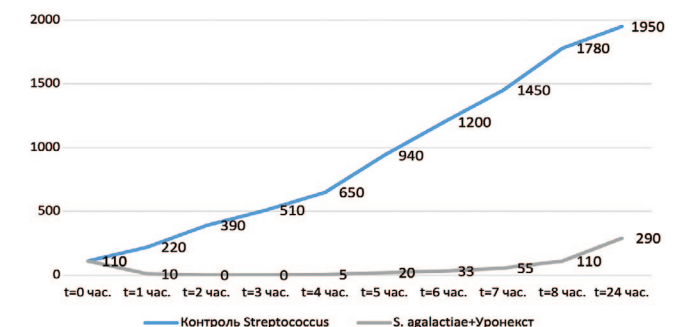


Рис. 7. Выраженность антибактериального эффекта «Уронекста®» в отношении *Streptococcus agalactiae* (МИК 50 мг/мл). По оси ординат – количество живых бактерий (КОЕ/мл), по оси абсцисс – время от начала эксперимента

Установлено, что в отношении всех изучаемых микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*) антибактериальная активность «Уронекста®» *in vitro* развивалась уже через 1 час, достигала максимума через 2 часа и сохранялась на этом уровне на протяжении 5 часов исследования. Через 6 часов наблюдения отмечена тенденция к снижению антибактериальной активности в виде повышения количества жизнеспособных колоний уропатогенов. При этом даже через 24 часа в образцах после внесения «Уронекста®» число КОЕ исследуемых уропатогенов было существенно ниже по сравнению с контролем. Указанная тенденция была характерна для всех исследуемых микроорганизмов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты бактериологического исследования показали, что продукт «Уронекст®» обладает антимикробной активностью в отношении более половины (53,2%) выделенных уропатогенных микроорганизмов. Установлено, что *in vitro* «Уронекст®» проявляет антибактериальное действие как в отношении грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов. Важно подчеркнуть, что значения его МИК были различны в зависимости от вида микроорганизмов. При этом в отношении грамотрицательных бактерий МИК оказались в 8 раз ниже, чем для грамположительных. Эти наблюдения подтверждают результаты, полученные нами ранее [15]. Количественная оценка антиадгезивного эффекта показала, что *in vitro* «Уронекст®» снижает адгезивный потенциал уропатогенов в 2-3,3 раза в зависимости от вида микроорганизмов. Максимальное снижение ИА было зарегистрировано через 2 часа от начала исследования и сохранялось на достигнутом уровне в течение 4 часов. Эта тенденция была характерна как для грамотрицательных, так и для грамположительных микроорганизмов. Начиная с 6 часов от начала эксперимента ИА начинал повышаться, причем более выражено для грамположительных уропатогенов. Длительность антибактериального эффекта БАД «Уронекст®» коррелировала с длительностью антиадгезивного эффекта. Через 6 часов наблюдения зарегистрировано уменьшение антибактериальной активности продукта, что выразилось в повышении количества жизнеспособных колоний уропатогенов, однако даже через 24 часа от начала эксперимента количество микробных клеток в опытных образцах было существенно ниже, чем в контроле.

Полученные данные свидетельствуют о наличии связи между значениями ИА и выраженностью антибактериального действия продукта «Уронекст®». Полагаем, что антибактериальная активность обусловлена однонаправленным действием субстанций, вхо-

дящих в его состав – D-маннозы, экстракта клюквы и витамина D3. Именно D-манноза и экстракт клюквы обеспечивают антиадгезивный эффект «Уронекста®».

