НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ДУ «ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»

АСОЦІАЦІЯ СЕКСОЛОГІВ ТА АНДРОЛОГІВ УКРАЇНИ

«АНТИАДГЕЗИВНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ»

РЕКОМЕНДАЦІЇ

ДЛЯ ПРАКТИКУЮЧИХ ЛІКАРІВ

КИЇВ 2021

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ДУ «ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»

АСОЦІАЦІЯ СЕКСОЛОГІВ ТА АНДРОЛОГІВ УКРАЇНИ

„Погоджено”
Президент Асоціації сексологів
та андрологів України, професор

_____ І.І. Горпинченко
„03” березня 2021 р.

„Затверджено”
Голова Вченої Ради
ДУ «Інститут урології НАМН
України», член-кореспондент
НАМН України, професор

_____ С.О. Возіанов
„03” березня 2021 р.

УДК 616.61-003.7-085.254.7-084

«АНТИАДГЕЗИВНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ»

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЧИХ ЛІКАРІВ

КИЇВ 2021

Установа - розробник:
ДУ «Інститут урології НАМН України»
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Автори:
ГУРЖЕНКО ЮРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ - професор, доктор медичних наук, головний науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України»;
СПИРИДОНЕНКО ВОЛОДИМИР ВОЛОДИМИРОВИЧ - доцент, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України».
ГУРЖЕНКО ОЛЕНА ЮРІЇВНА - кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Рецензент:
Начальник клініки урології Національного військово-медичного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» Міністерства оборони України, д.мед.н., професор **ГОЛОВКО С.В.**

Затверджено на засіданні Вченої Ради ДУ «Інститут урології НАМН України».
Протокол № _____ від "____" _____ 2021 р

Анотація

У рекомендаціях для практикуючих лікарів «Антиадгезивна терапія у хворих на запальні захворювання нижніх сечових шляхів» представлені відомості про запальні захворювання нижніх сечових шляхів та можливості їх лікування за допомогою фітозасобу з екстракту журавлини. Продемонстровано сучасні дані про стан питання фармакокінетики, фармакодинаміки, клінічних ефектів фітозасобів із журавлини, їх застосування в осіб із запальними захворюваннями нижніх сечових шляхів.
Рекомендації призначені для урологів, андрологів, сексопатологів, нефрологів, сімейних лікарів, лікарів-інтернів та студентів.

ЗМІСТ

1. Вступ 4
2. Аналітичний огляд літератури з приводу застосування
препаратів журавлини для лікування запальних захворювань
сечових шляхів (аналітичний огляд літератури) …….. 11
3. Висновки і рекомендації 12
4. Список літератури 13

ВСТУП

Інфекції сечових шляхів (ІСШ) є найбільш поширеними у світі захворюваннями нефроурінарної системи [1, 2], що виникають у осіб різного віку, частіше дітей та літніх людей, переважно жіночої статі. Вони характеризуються присутністю одного або декількох мікроорганізмів в сечі, що перевищують граничний показник значущості (від 102 до 103 колонієутворюючих одиниць/мл). Інфекції локалізуються в сечовому міхурі (цистит), інтерстиціальній тканині нирок (пієлонефрит) або простаті (гострий або хронічний простатит). Ґенез ІСШ залежить від багатьох факторів, що можуть реалізуватися протягом різних вікових періодів життя людини.

Щорічно у світі реєструється понад 150 млн. вперше виявлених випадків ІСШ [3] і за даними наукових досліджень вони можуть сягати до 40% від усіх випадків госпіталізацій до стаціонарів [4].

ІСШ є своєрідною відповіддю уротелію сечових шляхів на надходження уропатогенів у вигляді бактеріурії. Епідеміологія, віковий відсоток зустрічання та гендерні особливості мають свої закономірності відносно кожної нозології. Так, у осіб чоловічої статі неспецифічні ІСШ частіше реєструється у віці від 0-12 років, що може бути пов’язане із особливостями анатомо-фізіологічної будови нижніх сечових шляхів, наявністю аномалій або порушення гігієни зовнішніх статевих органів. Специфічні до статевих шляхів ІСШ притаманні чоловікам у вікових межах найбільш активного статевого життя (18-40 років). Зростання відсотку класичних уропатогенів у вигляді бактеріурії ми бачимо у літніх чоловіків, що є пов’язаним із наявністю обструкції у нижніх сечових шляхах (доброякісна гіперплазія передміхурової залози) [6].

Гострі цистити у чоловіків зустрічаються зрідка (близько 5-6 на 10.000) і потребують обстеження, з метою виключення більш складних прихованих станів. На відміну від чоловіків, у жінок гострий цистит зустрічається вкрай часто і вважається, що у половини жіночої популяції кожна третя у віці до 24 років хоча б раз мала епізод ІСШ.

До факторів розвитку ІСШ у молодих та доменопаузальних жінок відносять статеві контакти, використання спермицидів, зміну статевих партнерів, інфекції урогенітального тракту в анамнезі, спадковість (ІСШ у матері), тощо. У жінок у менопаузі провокаційними до виникнення клініки ІСШ факторами можуть виступати: ІСШ у анамнезі (рецидив), катетеризація сечового міхура [7], атрофічний вагініт, дефіцит естрогенів різного ґенезу, функціональні порушення при цукровому діабеті, залишкова сеча, безсимптомна бактеріурія у літніх жінок [8, 9], знаходження у спеціалізованих медичних установах ті інш. [10].

Поодинокі епізоди ІСШ є досить поширеними, особливо у дорослих жінок, де вони переважають майже в 50 разів у порівнянні з дорослими чоловіками. Крім того, часто зустрічаються рецидивні стани, які виникають

приблизно у 1/3 жінок після першого епізоду ІСШ. Рецидиви, що вимагають втручання, зазвичай визначаються як два або більше епізодів протягом 6 місяців, або 3 й більше епізодів протягом 1 року (це стосується лише молодих жінок із гострими неускладненими ІСШ).

