

ТРИАМЦИНОЛОН В ЛЕЧЕНИИ НЕОСЛОЖНЕННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ЦИСТИТА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Шикунова Я.В., Слизовский Г.В., Гудков А.В., Иванов В.В., Геренг Е.А., Красножённов Е.П., Муштоватова Л.С.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

В работе изучалось влияние синтетического глюкокортикоида триамцинолона на слизистую оболочку мочевого пузыря при моделировании неосложненного бактериального цистита. Экспериментальное исследование проведено на 90 беспородных белых половозрелых крысах, которые были разделены на следующие группы. Первой группе животных (20 крыс) после развития воспаления в слизистой оболочке мочевого пузыря вводили триамцинолон, второй группе (20 крыс) инстилляцией глюкокортикоида сочетали с внутримышечным введением антибиотика. Третьей группе (20 крыс) внутримышечно вводили антибиотик. В четвертой группе (20 крыс) не производилось лечение острого бактериального цистита. Контрольной группе животных осуществляли инстилляцию физиологического раствора.

Морфологическое и морфометрическое исследование слизистой оболочки мочевого пузыря при моделировании бактериального цистита показало, что введение триамцинолона уменьшает выраженность воспаления, улучшает кровоснабжение стенки мочевого пузыря и стимулирует регенерацию эпителия слизистой оболочки мочевого пузыря.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый бактериальный цистит, триамцинолон, оболочки мочевого пузыря.

Введение

Важное место в урологии занимает проблема лечения инфекции мочевыводящих путей, в частности, самой распространенной формы – бактериального цистита [1]. Цистит – это инфекционно-воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря с нарушением его функциональной морфологии [2]. Ведущим компонентом в развитии бактериального цистита, по данным литературы, является обсеменение мочевого пузыря микроорганизмами, преимущественно, грамотрицательной флорой. Типичный и наиболее часто высеваемый представитель – кишечная палочка (*Escherichia coli*) [3–5]. Актуальность данного заболевания из года в год подтверждается широким распространением острой и хронической формы цистита среди взрослого и детского населения России и зарубежных стран. По данным разных авторов, около 20–25% женщин России хотя бы раз в жизни болели острым циститом, причем около 50% первых эпизодов цисти-

та рецидивируют, а переход в хроническую форму возникает в 10–25% случаев [3, 6, 7]. Среди детского населения на долю циститов приходится от 19 до 83,3% всей выявляемой урологической патологии [1, 8–10]. В США цистит является причиной 2 млн ежегодных обращений к врачу [11]. Другим важным фактором, обуславливающим актуальность изучения острого и хронического цистита, является трудность курабельности данного заболевания. Несмотря на значительный арсенал способов лечения (системная антибиотикотерапия, инстилляцией различных веществ, физиотерапия и т.д.), добиться предотвращения рецидивирования и хронизации процесса удается не всегда [1, 2, 7, 10]. В литературе периодически упоминается о внутривезикулярном применении препаратов глюкокортикоидного ряда, но до сих пор нет обоснованных доказательств эффективности их применения [2, 7].

Цель исследования – изучить влияние и терапевтическую эффективность синтетического фторированного глюкокортикоида – триамцинолона (ТАЦ, препарат «КЕНАЛОГ 40») на слизистую оболочку мочевого пузыря при моделировании его воспаления.

✉ Шикунова Яна Владимировна, тел. 8-923-426-9044; e-mail: yana-z@mail.ru

Материал и методы

Проведено экспериментальное исследование на 90 беспородных белых половозрелых крысах-самках массой 200–250 г.

В основной группе исследования (40 крыс) моделировали бактериальное воспаление путем трехкратного ежедневного введения в мочевого пузырь 0,3 мл штамма *Escherichia coli* в концентрации 10^6 КОЕ/мл. Введение осуществлялось посредством трансуретральной инстилляцией мочевого пузыря с помощью внутривенного полихлорвинилового катетера. На 3-и сут после развития воспаления половине крыс (20 животных) проводилось ежедневное введение триамциалона объемом 0,3 мл в разведении 1 : 1 с 0,9%-м раствором натрия хлорида, путем инстилляцией мочевого пузыря через наружный мочеиспускательный канал (основная группа ТАЦ), другой половине основной группы крыс (20 животных) ежедневное внутрипузырное введение триамциалона объемом 0,3 мл в разведении 1 : 1 с 0,9%-м раствором натрия хлорида дополнялось ежедневным внутримышечным введением антибиотика (АБ), обладающего сильным бактерицидным действием против *Escherichia coli* – цефтриаксона в дозировке 50 мг/кг в сутки (основная группа ТАЦ + АБ).