Известно, что инфекционный процесс протекает по стандартному сценарию: 1) адгезия микроорганизмов к эпителию макроорганизма; 2) инвазия микроорганизмов во внутренние среды макроорганизма; 3) пролиферация микроорганизмов во внутренней среде макроорганизма [18]. Структуры уропатогенных бактерий, обеспечивающие их фиксацию к эпителиоцитам, обозначаются термином адгезины. Они неоднородны у различных видов бактерий по своим морфологическим, биохимическим, антигенным и функциональным свойствам. У грамотрицательных бактерий в адгезии участвуют различные фимбрии (пили), белки и липополисахариды наружной мембраны, а у грамположительных – белки клеточной стенки, тейхоевые и липотейхоевые кислоты [19]. Фимбриальные адгезины обеспечивают более эффективную адгезию, чем нефимбриальные [20]. Специфическая адгезия на поверхности слизистых мочевыводящих путей является наиболее важным механизмом, с помощью которого бактерии колонизируют и/или инфицируют макроорганизм. Развитие воспалительной реакции происходит при прочной фиксации бактерий к уротелиальным клеткам и последующем размножении микроорганизмов. После специфической адгезии нормальный ток жидкости, слизи или мочи не смывает бактерии с поверхности слизистой. Размножение бактерий в этом случае достигает критической массы, что сопровождается инвазией микроорганизмов во внутреннюю среду организма хозяина.

У представителей семейства Enterobacteriaceae адгезия является ключевым звеном в патогенезе ИНМП, причем в ней участвуют как фимбриальные, так и нефимбриальные адгезины [19]. Установлено, что более 60% уропатогенных штаммов *E. coli* имеют от 5 до 15 типов фимбрий [3]. Наиболее распространенными из них являются тип 1, тип 3, тип 9, S, P, F1C и Auf [21]. Пили 1 типа обнаруживают у 80% уропатогенных штаммов *E. coli* и 90% уропатогенных штаммов *Kl. pneumoniae* [22]. Различные типы пили различаются по характеру серологической реакции гемагглютинации и специфичности рецепторов: пили 1 типа обеспечивают маннозочувствительную гемагглютинацию, а P-пили – маннозорезистентную гемагглютинацию [23]. Пили 1 типа представляют собой многочисленные спиралевидные выросты на поверхности бактериальной клетки (100-500 пилей на клетку), имеют длину до 2 мкм и ширину до 10 нм [3]. По молекулярной структуре эти органеллы состоят из нескольких различных субъединиц, включая повторяющиеся единицы белка FimA, FimF, FimG и белка адгезии FimH [24]. Основными рецептором для FimH являются расположенные на поверхности зонтичных

клеток уротелия маннозосодержащий гликопротеин уроплакин 1а, гликопротеин Тамма–Хорсфалла, β 1- и α 3-интегрины [3, 24]. Контакт FimH с высокоманнозиллированным уроплактином 1а обеспечивает стабильную бактериальную адгезию. Кроме того, FimH также отвечает за образование биопленок, пролиферацию, инвазию и образование внутриклеточных бактериальных сообществ [3]. Благодаря множественности функций лиганда FimH пили 1 типа являются ключевым фактором вирулентности уропатогенных штаммов семейства *Enterobacteriaceae* [3, 6]. Исходя из вышеизложенного, адгезин FimH оказался наиболее подходящей мишенью для блокирования адгезии. Высокие концентрации D-маннозы в моче приводят к насыщению адгезина FimH, что не позволяет бактериям связываться с рецепторами уротелия и прикрепляться к стенке мочевого пузыря [25]. Экспериментально доказано, что полифенольные соединения (проантоцианидины, флавонолы и их гликозиды), содержащиеся в экстракте клюквы, способны ингибировать прикрепление Р-пили *E. coli* к гликопротеиновым рецепторам уротелия [26]. Основным недостатком антиадгезивной