Ускладнені захворювання сечостатевої системи часто спричинені так званими госпітальними інфекціями. Їх вважають однією з провідних причин бактеріємії і сепсису, які здатні впливати на зростання рівнів госпітальної летальності, формуючи певну соціально-економічну проблему [11].

В останні десятиріччя етіологічна структура ІСШ зазнала суттєвих змін через неконтрольоване використання антибактеріальних препаратів під час лікування або малоінвазивних утручань [12], демонструючи розширення видового спектру збудників й їхню полірезистентність до антимікробних препаратів. Певну роль у цьому відіграє соціальний фактор реклами.

Вищевказана проблема свідчить про актуальність досліджень і зумовлює необхідність розробки обґрунтованих профілактичних заходів, що потребує ретельного вивчення специфічних особливостей розвитку епідемічного процесу ІСШ [13].

За наших часів вважається за потрібне проводити профілактику рецидивів ІСШ методом використання низьких доз протимікробних препаратів один раз на добу або одноразово після статевого акту. Крім антимікробної профілактики існують інші клінічні підходи, у вигляді призначення фітопрепаратів, пробіотиків, вакцин, олігосахаридних інгібіторів бактеріальної адгезії і колонізації, тощо. На сьогодні найбільшу увагу з точки зору науково доведеної ефективності, заслуговує журавлина.

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ З ПРИВОДУ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ЖУРАВЛИНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ

Фітотерапії в медицині відводиться найважливіша профілактична і лікувальна роль, з огляду на високу прихильність пацієнтів до прийому природних компонентів, що особливо актуально за наших часів. Історія лікування захворювань сечових шляхів за допомогою трав почалася ще на початку цивілізації і не здає позицій дотепер. Одним з таких представників рослинного світу являється журавлина.

ЖУРАВЛИНА (Oxycoccus Hill) — рід сланких вічнозелених кущів родини вересових (Ericaceae Juss.), поширених в арктичному та помірному поясах Північної півкулі на сфагнових та торф’яних болотах. В Європі найпоширеніший вид — журавлина болотна або журавлина чотирьохпелюсткова — Oxycoccus palustris Pers або Oxycoccus quadripetalus Gilib. (грецьк. oxys — кислий, coccos — кулька, лат. palustris — болотяний, лат. quadri — чотирьох-, грецьк. petalon — пелюстка); російська назва —

клюква болотная або клюква четырехлепестная; народні назви — журахвина, борина, журавина.

В Україні зростає на Поліссі, в Карпатах та Прикарпатті на болотах, у болотистих соснових та мішаних лісах. Рослина є неофіцинальною. Разом із журавлиною болотною заготовляють журавлину дрібноплоду — Oxycoccus microcarpus Turcz. et Rupr., у якої всі частини рослини дрібніші, діаметр ягід 4–6 мм.

З лікувальною метою використовують плоди, які збирають у вересні або з настанням перших приморозків і до утворення снігового покрову, а поновлюють збирання після танення снігу. Збирають обережно, не ушкоджуючи ягоди. Зберігають при температурі 0°С, заморожують до 10-20°С, у діжках, залитих водою. Це єдина ягода, яка зберігається у свіжому вигляді від урожаю до урожаю без втрат вітамінів та інших цілющих речовин.

Ще у XVI сторіччі цілющі властивості журавлини використовували індіанці Північної Америки. Мореплавці багатьох країн брали ягоди в далекі морські подорожі як ліки проти цинги та інших захворювань. В роки громадянської війни Півночі та Півдня Америки, генерал Грант наказав ввести сік журавлини до армійського раціону, як напій, що зміцнює здоров'я та поліпшує самопочуття.

Основними діючими речовинами екстракту журавлини є органічні кислоти. У плодах містяться: вуглеводи - глюкоза (1,48–9,7%), фруктоза (1–9,9%), сахароза (0,27–2,8%), сорбіт (2,1–2,3%), пектинові речовини (0,22–1,48%); органічні кислоти (2–3,84%) - бензойна, лимонна, яблучна, хінна; ефірна олія (в її складі: ліналоол, *н*-пропанол, ізобутанол, *н*-бутанол, ізоамілацетат, ізоамілол, *н*-амілол, етилкапронат, гексилацетат, гексанол, етиллактат, етиленантанол, гептанол, етилкаприлат, фурфурол, октанол, етилкапринат, деканол, *β*-фенілацетат, *β*-фенілетанол); тритерпеноїди: урсолова й олеанолова кислоти; вітаміни: аскорбінова кислота, рибофлавін, каротин; гідроксикоричні кислоти: хлорогенова; катехіни: галокатехін, епікатехін, епігалокатехін, епігалокатехінгалат; дубильні речовини (0,1–4,9%); флавоноїди: кверцетин, рутин, гесперидин; антоціани: 3-галактозид пеонідину, 3-глюкозид пеонідину, 3-арабінозид пеонідину, 3-арабінозид ціанідину, 3-глюкозид ціанідину, 3-галактозид ціанідину (ідаїн), 3-глюкозид дельфінідину, 3-глюкозид мальвідину; макро- та мікроелементи: I, Cu, Mn, Mo, Fe. У насінні міститься жирна олія (16–28,12%), в її гідролізаті знайдені кислоти: пальмітинова (5%), стеаринова (1,5%), олеїнова (21%), лінолева (36%), ліноленова (36%).

Із плодів готують сік, сироп, морс, напої, які мають тонізуючу, освіжаючу, жарознижувальну, антимікробну, фунгіцидну, сечогінну дію, покращують роботу шлунку та кишечнику, підвищують секрецію шлункового та панкреатичного соку, поліпшують розумову та фізичну працездатність, втамовують спрагу, підсилюють дію антибактеріальних препаратів. Застосовують для профілактики та лікування захворювань нирок,

сечовивідних шляхів і сечового міхура, печінки, при гіпоацидних гастритах, початкових формах панкреатиту, при кашлі, ангіні, ревматизмі, гіпертонії та як вітамінний засіб; зовні — при гнійних ранах, екземі, для видалення пігментних плям. Плоди протипоказані при виразковій хворобі та гострих запальних процесах шлунково-кишкового тракту. Препарати журавлини застосовуються при захворюваннях сечових шляхів та нирок. Ягоди журавлини вважаються природним джерелом антиоксидантів.