Группами сравнения служили животные с моделью воспаления слизистой мочевого пузыря, получавшие только внутримышечные инъекции антибиотика цефтриаксона в дозировке 50 мг/кг в сутки (20 крыс) и без лечения (20 крыс). Контролем служили животные (10 крыс), которым осуществляли инстилляцию интактного 0,9%-го NaCl.

Все манипуляции с животными проводили под наркозом, который осуществляли посредством внутримышечной инъекции препарата «Золетил 100» в дозировке 10 мг/кг. После инстилляций крысы находились в наркозе не менее 30 мин, когда осуществлялся контроль за отсутствием мочеиспусканий, что свидетельствовало о пролонгированном внутрипузырном нахождении вводимых жидкостей.

Крыс выводили из эксперимента на 3, 5, 7 и 10-е сут посредством CO₂-асфиксии в специальной камере.

Из мочевого пузыря вырезали кусочки объемом около 0,7 см³, с сохранением всех слоев исследуемого органа. Гистологические препараты фиксировали, обезвоживали и заливали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм изготавливали на ротационном микротоме Accu-Cut SRM 200 (Sakura, Япония). Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином и изучали с использованием бинокулярного светового микроскопа Carl Zeiss Axioskop 40 FL. При обзорной

световой микроскопии оценивали воспалительные, дистрофические и фиброзные процессы в стенке мочевого пузыря.

Сравнительный анализ данных проводили методом описательной статистики с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни—Вилкоксона, в расчетах использовались выборочное среднее M , ошибка среднего m , стандартное квадратичное отклонение σ , достигнутый уровень значимости p . Обработка результатов проводилась с помощью компьютерных программ IBM SPSS Statistics 21 и Microsoft Office Excel 2007.

Результаты

В гистологических препаратах мочевого пузыря у крыс на 3-и сут после введения триамциалона определялась морфологическая картина, соответствующая воспалению. На поверхности эпителия обнаруживались скопления микроорганизмов в форме вытянутых палочек, которые нередко формируют агрегаты, окрашивающиеся в ярко синий цвет (*Escherichia coli*). В некоторых участках эпителиального пласта прикрепление колоний микроорганизмов к его поверхности сопровождалось альтерацией и десквамацией последнего. В слизистой оболочке выявлялся умеренный межэпителиальный и внутриэпителиальный отек, определялись признаки экссудации. Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла сопровождалось выраженным расширением венул, увеличением размера и набуханием эндотелиоцитов в них. В некоторых сосудах подслизистой оболочки определялись признаки плазмостаза, а также краевое стояние лейкоцитов. В подслизистой оболочке мочевого пузыря выявлен экссудат и единичные полиморфноядерные лейкоциты, локализованные как субэпителиально, так и периваскулярно. Коллагеновые волокна собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы мочевого пузыря набухшие, разволокнены. Между ними определялись макрофаги, лимфоциты и фибробласты. Мышечная оболочка мочевого пузыря с умеренными признаками отека.

При морфометрическом исследовании слизистой оболочки мочевого пузыря у крыс на 3-и сут после введения триамциалона, по сравнению с контрольной группой и группой сравнения, не обнаружено статистически значимых различий по объемной плотности эпителия, соединительной и мышечных тканей в собственной пластинке слизистой, подслизистой и мышечной оболочке мочевого пузыря (табл. 1).

На 5-е сут в стенке мочевого пузыря у животных на фоне трансуретрального введения триамциалона

гистологическая картина не отличалась от таковой в контрольной группе и группе сравнения.

В гистологических препаратах основной группы животных, по сравнению с контрольной на 7-е сут, в отличие от 3-х и 5-х сут исследования, в слизистой оболочке кишечная палочка уже не визуализировалась. Межэпителиальный и субэпителиальный отек практически отсутствовал. В собственной пластинке слизистой и подслизистой основе практически исчезли признаки реологических расстройств, полиморфноклеточный инфильтрат сохранял диффузный характер, но плотность его уменьшалась. Мышечная оболочка без признаков отека.