терапии является тот факт, что большинство микроорганизмов имеют несколько механизмов адгезии. В продукте «Уронекст®» содержится экстракт клюквы, блокирующий адгезию Р-пили, и D-манноза, которая нарушает адгезию пили 1 типа. Одновременное воздействие на несколько механизмов адгезии микроорганизмов позволяет добиться более выраженного и стойкого антиадгезивного эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило установить и количественно оценить выраженность антиадгезивного и антибактериального эффектов продукта «Уронекст®» в отношении уропатогенных микроорганизмов, выделенных из мочи пациентов с рецидивирующими ИНМП. Полученные данные свидетельствуют о наличии связи между значениями ИА и выраженностью антибактериального действия «Уронекста®». Назначение БАД «Уронекст®» больным с рецидивирующими ИНМП представляется патогенетически оправданным. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации М., 2022;126 с. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A., Palagin I.S. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines M., 2022;126 p. (In Russian)].
2. Goedken AM, Foster KY, Ernst EJ. Urinary Tract Infection Frequency and Prescription Prophylaxis in Females and Males with Recurrent Urinary Tract Infection. *Pathogens* 2023;12(2):170. <https://doi.org/10.3390/pathogens1202017>.
3. Sarshar M, Behzadi P, Ambrosi C, Zagaglia C, Palamara AT, Scribano D. FimH and Anti-Adhesive Therapeutics: A Disarming Strategy Against Uropathogens. *Antibiotics (Basel)* 2020;9(7):397. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9070397>.
4. Слесаревская М.Н., Игнашов Ю.А., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Стойкая дизурия у женщин: этиологическая диагностика и лечение. *Урологические ведомости* 2021;11(3):195–204. [Slesarevskaya M.N., Ignashov Y.A., Kuzmin I.V., Al-Shukri S.K. Persistent dysuria in women: etiological diagnostics and treatment. *Urologicheskiye vedomosti = Urology reports* 2021;11(3):195–204 (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved81948>
5. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С., 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):134–46. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., «DARMIS-2018» Study Group. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study «DARMIS-2018». *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2019;21(2):134–46 (In Russian)]. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.134-146>.
6. Terlizzi ME, Griboaud G, Maffei ME. UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol* 2017;8:1566. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01566>.
7. Loubet P, Ranfaing J, Dinh A, Dunyach-Remy C, Bernard L, Bruyère F, et al. Alternative Therapeutic Options to Antibiotics for the Treatment of Urinary Tract Infections. *Front Microbiol* 2020;11:1509. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01509>.
8. Шорманов И.С., Соловьев А.С., Чирков И.А., Щедров Д.Н., Красняк С.С., Ша-деркин И.А. Возможности препаратов на основе D-маннозы и растительных компонентов в лечении и профилактике рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин. *Урологические ведомости* 2022;12(1):13–20 [Shormanov I.S., Solovyov A.S., Chirkov I.A., Shchedrov D.N., Krasnyak S.S., Shaderkin I.A. Opportunities of drugs based on D-mannose and herbal components in the treatment and prevention of recurrent lower urinary tract infections in women. *Urologicheskiye vedomosti = Urology reports* 2022;12(1):13–20 (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/uroved84084>.
9. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И., Цуканов А.Ю., Плугин П.С., Неймарк А.Б., Раздорская М.В. Комбинированная терапия больных рецидивирующим циститом с применением комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов: первые результаты. *Урология* 2022;(6):47–55 [Kulchavenya E.V., Neymark A.I., Tcukanov A.Yu., Plugin P.S., Neymark A.B., Razdorskaya M.V. Combined therapy of patients with recurrent cystitis using a complex of natural antimicrobial peptides and cytokines: first results. *Urologiya = Urologia* 2022;(6):47–55. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2022.6.47-55>.
10. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. Антиадгезивная стратегия неантибактериальной профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология* 2021;(3):5–12 [Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N., Al-Shukri S.H. Antiadhesive strategy for non-antibacterial prophylaxis of recurrent lower urinary tract infections. *Urologiya = Urologia* 2021;(3):5–12. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.3.5-12>.
11. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Инфекция нижних мочевыводящих путей: новые возможности фитотерапии. *Урология* 2022;(2):103–12. [Slesarevskaya M.N., Kuzmin I.V., Al-Shukri S.H. Infection of the lower urinary tract: new possibilities of herbal medicine. *Urologiya = Urologia* 2022;(2):103–12. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2022.2.103-112>.
12. Ибишев Х.С., Гаджиева З.К., Мамедов В.К. Эффективность биологически активной добавки Уронекст при хроническом рецидивирующем бактериально-вирусном цистите с множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам. *Урология* 2022;(2):90–4. [Ibisev Kh.S., Gadzhieva Z.K., Mamedov V.K. Efficacy of Uronext in chronic recurrent bacterial-viral cystitis with multiple resistance to antibacterial drugs. *Urologiya = Urologia* 2022;(2):90–4. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2022.2.90-94>.