За наших часів визнаною моделлю лікування ІСШ та її рецидивів є фітотерапія, яка представлена безліччю фармакологічних субстанцій. Одна з найбільш визнаних, журавлина, є натуральним продуктом, який здавна використовується в лікуванні хвороб сечового тракту. Сучасні наукові дослідження вказують на ефективність її лікарських форм із високим вмістом активної речовини у вигляді суми проантоцианідінів.

Фармакологічна дія останніх реалізується як уросептичний ефект, спрямований на уропатогенні бактеріальні збудники. Призначення проантоцианадінів журавлини у вигляді моно- або комбінованої терапії екстрактом має різні ефекти, але найбільш перспективним на разі вважають її комбінацію із D-манозою [14].

Збільшення дози перорального проантоцианідіну в умовах in vitro викликає зменшення адгезії бактерій у сечовому міхурі. У разі застосування збагаченого проантоцианідіном екстракту журавлини процес формування бактеріальних кластерів на зовнішній плазматичній мембрані клітин-хазяїв відбувається без подальшої інтерналізації (проникнення до клітини, за даними лазерної та електронної скануючої мікроскопії), а при використанні збідненого – адгезія уропатогенів до клітин є високою. Було встановлено, що екстракти журавлини здатні проявляти уросептичний ефект завдяки взаємодії з манозочутливими фімбріями 1 типу уропатогенного штаму Escherichia coli [15].

Проведення порівняння ефектів між впливом висушеної журавлини та висушених родзинок (42,5 г) на процеси інгибіції уропатогенної адгезії Escherichia coli в сечі людини встановило, що на разі використання журавлини спостерігається ефект зменшення адгезії бактерій Escherichia coli з P-фімбріями до клітин, що вказує на ефективність та потребує подальших досліджень і має певний фармакологічний потенціал [16].

Медичні та дієтарні продукти з екстракту журавлини в різних складах протягом багатьох десяріч активно використовуються при лікуванні та профілактиці ІСШ [17, 18]. Реалізація уросептичного ефекту журавлини (Vaccinium macrocarpon) обумовлена великим вмістом в ній активних поліфенолів (флавоноїди, фенольні кислоти) [19]. За рахунок високого вмісту фенольних сполук, журавлина вважається потужним природним антиоксидантом, здатним до формування уросептичних умов у випадках бактеріурії [20, 21] В даний час немає доказів того, що журавлина може використовуватися саме для лікування інфекції сечовивідних шляхів [22], але

її використання в якості превентивної профілактичної стратегії є визнаним фактом, із доведеною клінічною ефективністю [23, 24].

Результати Кокрановського дослідження підтверджують потенційне використання продуктів із журавлини для профілактики рецидивних ІСШ у жінок молодого і середнього віку [25], а також у юнаків [26].

Використання журавлини активно застосовується при лікуванні уролітіазу. Струвіти (інфіковані конкременти) часто є одним із ускладнень деяких штамів ІСШ (Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa і Proteus mirabilis) і формуються завдяки взаємодії між мікробним субстратом і мінеральними компонентами сечі. Екстракт журавлини містить проантоцианідіни, які відносяться до класу поліфенолів із повторюваними мономірними ланками катехину і епікатехіну. Численні наукові дослідження з цього приводу визначають наявність кореляції між корелюють між тривалим споживанням проантоціанідину журавлини і створенням умов запобігання бактеріальній адгезії до уроепітеліальних клітин.

Встановлено, що феномен чутливості кворуму (QS) є основним механізмом, який змушує бактерії координувати експресію вірулентності і розвиток власних біоплівок. Дослідження показали, що проантоцианідіни реалізують власну ефективність в порушенні міжклітинної комунікації шляхом пригнічення певних сигнальних молекул [27].

Однак у контексті неоднорідності дизайну клінічних досліджень і відсутності консенсусу щодо режиму дозування і складу для використання, медичні та дієтарні продукти з журавлини потребують подальшого вивчення [28], хоча і визнані як безумовно корисними [29].

Журавлина продемонструвала in vitro та in vivo ефективність відносно профілактики ІСШ. Її дія полягає у пригніченні адгезії уропатогенів типу I і P-фімбрійованих мікроорганізмів (наприклад, уропатогенної Escherichia coli) до уротелію, що може впливати на порушення процесів колонізації патогенів і подальшого інфікування [30]. Проантоцианідіни журавлини вважаються важливими корисними активними сполуками, що здатні до профілактики та лікування багатьох захворювань та патологічних станів [31]. Згідно сучасної методології із високим розрішенням (MC MALDI-TOF) існує можливість типувати проантоцианідіни відповіно їхніх зв’язків із кишковою паличкою за умовними типами A та B, що дає можливість встановлення взаємозв’язку між структурою та активністю їхнього сполучення із уропатогеном [32]. Високий вміст проантоцианідінів у плодах журавлини (оболонка, насіння, м'якоть) може знизити ризик виникнення симптоматичних ІСШ у жінок із їхніми рецидивами в анамнезі [33]. За результатами наукової роботи із використанням методу BL-DMAC і аутентифікацією проантоцианідіну-A за допомогою мас-спектрометрії, ретельне визначення змісту проантоцианідінів в екстракті журавлини є запорукою формування високоефективного лікарського або профілактичного засобу [34].

За сучасних досліджень існує можливість біотехнологічного впливу продуктів журавлини на зменшення експресії усіх вибраних генів, що кодують фактори вірулентності та β-лактамаз, у стійких до антибіотикотерапії штамів кишкової палички CTXM-15 [35]. Науково доведено, що проантоцианідіни здатні до перешкоджання впливу на експресію генів відповідальних за набуття заліза у C. albicans та адгезію у біоплівках сечі [36].