При морфометрическом исследовании слизистой оболочки мочевого пузыря на 7-е сут введения триамцинолона, по сравнению с контрольной группой и на фоне введения антибиотика, обнаружено статистиче-

ски значимое ($p < 0,05$) уменьшение плотности клеточного инфильтрата, отека и удельного объема коллагеновых волокон (табл. 2). В то же время при анализе объемной плотности сосудов в собственной пластинке слизистой оболочки мочевого пузыря в исследуемой группе животных на 7-е сут введения триамцинолона, по сравнению с контролем и группой сравнения, обнаружено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение объемной плотности сосудов собственной пластинке слизистой оболочки мочевого пузыря при неизменном их диаметре (табл. 3).

На 10-е сут в гистологических препаратах основной группы животных, по сравнению с аналогичными сроками в двух других группах исследования, в слизистой и подслизистой оболочках мочевого пузыря происходила регенерация эпителия, а также нормализовались сосудистые и клеточные реакции.

Таблица 1

Морфометрические показатели объемной плотности сосудов ($\text{мм}^3/\text{мм}^3$) в основной группе и группе сравнения						
	Группа сравнения (без лечения), 5-е сут	Основная группа (ТАЦ), 5-е сут	Группа сравнения (без лечения), 7-е сут	Основная группа (ТАЦ), 7-е сут	Группа сравнения (АБ), 7-е сут	Основная группа (ТАЦ), 7-е сут
<i>M</i>	18,1	15,4*	18,0	30,5*	16,7	30,5*
<i>m</i>	0,7	1,0	0,7	7,9	0,7	7,9
σ	1,5	2,3	1,6	3,5	1,5	3,5

* $p < 0,05$.

Таблица 2

Морфометрические показатели объемной плотности отека ($\text{мм}^3/\text{мм}^3$) в основной группе и группах сравнения														
	Группа сравнения (без лечения), 5-е сут	Основная группа (ТАЦ), 5-е сут	Группа сравнения (АБ), 5-е сут	Основная группа (ТАЦ), 5-е сут	Группа сравнения (без лечения), 7-е сут	Основная группа (ТАЦ), 7-е сут	Группа сравнения (АБ), 7-е сут	Основная группа (ТАЦ), 7-е сут	Группа сравнения (без лечения), 10-е сут	Основная группа (ТАЦ), 10-е сут	Группа сравнения (АБ), 7-е сут	Основная группа (ТАЦ), 10-е сут	Группа контроля	Основная группа (ТАЦ), 10-е сут
<i>M</i>	22,9	12,6**	17,6	12,6**	20,6	7,9***	12,6	7,9**	19,1	0,1***	8,8	0,1**	0,05	0,1
<i>m</i>	1,4	1,2	0,6	1,2	1,2	0,8	1,3	0,8	0,7	0,03	0,3	0,03	0,028	0,03
σ	3,1	2,5	1,4	2,5	2,6	1,7	2,9	1,7	1,6	0,06	0,6	0,06	0,063	0,06

Примечание. Здесь и в табл. 3–6: * – $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Таблица 3

Морфометрические показатели плотности клеточного инфильтрата в 1 мм^2 слизистой оболочки мочевого пузыря в основной группе и группах сравнения											
	Группа сравнения (без лечения), 7-е сут	Основная группа (ТАЦ), 7-е сут	Группа сравнения (без лечения), 10-е сут	Основная группа (ТАЦ), 10-е сут	Группа сравнения (без лечения), 7-е сут	Основная группа (ТАЦ + АБ), 7-е сут	Группа сравнения (без лечения), 10-е сут	Основная группа (ТАЦ + АБ), 10-е сут	Основная группа (ТАЦ), 7-е сут	Основная группа (ТАЦ + АБ), 7-е сут	Основная группа (ТАЦ + АБ), 7-е сут
<i>M</i>	93,3	32,8*	89,2	25,0**	93,3	18,3**	89,2	22,2**	32,8	18,3*	18,3*
<i>m</i>	5,6	0,6	3,2	1,4	5,6	0,6	3,2	2,4	0,6	0,6	0,6
σ	12,5	1,4	7,0	3,0	12,5	1,4	7,0	5,3	1,4	1,4	1,4