13. Тевлин К.П., Ханалиев Б.В., Тевлин Д.К. Свойства и безопасность комбинированной биологически активной добавки Уронекст в комплексном лечении острого (обострение хронического) цистита у женщин с бактериальным вагинозом. *Consilium Medicum* 2021;23(7):571–8. [Tevlin KP, Khanaliev BV, Tevlin DK. Properties and safety of combined dietary supplement Uronext in complex treatment of acute (recrudescence of chronic) cystitis in women with bacterial vaginosis. *Consilium Medicum* 2021;23(7):571–8.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- (In Russian)]. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.7.201061>.
14. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А., Ковалева Ю.С., Раздорская М.В., Мельник М.А. Возможности профилактики посткоитального цистита. *Урология* 2022;(3):33–41 [Neymark A.I., Neymark B.A., Nozdrachev N.A., Kovaleva Yu.S., Razdorskaya M.V., Mel'nik M.A. Possibilities for the prevention of postcoital cystitis. *Urologiya = Urologiia* 2022;(3):33–41. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urolog.2022.3.33-41>.
 15. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Краева Л.А., Смирнова Е.В. Эффективность комбинированной биологической активной добавки Уронекст у женщин с рецидивирующими циститами: клинико-микробиологическое исследование. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(2):120-8. [Slesarevskaya M.N., Kuzmin I.V., Kraeva L.A., Smirnova E.V. The effectiveness of the combined dietary supplement Uronext in women with recurrent cystitis: a clinical and microbiological study. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(2):120-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-120-128>.
 16. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2021-01. Рекомендации Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии МАКМАХ;222 с. [Электронный ресурс]. [Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs. Version 2021-01. Recommendations of the Interregional association for clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy АКМАХ;222 p. [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf> (accessed 18.12.2023).
 17. Благодравова А.С., Афонин А.Н., Воробьева О.Н., Широкова И.Ю. Сравнительный анализ адгезивности микроорганизмов, выделенных от больных и с объектов внешней среды лечебно-профилактических учреждений. *Медицинский альманах* 2011;5(18):215-8. [Blagonravova A.S., Afonin A.N., Vorobeva O.N., Shirokova I.Yu. Comparative analysis of the adhesiveness of microorganisms isolated from patients and from objects of the external environment of medical institutions. *Meditinskiy almanah = Medical Almanac* 2011;5(18):215-8. (In Russian)].
 18. Сидоренко С.В. Инфекционный процесс как «диалог» между хозяином и паразитом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2001;3(4):301-15. [Sidorenko S.V. Infectious process as a «dialog» between host and parasite. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2001;3(4):301-15 (In Russian)].
 19. Govindarajan DK, Kandaswamy K. Virulence factors of uropathogens and their role in host pathogen interactions. *Cell Surf* 2022;8:100075. <https://doi.org/10.1016/j.tcsuw.2022.100075>.
 20. Андрюков Б.Г., Ромашко Р.В., Ефимов Т.А., Ляпун И.Н., Бынина М.П., Матосова Е.В. Механизмы адгезивно-коадгезивного взаимодействия бактерий при формировании биопленки. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология* 2020;38(4):155–161 [Andryukov B.G., Romashko R.V., Efimov T.A., Lyapun I.N., Bynina M.P., Matosova E.V. Mechanisms of adhesive-coadhesive interaction of bacteria in the formation of a biofilm. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology* 2020;38(4):155–61. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/molgen202038041155>.
 21. Wurple DJ, Beatson SA, Totsika M, Petty NK, Schembri MA. Chaperone-usher fimbriae of *Escherichia coli*. *PLoS One* 2013;8(1):e52835. <https://doi.org/10.1371/journal.pne.0052835>.
 22. Hartmann M, Papavlassopoulos H, Chandrasekaran V, Grabosch C, Beiroth F, Lindhorst TK, Röhl C. Inhibition of bacterial adhesion to live human cells: activity and cytotoxicity of synthetic mannosides. *FEBS Lett* 2012;586(10):1459-65. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.03.059>.
 23. Blumenstock E, Jann K. Adhesion of piliated *Escherichia coli* strains to phagocytes: differences between bacteria with mannose-sensitive pili and those with mannose-resistant pili. *Infect Immun* 1982;35(1):264-26932.
 24. Hatton NE, Baumann CG, Fascione MA. Developments in Mannose-Based Treatments for Uropathogenic *Escherichia coli*-Induced Urinary Tract Infections. *Chembiochem* 2021;22(4):613-29. <https://doi.org/10.1002/cbic.202000406>.
 25. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. D-манноза в профилактике и лечении инфекций нижних мочевыводящих путей: патогенетические основы и клинические результаты. *Урология* 2020;(4):131–8. [Kuzmin I.V., Slesarevskaya M.N., Al-Shukri S.H. D-mannose for prevention and treatment of lower urinary tract infection: pathogenetic basics and clinical results. *Urologiya = Urologiia* 2020;(4):131–8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.18565/urolog.2020.4.131-138>.
 26. de Llano DG, Esteban-Fernández A, Sánchez-Patán F, Martínlvarez PJ, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Anti-Adhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic *Escherichia coli* in Bladder Epithelial Cell Cultures. *Int J Mol Sci* 2015;16(6):12119-30. <https://doi.org/10.3390/ijms160612119>.