Побічні ефекти використання екстракту журавлини включають шлунково-кишкову непереносимість, збільшення ваги (через надмірну калорійність навантаження) і взаємодію ліків з екстрактом журавлиною (через інгібуючу дію флавоноїдів на метаболізм ліків, опосередковану цитохромом P-450).

Як уже було вказано вище, результати Кокрановського дослідження підтверджують потенційне використання продуктів із журавлини у якості препаратів щодо профілактики рецидивних ІСШ у жінок молодого і середнього віку. Однак у світлі неоднорідності дизайну клінічних досліджень і відсутність консенсусу щодо режиму дозування, практично всіма дослідниками рекомендуються додаткові добре сплановані, подвійні сліпі, плацебо-контрольовані клінічні випробування, в яких використовуються стандартизовані продукти з журавлини протягом тривалого часу. В даний час додавання журавлини до харчового раціону можна рекомендувати в якості додаткової терапії для жінок із рецидивними ІСШ [38, 39]. Існують наукові роботи, які підтверджують користь журавлини і у педіатричній практиці [40].

Проведення рандомізованого сліпого дослідження прийому екстракту журавлини жінками встановило його ефективність у разі рецидивною ІСШ при профілактичному прийомі протягом понад 6 місяців [41].

Автори огляду наукової літератури вказують на те, що зменшення симптомів ІСШ в осіб, що вживають екстракт журавлини, відбувається завдяки певним патофізіологічним механізмам: запобіганню прикріплення бактерій до уроепітеліальних клітин [42]; пригнічення виразності запальних каскадів у якості імунологічної відповіді на бактеріальну інвазію; вплив на pH сечі із антилітогенним та антисептичним ефектом [43].

Дослідження, присвячені застосуванню продуктів журавлини при ІСШ у жінок, встановило їхню ефективність як у монотерапії [44, 45], так і у сполученні із місцевим використанням естрогенів [46]. Одним із найбільш ефективних фармакологічних поєднань із журавлиною, у разі лікування рецидивних ІСШ у жінок вважається комбінація із D-манозою, що було зазначено вище [47, 48].

За результатами метааналізу з 7 рандомізованих контрольованих досліджень, проведених на здорових жінках, що мали ризик виникнення ІСШ (n = 1498), було становлено, що журавлина (Vaccinium spp.) здатна знизити цей ризик на 26% (поєднаний коефіцієнт ризику: 0,74; 95% ДИ: 0,55, 0,98; I2 = 54%) [49].

Інші автори встановили ефективність також і високо стандартизованого екстракту журавлини (36 мг проантоцианідинів протягом 60 діб) у молодих осіб із рецидивами ІСШ [50]. Згідно інших даних, оптимальною профілактичною дозою на разі є 72 мг проантоцианідинів на добу [51].

Як свідчать висновки оригінальної наукової роботи, загальна ефективність і переносимість стандартизованого екстракту журавлини, що містить проантоцианідини-А в якості харчової добавки, перевершували такі у плацебо у разі зниження бактеріальної адгезії, зниження рН сечі, запобігання рецидивів ІСШ (дизурія, бактеріурія і піурія) [52]. Отримання ефекту від прийому екстракту журавлини потребує, за даними науковців [53], прийму стандартизованого напою протягом 24 тижнів. Інші дослідники у власній науковій роботі наголошують на необхідності проведення більш рандомізованих контрольованих досліджень для з'ясування ролі, дози і оптимальної тривалості терапії проантоцианідинами-А у пацієнтів із ризиком розвитку рецидивних ІСШ [54].

У акушерській практиці сьогодення актуальним питання залишається профілактика ІСШ у вагітних та породіль.

ІСШ у вагітних складають близько 10-15% і становлять одну з проблем практичного акушерства [55], займаючи одне з провідних місць серед ускладнень [56]. Вагітних із ІСШ виділяють в групу високого ризику з внутрішньоутробного інфікування, передчасних пологів і пренатальної патології. Згідно зі статистичними даними, близько 25-35% жінок у віці від 20 - 40 років мають 1 та більше епізодів ІСШ, часто це може бути у вигляді безсимптомної бактпріурії (ББ). У вагітних ББ зустрічається в 8-10% випадків, гострий цистит від 1% до 7%, пієлонефрит - від 1% до 2,5% [56]. ББ під час вагітності набуває особливого значення, тим більше за умов невчасного діагностування й лікування.

Розвиток ІСШ у вагітних обумовлено чергою фізіологічних умов, до яких відносять наступні: гіпотонію структур ниркових порожнин і сечоводів, дилатацію сечоводів за рахунок підвищеного рівня прогестерону; гіпотонію і збільшення об'єму сечового міхура, збільшення обсягу залишкової сечі, формування міхурово-сечовідного рефлюксу; підвищення рН сечі та часто виникаюча глюкозурія; механічне здавлювання сечоводів збільшеною маткою і розширеними яєчниковими венами (переважно праворуч) у другій половині гестації; супресію імунологічної реактивності, значне підвищення концентрації глюкокортикоїдних гормонів у плазмі крові; персистенція в зовнішній третині сечівника мікроорганізмів із піхви і прямої кишки [56, 57].

Лікування ІСШ у вагітних вимагає особливого підходу [58]. Основною метою лікування є запобігання рецидивам інфекції та переходу гострих форм захворювання в рецидивні або хронічні [61, 62] .

Слід пам'ятати, що деякі лікарські засоби можуть шкідливо діяти на плід та новонародженого, у зв'язку з чим рослинні уроантисептики є перспективними засобами профілактики та лікування [78, 79]. Останні не

чинять негативного впливу на плід, проявляючи антибактеріальну дію, що дозволяє зменшити навантаження хімічними антибактеріальними засобами і підвищити ефективність антибіотикотерапії ІСШ.