Таблица 4

Морфометрические показатели объемной плотности сосудов ($\text{мм}^3/\text{мм}^3$) в группе животных при совместном применении триамцинолона и антибиотика								
	Группа сравнения (без лечения), 7-е сут	Основная группа (ТАЦ + АБ), 7-е сут	Группа сравнения (АБ), 7-е сут	Основная группа (ТАЦ + АБ), 7-е сут	Группа сравнения (без лечения), 10-е сут	Основная группа (ТАЦ + АБ), 10-е сут	Группа сравнения (АБ), 10-е сут	Основная группа (ТАЦ + АБ), 10-е сут
<i>M</i>	18,0	47,6*	14,6	47,6*	18,1	36,6**	20,1	36,6**

<i>m</i>	0,7	8,3	0,9	8,3	0,9	3,9	1,4	3,9
<i>σ</i>	1,6	3,7	2,0	3,7	2,1	1,7	3,1	1,7

Таблица 5

Морфометрические показатели объемной плотности отека (мм³/мм³) в группе животных при совместном применении триамцинолона и антибиотика

	Группа сравнения (без лечения), 5-е сут	Основная группа (ТАЦ + АБ), 5-е сут	Группа сравнения (АБ), 5-е сут	Основная группа (ТАЦ + АБ), 5-е сут	Группа сравнения (без лечения), 7-е сут	Основная группа (ТАЦ + АБ), 7-е сут	Группа сравнения (АБ), 7-е сут	Основная группа (ТАЦ + АБ), 7-е сут	Группа сравнения (без лечения), 10-е сут	Основная группа (ТАЦ + АБ), 10-е сут	Группа сравнения (АБ), 10-е сут	Основная группа (ТАЦ + АБ), 10-е сут
<i>M</i>	22,9	10,5*	17,6	10,5*	20,6	5,3**	12,6	5,3**	19,1	0,1**	8,8	0,1**
<i>m</i>	1,4	0,7	0,6	0,7	1,2	0,4	1,3	0,4	0,7	0,03	0,3	0,03
<i>σ</i>	3,1	1,6	1,4	1,6	2,6	0,8	2,9	0,8	1,6	0,07	0,6	0,07

Таблица 6

Морфометрические показатели объемной плотности отека (мм³/мм³) в группе животных при совместном применении триамцинолона и антибиотика (продолжение)

Основная группа (ТАЦ), 5-е сут	Основная группа (ТАЦ + АБ), 5-е сут	Основная группа (ТАЦ), 7-е сут	Основная группа (ТАЦ + АБ), 7-е сут	Группа контроля	Основная группа (ТАЦ + АБ), 10-е сут
12,6	10,5*	7,9	5,3**	0,05	0,1**
1,2	0,7	0,8	0,4	0,028	0,03
2,5	1,6	1,7	0,8	0,063	0,07

В гистологических препаратах основной группы животных на 10-е сут исследования, по сравнению с контрольной группой и крысами, получавшими антибиотик, наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение плотности клеточного инфильтрата и удельного объема отека (табл. 5, 6).

Обсуждение

В гистологических препаратах животных основной группы на 5-е сут введения триамцинолона происходило уменьшение внутриклеточного и субэпителиального отека, что было обусловлено мощным антиэкссудативным эффектом исследуемого глюкокортикоида, проявляющимся в вазоконстрикторном действии, снижении проницаемости сосудистой стенки, стабилизации клеточных мембран [4, 8]. На 7-е сут внутрипузырного введения триамцинолона в стенке мочевого пузыря у лабораторных животных практически полностью нормализовались сосудистые реакции, что подтверждает ожидаемый положительный эффект триамцинолона на микроциркуляторное русло при его местном применении. Важно отметить, что у этой группы животных увеличивался удельный объем кровеносных сосудов, преимущественно, за счет капиллярного типа, локализующихся субэпителиально.