Сведения об авторах:

Слесаревская М.Н. – к.м.н., старший научный сотрудник НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; RINIC Author ID 437914, <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>

Кузьмин И.В. – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; RINIC Author ID 359536, <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>

Краева Л.А. – д.м.н., заведующая лабораторией медицинской бактериологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, профессор кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; Санкт-Петербург, Россия; RINIC Author ID 541620, <https://orcid.org/0000-0002-9115-3250>

Смирнова Е.В. – заведующая бактериологической лабораторией Восточного филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге» Роспотребнадзора

Вклад авторов:

Слесаревская М.Н. – литературный обзор, написание текста статьи, анализ полученных данных, 30%
 Кузьмин И.В. – дизайн исследования, определение научного интереса, анализ полученных данных, 30%
 Краева Л.А. – микробиологическая часть исследования, статистические результаты, 20%
 Смирнова Е.В. – микробиологическая часть исследования, статистические результаты, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке АО «Петровакс»

Статья поступила: 30.11.23

Результаты рецензирования: 15.01.24

Исправления получены: 19.01.24

Принята к публикации: 15.02.24

Information about authors:

Slesarevskaya M.N. – PhD, senior research fellow of Research Center of Urology of Research Institute for Surgery and Emergency Medicine, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 437914, <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>

Kuzmin I.V. – Dr. Sci., professor of Urology Department of Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; RSCI Author ID 359536, <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>

Kraeva L.A. — Dr. Sci., head of the Laboratory of Medical Bacteriology, St. Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, professor of the Department of Microbiology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; St. Petersburg, Russia; RSCI Author ID 541620, <https://orcid.org/0000-0002-9115-3250>

Smirnova E.V. — head of the bacteriological laboratory of the Eastern branch of the Center for Hygiene and Epidemiology in the City of St. Petersburg; St. Petersburg, Russia

Authors' contributions:

Slesarevskaya M.N. – literature review, writing the text of the article, analysis of the data obtained, 30%
 Kuzmin I.V. – research design, identification of scientific interest, analysis of data obtained, 30%
 Kraeva L.A. – microbiological part of the study, statistical results, 20%
 Smirnova E.V. – microbiological part of the study, statistical results, 20%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was supported by JSC Petrovax.

Received: 30.11.23

Peer review: 15.01.24

Corrections received: 19.01.24

Accepted for publication: 15.02.24

Уронекст®

ТРОЙНАЯ ЗАЩИТА МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ



- Улучшенный состав*
- Обширная доказательная база
- Разрешен взрослым и детям с 7 лет, а также беременным женщинам, кормящим мамам и лицам с сахарным диабетом

* По сравнению с прежним составом Уронекста по содержанию витамина D3

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