Лікувально-профілактичну дію екстракту ягід журавлини вважають перспективним засобом профілактики і додатковим при лікуванні ІСШ, що добре переносяться вагітними, зрідка викликають побічні явища, можуть тривалий час застосовуватися без шкоди для матері і плода [63] та у дітей різного віку [60, 66].

Протягом останніх років поновилися дискусії щодо ефективності використання рослинних препаратів на основі ягід журавлини [64], бо останні володіють чергою ефективних фармакологічних механізмів захисту слизових сечового тракту від уропатогенів, а саме: 1) прямою протимікробною дією. Компоненти екстракту ягід журавлини проявляють бактеріостатичну дію по відношенню до різних видів мікроорганізмів: Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Enterococcus faeceum, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis. Ефект спостерігається тільки за умови споживання сухого екстракту ягід журавлини [65, 66]. Бактеріостатична дія соку журавлини є в 2-4 рази нижчою за сухий екстракт [66]; 2) ефектом інгібіції адгезії мікроорганізмів до поверхні епітелію слизових оболонок сечового тракту. Екстракт ягід журавлини містить два типи інгібіторів адгезії бактерій: інгібітори I та P-фімбрій мікробної клітини. Найбільш чутливими до інгібуючого ефекту грам-негативні є Escherichia coli, Enterococcus faeceum, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis [65, 67]. Під впливом фіксованих на фімбріях молекул проантоціанідину останні втрачають здатність до розмноження [68].

В останні роки на фармацевтичному ринку України заслуговує на увагу фітозасобу «УроПак-36» (ТОВ «БІХЕЛС»). Чинним компонентом «УроПак-36» є стандартизований екстракт ягід журавлини, одна капсула якого містить добову дозу 144 мг, що відповідає 36 мг проантоціанідину. «УроПак-36» не містить інгредієнтів, токсичних для плоду, не викликає побічних реакцій.

У відділенні внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» проведено вивчення ефективності терапії ІСШ у вагітних, що отримували антибіотик у вигляді мототерапії та комбіновану терапію із додаванням екстракту журавлини. Аналіз результатів лікування у вагітних встановив, що вірогідно кращі дані після лікування комплексної терапії із додаванням екстракту журавлини [59].

За даними одного з оригінальних досліджень, проантоціанідіни журавлини здатні зменшувати вірулентність синьогнійної палички в експериментальних умовах. Згідно наукових даних, існує декілька стратегій розвитку бактерій, що визначають фактори їхньої вірулентності: активність, здатність до розвитку біоплівки та руйнування клітин господаря. Звісно, що N-ацилгомосереїн лактон (АГЛ) – є посередником у взаємодії патогенних бактерій синьогнійної палички та жорстко регулює виразність декількох

факторів вірулентності тому, пригнічення цієї взаємодії може привести до позитивних наслідків для здоров'я. Спостереження за сигналами генів взаємодії бактерій показало, що синтази АГЛ (LASI/RhlI) та регулятори транскрипції генів АГЛ (LasR/RhlR) були загальмовані та пригнічені за допомогою проантоціанідину журавлини, що захистили дрозофіл від смертельної інфекції, викликаної синьогнійною паличкою штаму PA14 [70].

ІНСТРУКЦІЯ НА УРОПАК-36

Одним із фітозасобів, який містить екстракт Журавлини є УроПак-36

Одна його капсула містить екстракту ягід Журавлини великоплідної (Vaccinium macrocarpon) 144 мг, що відповідає 36 мг проантоціанідину А та відповідає добовим дозуванням проантоціанідину (згідно з Рекомендаціями Європейської Асоціації Урологів, 2011). Додатковими субстанціями є фруктоза - 456 мг; оболонка капсули: желатин, барвник: оксид заліза червоного, титану двоокис.

УроПак-36 застосовується при загостренні рецидивуючого хронічного бактеріального циститу, гострому бактеріальному циститі, пієлонефриті, неспецифічному бактеріальному уретриті, безсимптомній бактеріурії у вагітних, інфекціях сечовивідних шляхів після урологічних маніпуляцій і операційного втручання.

Спосіб застосування та рекомендована добова доза: вживати дорослим та дітям віком від 7 років та старше по 1 капсулі 1 раз на добу під час прийому їжі.

Термін споживання: до 1 місяця, в подальшому термін споживання та можливість повторного курсу узгоджувати з лікарем. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря.

Особливості по застосуванню: рекомендовано застосовувати повноцінний і збалансований раціон харчування, обмежувати тваринні жири, цукор, солодощі та алкоголь. Для збільшення діурезу доцільно випивати не менше 2 літрів рідини на добу, особливо особам із сечокам'яною хворобою. Дозволений до використання у вагітних

Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу. Дієтичну добавку не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування.

Протипоказання: підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого зкомпонентів.

Форма випуску: капсули з масою вмісту 600 мг №10, №30 в блістерах упакованих в картонну коробку.

Умови зберігання: зберігати в оригінальній упаковці за температури від 4°С до 25°С у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

ВИСНОВКИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

На підтвердження всього вищевикладеного, на підставі ряду наукових досліджень, що вказують на достовірно позитивний вплив лікарських продуктів з журавлини на запальний процес у сечовивідних шляхах хворих.

Функціональні властивості УроПак-36 обумовлені фізіологічною активністю біологічно-активних речовин, що входять до складу екстракту ягід журавлини великоплідної: проантоціанідину А, флавоноїдів (флавонолів, флавононів та їх глікозидів: кверцетину, кемпферолу, мірицетину, гесперидину); цукрів; органічних кислот (бензойної, урсулової, хінної); дубильних речовин; вітамінів: А, С, Е, РР, групи В; пектинів; макро- та мікроелементів: калію, магнію, фосфору, заліза.