Стимуляция сосудов микроциркуляторного русла собственной пластинки слизистой оболочки мочевого пузыря, связанная с действием триамцинолона, приводит к уменьшению дистрофических процессов в переходном эпителии и улучшению его регенерации с

восстановлением защитных свойств слизистой оболочки мочевого пузыря. На 7-е сут исследования после введения антибиотика и триамцинолона у экспериментальных животных в стенке мочевого пузыря восстанавливались сосудистые и клеточные реакции, что обусловлено действием антибиотика, который препятствует повреждающему воздействию на стенку мочевого пузыря микроорганизмов, благодаря уничтожению последних и местному влиянию триамцинолона с его мощным противовоспалительным эффектом. На 10-е сут внутрипузырного введения триамцинолона в гистологических препаратах мочевого пузыря уменьшается плотность клеточного инфильтрата, субэпителиально и периваскулярно обнаруживаются единичные гистиомакрофагальные и лимфоцитарные клеточные элементы. Этот факт связан с местным иммунорегулирующим действием триамцинолона, угнетающим активность полиморфноядерных лейкоцитов, ограничивая миграцию их в область воспаления [9, 11].

Заключение

Полученные экспериментальные данные доказывают безопасность внутрипузырного введения триамцинолона и его терапевтическую эффективность при остром бактериальном цистите. Противовоспалительное действие данного лекарственного препарата выражается как в раннем купировании клеточных проявлений воспаления, так и в активации регенераторных процессов в слизистой оболочке мочевого пузыря. Данный эффект потенцируется при комбинации мест-

ного применения триамцинолона с системным использованием антибиотика широкого спектра действия.

Литература

1. Юшко Е.И. Инфекция мочевыводящих путей у детей: эпидемиология, этиопатогенез, клиника, исходы и профилактика // Урология. 2008. № 2. С. 57–63.
2. Пугачёв А.Г. Детская урология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 832 с.
3. Нотов К.Г., Сазонов Н.Д., Домахин И.А., Добряк А.Ю., Ковров И.В. Результаты хирургического лечения лейкоплакии мочевого пузыря у женщин с хроническим циститом // Бюл. СО РАМН. 2013. Т. 33, № 3. С. 37–39.
4. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Бабкин П.А. Резистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в России // Урология. 2006. № 5. С. 34–37.
5. Сенцова Т.Б., Бобкова В.П., Язык П.К. Микрофлора мочи и состояние местного иммунитета у детей с циститом // Педиатрия. 1990. №2. С. 19–23.
6. Лоран О.Б., Зайцев А.В., Годунов Б.Н. Современные аспекты диагностики и лечения хронического цистита у женщин // Урология и нефрология. 1997. № 6. С. 7–14.
7. Даниленко В.Р. Хронические циститы (литературный обзор) // Урология и нефрология. 1995. № 4. С. 49–53.
8. Сеймивский Д.А., Голод И.М., Носов А.Т. Клинико-морфологическое обоснование патогенетического лечения детей с хроническим циститом // Урология и нефрология. 1990. № 6. С. 16–19.
9. Лопаткин Н.А., Кудрявцев Ю.В., Пугачёв А.Г., Алфёров С.М., Чумаков А.М. Морфологические предпосылки развития рецидивирующего цистита у детей // Урология. 2000. № 1. С. 3–5.
10. Мелёхина Е.В., Чукунова О.Л., Филиппов А.В. К вопросу о роли вирусов в формировании хронических инфекций органов мочевой системы // Рос. мед. журнал. 2013. № 2. С. 27–30.
11. Matthew E., Gorbach SL. Practice guidelines: urinary tract infections // IDCP. 1995. Vol. 4. P. 241–254.

Поступила в редакцию 10.09.2013 г.

Утверждена к печати 09.10.2013 г.

Шикунова Яна Владимировна (✉) – аспирант кафедры детских хирургических болезней СибГМУ (г. Томск).

Слизовский Григорий Владимирович – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой детских хирургических болезней СибГМУ (г. Томск).

Гудков Александр Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой урологии СибГМУ (г. Томск).

Иванов Владимир Владимирович – канд. биол. наук, зав. лабораторией биологических моделей СибГМУ (г. Томск).

Геренг Елена Андреевна – канд. мед. наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск).

Красножёнов Евгений Павлович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии СибГМУ (г. Томск).

Муштоватова Людмила Степановна – канд. мед. наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии СибГМУ (г. Томск).