У кожній капсулі УроПак-36 міститься 144 мг екстракту журавлини, що відповідає 36 мг проантоціанідину А, що перешкоджає розмноженню патогенних мікроорганізмів на поверхні епітелію сечовивідних шляхів. Здатність екстракту журавлини блокувати адгезію уропатогенів до уроепітелію, запобігаючи колонізації сечовидільної системи мікроорганізмами, стосується практично усіх збудників групи Enterobactericeae. Даний ефект сприяє швидкому вимиванню збудників, й, як наслідок, розвитку запалення.

Біологічно активні речовини, що входять до складу УроПак-36, сприяють посиленню дії антибіотиків та антисептиків, що застосовуються при ІСШ, запобігають розвитку рецидивів при запаленнях сечового міхура.

УроПак-36 підкислює сечу, створюючи таким чином несприятливе середовище для росту та розмноження патогенних бактерій. Підвищення рівня кислотності сечі також перешкоджає з'єднанню іонів кальцію і фосфатів, що беруть участь у формуванні нерозчинних каменів, таким чином формуючи метафілактичний ефект під час розвитку сечокам'яної хвороби.

УроПак-36 рекомендований з метою нормалізації функціонального стану сечовидільної системи при гострих та хронічних запальних захворюваннях (при загостренні рецидивуючого хронічного бактеріального циститу, гострому бактеріальному циститі, пієлонефриті, неспецифічному бактеріальному уретриті, безсимптомній бактеріурії у вагітних, інфекціях сечовивідних шляхів після урологічних маніпуляцій та операційного втручання) за рахунок протидії адгезії мікроорганізмів на поверхні епітелію сечовивідних шляхів та бактеріостатичним властивостям біологічно активних речовин екстракту ягід журавлини. Застосування екстракту журавлини під час проведення катетеризації сечового міхура в більшості випадків дозволяє уникнути інфікування (особливо мікроорганізми що містять Р-фімбрії), а антиадгезивний ефект не дозволяє утворювати біоплівки, що підвищує ефективність антибіотикотерапії.

Біологічно активні компоненти, що входять до складу УроПак-36 сприяють зменшенню ризику виникнення ІСШ у осіб із рецидивуючими

інфекціями та за наявності певних факторів ризику (стресові фактори, зміна клімату, несприятливі гігієнічні умови), постменопауза, цукровий діабет, а також у жінок, що ведуть активне статеве життя та / або використовують механічні пристрої для контрацепції.

Таким чином, стосовно застосування рослинного уроантисептика УроПак-36 в комплексному лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів можна стверджувати, що 1) у вагітних він підвищує ефективність проведеної терапії; 2) однократність застосування на добу підвищує комплаєнс лікування; 3) можна використовувати в лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів самостійно у якості монотерапії; 4) засіб є ефективним у профілактиці ІСШ у вагітних, які перенесли в період гестації вищевказані інфекції або мають фактори ризику їхнього розвитку (аномалії розвитку сечовивідних шляхів, сечо-сольові діатези, хронічні захворювання сечової системи).

ПОКАЗИ ДО ЗАСТОСУВАННЯ УРОПАК-36:

- гострі та хронічні запальні захворювання сечовидільної системи (загострення рецидивуючого хронічного бактеріального циститу, гострий бактеріальний цистит, пієлонефрит, неспецифічний бактеріальний уретрит, безсимптомна бактеріурія у вагітних, інфекції сечовивідних шляхів після урологічних маніпуляцій та операційного втручання),
- катетер-асоційовані інфекції (у якості профілактики);
- сечокам'яна хвороба (у якості метафілактики).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Серова Г.А. (2007) Инфекция мочевой системы (обзор литературы). Нефрология и диализ. Т.9, №1. С. 89-91. Ali AB, Bagnis CI. (2014) Reccurent urinary tracy infection. Rev. Prat, 64 (7) 969-971.
2. Ullerid B, Sandberg T, Collonization with E. Coli strains among female sex partners of man with febrile urinary tract infection. Clin. Microbiol, 55(6). 1945-1950.
3. Savas L, Guvel S, Onlen Y. (2006) Nosocomial urinary tract infection^ microorganisms, antibiotic sensitivities and risk factors. West Indian Med,. 155 (3). 188-193.
4. Frumkin K. Bacteriology of urinary tract infections in emergency patients aged 0-36 months. Emerg Med. 48 (4). 405-415.
5. Лопаткин Н.А., Деревянко Н.И. (1997) Неосложнённые и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии. Русск. мед. журн. №2. С. 182-183.

6. Stief CG., Weidner W. (2014) Urological infectiology. Urologe. 53 (10). 1443.
7. Thomas D, Rutman M, Cooper K. et al. (2017) Does cranberry have a role in catheter-associated urinary tract infections? Can Urol Assoc J. Nov;11(11):E421-E424.
8. Detweiler K, Mayers D, Fletcher SG (2015) Bacteruria and Urinary Tract Infections in the Elderly. Urol Clin North Am. Nov;42(4):561-8.,
9. Mody L, Juthani-Mehta M. (2014) Urinary tract infections in older women: a clinical review. JAMA. Feb 26;311(8):844-54
10. Rowe TA, Juthani-Mehta M. (2014) Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. Infect Dis Clin North Am. Mar;28(1):75-89.
11. Wenzel R.P. Prevention and control of nosocomial infections. Third edition; Williams & Wilkins. 1997
12. Letouzey V, Ulrich D, Demattei C, Alonso S et al. (2017) Cranberry capsules to prevent nosocomial urinary tract bacteriuria after pelvic surgery: a randomised controlled trial BJOG. May;124(6):912-917
13. Faustino R Pérez-López 1, Javier Haya, Peter Chedraui. (2009) Vaccinium macrocarpon: an interesting option for women with recurrent urinary tract infections and other health benefits. J Obstet Gynaecol Res. Aug;35(4):630-9
14. Howell A.B., Botto H., Combescure C. et al. (2010) Dosage effect on uropathogenic Escherichia coli anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. BMC Infect Dis. Apr 14;10:94.
15. Rafsanjany N., Senker J., Brandt S., Dobrindt U., Hensel A. (2015) In Vivo Consumption of Cranberry Exerts ex Vivo Antiadhesive Activity against FimH-Dominated Uropathogenic Escherichia coli: A Combined in Vivo, ex Vivo, and in Vitro Study of an Extract from Vaccinium macrocarpon. J Agric Food Chem. Oct 14;63(40):8804-18.
16. Greenberg J.A., Newmann S.J., Howell A.B. (2005) Consumption of sweetened dried cranberries versus unsweetened raisins for inhibition of uropathogenic Escherichia coli adhesion in human urine: a pilot study. J Altern Complement Med. Oct;11(5):875-878.
17. Vasileiou I, Katsargyris A, Theocharis S, Giaginis C. (2013) Current clinical status on the preventive effects of cranberry consumption against urinary tract infections. Nutr Res. Aug;33(8):595-607.
18. Davidson E, Zimmermann BF, Jungfer E, Chrubasik-Hausmann S. (2014) Prevention of urinary tract infections with vaccinium products Phytother Res. Mar;28(3):465-70.
19. González de Llano D, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B (2020) Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations. Molecules. Aug 1;25(15):3523.

20. Baranowska M, Bartoszek A. (2016) Antioxidant and antimicrobial properties of bioactive phytochemicals from cranberry. Postepy Hig Med Dosw (Online) Dec 31;70(0):1460-1468.
21. Montorsi F, Gandaglia G, Salonia A, Briganti A, Mirone V. (2016) Effectiveness of a Combination of Cranberries, Lactobacillus rhamnosus, and Vitamin C for the Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Results of a Pilot Study. Eur Urol. Dec;70(6):912-915.
22. Howell Amy B. (2007) Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. Mol Nutr Food Res. Jun;51(6):732-7.
23. Guay DRP. (2009) Cranberry and urinary tract infections. Drugs;69(7):775-807.
24. Blumberg JB, Camesano TA, Cassidy A et al. (2013) Cranberries and their bioactive constituents in human health. Adv NutrNov 6;4(6):618-32.
25. Rossi R, Porta S, Canovi B. (2010) Overview on cranberry and urinary tract infections in females. J Clin Gastroenterol. Sep;44 Suppl 1:S61-2.
26. Wan Kong-Sang, Liu Chih-Kuang, Lee Wen-Kai, Ko Ming-Chung, Huang Che-Sheng (2016) Cranberries for Preventing Recurrent Urinary Tract Infections in Uncircumcised Boys. Altern Ther Health Med. Nov;22(6):20-23.
27. Jagannathan V, Viswanathan P. (2018) Proanthocyanidins-Will they effectively restrain conspicuous bacterial strains devolving on urinary tract infection? J Basic Microbiol. Jul;58(7):567-578.
28. Micali S, Isgro G, Bianchi G, Miceli N, Calapai G, Navarra M. (2014) Cranberry and recurrent cystitis: more than marketing? ;54(8):1063-75.
29. Izumi T, Terauchi M. (2020) The Diverse Efficacy of Food-Derived Proanthocyanidins for Middle-Aged and Elderly Women. Nutrients. Dec 15;12(12):3833.
30. Beerepoot M, Geerlings S. (2016) Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. Pathogens. Apr 16;5(2):36.
31. de la Iglesia R, Milagro FI, Campión J, Boqué N, Martínez JA(2010) Healthy properties of proanthocyanidins. Biofactors. May-Jun 2010;36(3):159-68.
32. Feliciano R, Krueger C G, Reed JD (2015) Methods to determine effects of cranberry proanthocyanidins on extraintestinal infections: Relevance for urinary tract health. Mol Nutr Food Res. Jul;59(7):1292-306.
33. Vostalova J, Vidlar A, Simanek V. et al. (2015) Are High Proanthocyanidins Key to Cranberry Efficacy in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection? Phytother Res. Oct;29(10):1559-67.
34. Occhipinti A, Germano A, Maffei ME (2016) Prevention of Urinary Tract Infection with Oximacro, A Cranberry Extract with a High Content of A-Type Proanthocyanidins: A Pre-Clinical Double-Blind Controlled Study. Urol J. Apr 16;13(2):2640-9.
35. Samarasinghe S, Reid R, Al-Bayati M. (2019) The anti-virulence effect of cranberry active compound proanthocyanins (PACs) on expression of genes in the

third-generation cephalosporin-resistant Escherichia coli CTX-M-15 associated with urinary tract infection. Antimicrob Resist Infect Control. Nov 20;8:181.
36. Sundararajan A, Rane HS 2, Ramaraj T. et al. (2018) Cranberry-derived proanthocyanidins induce a differential transcriptomic response within Candida albicans urinary biofilms. PLoS One. Aug 8;13(8):e0201969.
37. Juthani-Mehta M, Van Ness PH, Bianco L. et al. (2016) Effect of Cranberry Capsules on Bacteriuria Plus Pyuria Among Older Women in Nursing Homes: A Randomized Clinical Trial. Randomized Controlled Trial JAMA. Nov 8;316(18):1879-1887.
38. Luís Â, Domingues F, Pereira L. (2017) Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. J Urol. Sep;198(3):614-621.
39. Sogn Nergård C, Solhaug V. (2009) Cranberries for prevention of recurrent urinary tract infections. Tidsskr Nor Laegeforen. Feb 12;129(4):303-4.
40. Afshar K, Stothers L, Scott H, MacNeily AE. (2012) Cranberry juice for the prevention of pediatric urinary tract infection: a randomized controlled trial. J Urol.Oct;188(4 Suppl):1584-7.
41. Asma B, Vicky L, Stephanie D, Yves D, Amy H, Sylvie D. (2018) Standardised high dose versus low dose cranberry Proanthocyanidin extracts for the prevention of recurrent urinary tract infection in healthy women [PACCANN]: a double blind randomised controlled trial protocol. BMC Urol. May 2;18(1):29.
42. Bruyère F. (2006) Use of cranberry in chronic urinary tract infections. Med Mal Infect. Jul;36(7):358-63.
43. Mantzorou M, Giaginis C. (2018) Cranberry Consumption Against Urinary Tract Infections: Clinical Stateof- the-Art and Future Perspectives. Curr Pharm Biotechnol. ;19(13):1049-1063.
44. Maki K C, Kaspar KL, Khoo C. et al. (2016) Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection. Am J Clin Nutr. Jun;103(6):1434-42.
45. Hutchinson J. (2005) Do cranberries help prevent urinary tract infections? Nurs Times. Nov 22-28;101(47):38-40.
46. Gill CM, Hughes MS, L La Plante K. (2020) A Review of Nonantibiotic Agents to Prevent Urinary Tract Infections in Older WomenJ Am Med Dir Ass. oc. Jan;21(1):46-54.
47. Salinas-Casado J, Méndez-Rubio S, Esteban-Fuertes M.et al. (2018) Efficacy and safety of D-mannose (2 g), 24h prolonged release, associated with Proanthocyanidin (PAC), versus isolate PAC, in the management of a series of women with recurrent urinary infections. Arch Esp Urol Mar;71(2):169-177.
48. Marcon J, Schubert S, Stief CG, Magistro G (2019) In vitro efficacy of phytotherapeutics suggested for prevention and therapy of urinary tract infections. Infection. Dec;47(6):937-944.