✉ **Шикунова Яна Владимировна**, тел. 8-923-426-9044; e-mail: yana-z@mail.ru

TRIAMCINOLON IN THE TREATMENT OF THE SIMPLE BACTERIAL CYSTITIS (EXPERIMENTAL STUDY)

Shikunova Ya.V., Slizovsky G.V., Gudkov A.V., Ivanov V.V., Gereng Ye.A., Krasnozhenov Ye.P.,
Mushtovatova L.S.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The problem of the bacterial cystitis treatment continues to be relevant among the urologists all over the world due to its prevalence rate and the complexity in its treatment.

The goal of research: to study experimentally the influence of synthetic glucocorticoid-triamcinolon on the inflammatory mucosa of the urinary bladder.

Material. The experimental study was conducted on the outbred white reproductive rats-females. The main group of the animals (40 rats) was exposed to simulation of the inflammatory mucosa of the urinary bladder. Triamcinolon instillations (0.3 ml) were performed on 20 rats. In the other group of rats the triamcinolon instillation was added with intramuscular injection of antibiotics. There were two comparison groups of rats with the simulated inflammatory mucosa of the urinary bladder. The first (20 rats) received only intramuscular antibiotics injections and the second (20 rats) received no treatment. The control group of animals (10 rats) received instillations of intact 0.9% NaCl.

Methods. The bladder wall ultrastructure was analyzed by the method of transmission electronic microscopy.

Results. According to the research data, decongestion of the swelling enclashing mass was observed after 5 days of triamcinolon instillations both with antibiotics and without it in comparison with the inflammatory process without any treatment and with the antibiotics injections only. After 10 days this result in the main group was the same as in the control group. Infiltrating cells density in the main group after 7 days was obviously lower than in the comparison groups. The triamcinolon injections induce neovasculogenesis and fibrogenesis, improve hemorheology in the vascular plexus of the urinary bladder mucosa. The results come up to a high level of statistical significance.

Summary. The experimental data prove the safety of intravesical triamcinolon instillation and its therapeutic effectiveness.

KEY WORDS: acute bacterial cystitis, triamcinolon, glucocorticoid.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 6, pp. 88–93

References

1. Yushko Ye.I. *Urology*, 2008, no. 2, pp. 57–63 (in Russian).
2. Pugachyov A.G. *Pediatric urology*. Moscow, GEOTAR-Media, 2009. 832 p.
3. Notov K.G., Sazonov N.D., Domakhin I.A., Dobryak A.Yu., Kovrov I.V. *Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*, 2013, vol. 33, no. 3, pp. 37–39 (in Russian).
4. Rafalsky V.V., Strachunsky L.S., Babkin P.A. *Urology*, 2006, no. 5, pp. 34–37 (in Russian).
5. Sencova T.B., Bobkova V.P., Yatsyk P.K. *Pediatrics*, 1990, no. 2, pp. 19–23 (in Russian).
6. Loran O.B., Zaitsev A.B., Godunov B.N. *Urology and Nephrology*, 1997, no. 6, pp. 7–14 (in Russian).
7. Danilenko V.R. *Urology and Nephrology*, 1995, no. 4, pp. 49–53 (in Russian).
8. Seimivsky D.A., Golod I.M., Nosov A.T. *Urology and Nephrology*, 1990, no. 6, pp. 16–19 (in Russian).
9. Lopatkin N.A., Kudryavtsev Yu.V., Pugachyov A.G., Alfyorov S.M., Chumakov A.M. *Urology*, 2000, no. 1, pp. 3–5 (in Russian).
10. Melyokhina Ye.V., Chugunova O.L., Filippov A.V. *Russian Medical Journal*, 2013, no. 2, pp. 27–30 (in Russian).
11. Matthew E., Gorbach S.L. Practice guidelines: urinary tract infections. *IDCP*, 1995, vol. 4, pp. 241–254.

Shikunova Yana V. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Slizovsky Grigory V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Gudkov Alexandr V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Ivanov Vladimir V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Gereng Yelena A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Mushtovatova Lyudmila. S., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Krasnozhenov Yevgeny P., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

✉ Shikunova Yana V., Ph. +7-923-426-9044; e-mail: yana-z@mail.ru