49. Fu Z, De Liska A, Talan D, Chung M (2017) Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nutr. Dec;147(12):2282-2288.
50. Ledda A, Belcaro G, Dugall M, Riva A, Togni S, Eggenhoffner R, Giacomelli L. (2017) Highly standardized cranberry extract supplementation (Anthocran®) as prophylaxis in young healthy subjects with recurrent urinary tract infections. Eur Rev Med Pharmacol Sci. Jan;21(2):389-393.
51. Howell AB, Botto H, Combescure C. et al. (2010) Dosage effect on uropathogenic Escherichia coli anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study BMC Infect Dis. Apr 14;10:94.
52. Singh I, Gautam LK, Kaur IR. (2016) Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic E. coli: a randomized placebo-controlled clinical research study. Int Urol Nephrol. Sep;48(9):1379-86.
53. Takahashi S., Hamasuna R, Yasuda M. et al. (2013) A randomized clinical trial to evaluate the preventive effect of cranberry juice (UR65) for patients with recurrent urinary tract infection. J Infect Chemother. Feb;19(1):112-7.
54. Barnoiu O S, Del Moral SGJ , Sanchez-Martínez N, Díaz-Molina P, Flores-Sirvent L, Baena-González V. American cranberry (proanthocyanidin 120 mg): its value for the prevention of urinary tracts infections after ureteral catheter placement (2015) Actas Urol Esp. Mar;39(2):112-7.
55. Болезни органов мочевыводящей системы у беременных /В.Ф. Нагорная //Репрод. Эндокрин.–2013.–No2(10).–С.30–42.
56. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Триада. – 2011.
57. Перепанова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов/ Т.С. Перепалова //Medical Nature. Природная медицина. – 2010.–No4.–С.11–16.
58. Іванов Д.Д. Інфекції сечових шляхів у жінок та сучасна антибактеріальна терапія /Д.Д. Іванов //Медицинские аспекты здоровья женщины. 2012.–No10(63).–С.33–42.
59. Рождественский Д.А. В.А. Бохий Клиническая фармакология проантоцианидинов клюквы: современный взгляд на терапию инфекции мочевых путей /Д.А. Рождественский, //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – No 12. – С. 22–27.
60. Cranberry and prevention of urinary tract infections in children / V. Fanos, A. Atzei, M. Zaffanello et al. // J. Chemother. – 2006. – Vol. 18, N 3. – P. 21–24.
61. Howell A.K. Bioactive compounds in cranberries and their role in preven tion of urinary tract infections // Mol. Nutr. Food Res. – 2007. – Vol. 57. – P. 732–737.
62. Jepson R.G., Craig J.C. Cranberries for preventing urinary tract infections // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – No.1. Article ID CD0013211.

63. Biosafety, antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot doubleblind placebo controlled trial /K. Valentova, D. Stejskal, P. Bednar et al. // J. Agric. Food Chem. – 2007. – Vol. 55. – P. 3217–3224.
64. Cranberry products inhibit adher ence of pfimbriated Escherichia coli to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells / K. Gupta, M.Y. Chou, A. Howell et al. // J.Urol. – 2007. – Vol. 177. – P. 2357–2360.
65. Howell A.K., Botto H., Combescure C., et al. Dosage effect on uropathogenic Escherichia coli antiadhesion activity in urine following consumtion of cranberry powder stan dardized for proantocyanidin content: a multicentric randomized double blind study // BMC Infections Diseases. – 2010. – No 10. – P. 94–100.
66. Salo J., Uhari M., Helminen M., et al. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebocon trolled trial // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 54, no. 3. – P. 340–346.
67. Inhibition of uropathogenic Escherichia coli by cranberry juice: a new antiadher ence assay / A. Turner, S.N. Chen, M.K. Joike et al. // J. Agric. Food Chem. – 2005. – Vol. 53. – P. 8940–8947.
68. Cranberry changes the physicochemi cal surface properties of E. coli and adhe sion with uroepithelial cells / Y. Liu, A.M. Gallardo Moreno, P.A. Pinzon Arango et al. // Coll. Surf. B: Biointerfaces. – 2008. – Vol. 65. – P. 35–42.
69. Jepson R.G., Mihaljevic L., Craig J. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – N 2. – CD001321.
70. Maisuria VB, Los Santos YL, Tufenkji N, Deziel E. Департамент хімічної інженерії , Університет Макгілла, 3610 вул. Університетська, Монреаль, Квебек, Канада. Національнйй науково-дослідннй інстйтут, 531 Боул. дес Праріес, Лаваль, Квебек, Канада.
71.