

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

*О.В.Рыбальченко, М.В.Эрман, О.Г.Орлова,
Т.М.Первунина, В.В.Капустина, Е.Н.Парийская*

ПОДАВЛЕНИЕ БИОПЛЕНОК УСЛОВНО ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ НА МОЧЕВЫХ КАТЕТЕРАХ

Санкт-Петербургский государственный университет

Цель. Исследование закономерностей развития бактериальных биопленок условно патогенных бактерий на мочевых катетерах, а также возможности их подавления официальным препаратом растительного происхождения Канефрон и препаратом нитрофуранового ряда Фурамаг. *Материалы и методы.* Бактериальные культуры *Escherichia coli* M17 и *Staphylococcus aureus* 193 выращивали в виде биопленок на внутренней поверхности латексных катетеров Фолея. Оценивали влияние препарата Канефрон и препарата Фурамаг на способность данных штаммов к биопленкообразованию, а также подавление уже сформированных биопленок кишечной палочки и стафилококков на мочевых катетерах. Определение степени бактерицидного воздействия препаратов при инкубировании микроорганизмов на поверхности мочевых катетеров проводили по методу Коха. Морфологические и ультраструктурные изменения в бактериальных клетках и биопленках исследовали методами трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии. *Результаты.* Обнаружено выраженное бактерицидное воздействие Канефрона и препарата Фурамаг на сформированные бактериальные биопленки. Отмечено их ингибирующее воздействие на рост и развитие биопленок указанных штаммов микроорганизмов. На электронно-микроскопическом уровне показаны деструктивные изменения в клетках и биопленках при воздействии исследуемых препаратов. *Заключение.* Выявленное бактерицидное воздействие официального препарата растительного происхождения Канефрон и препарата нитрофуранового ряда Фурамаг на условно патогенные бактерии на мочевых катетерах Фолея, по сравнению с классическими способами антисептики, позволяет не только подавлять процесс биопленкообразования бактериальных культур *E. coli* M17 и *S. aureus* 193, но и эффективно разрушать уже сформированные ими биопленки, что должно предотвращать развитие катетер-ассоциированных инфекций и приводить к ускорению процесса выздоровления пациентов с заболеваниями мочевыводящих путей.

Журн. микробиол., 2017, № 3, С. 3—11

Ключевые слова: мочевые катетеры Фолея, бактериальные биопленки, бактерицидный эффект, *Escherichia coli* M17, *Staphylococcus aureus* 193

*O.V.Rybalchenko, M.V.Erman, O.G.Orlova,
T.M.Pervunina, V.V.Kapustina, E.N.Pariyskaya*

SUPPRESSION OF BIOFILMS OF OPPORTUNISTIC BACTERIA IN URINARY CATHETERS

St. Petersburg State University, Russia

Aim. Study regularities of development of bacterial biofilms in opportunistic bacteria in urinary catheters, as well as a possibility of their suppression by an official preparation of plant origin — Kanefron and nitrofurane class preparation — Furamag. *Materials and methods.* *Escherichia coli* M17 and *Staphylococcus aureus* 193 cultures were cultivated as biofilms on an inner surface of Foley latex catheter. Effect of Kanefron and Furamag on the ability of these strain to form biofilms was evaluated, as well as suppression of already developed biofilm of *E. coli* M17 and *S. aureus* 193

on urine catheters. Determination of bactericidal effect of preparations during incubation of microorganisms on the surface of urine catheters was carried out by Koch method. Morphologic and ultrastructure changes in bacterial cells and biofilms were studied by transmission and scanning electron microscopy. *Results.* A pronounced bactericidal effect of Kanefron and Furamag on the formed bacterial biofilms was detected. Inhibiting effect on growth and development of biofilms of the strains was noted. Destructive changes in cells and biofilms during the effect of the studied preparations are shown on electron microscopy level. *Conclusion.* The detected bactericidal effect of officinal preparation of plant origin — Kanefron and nitrofurantoin class preparation — Furamag on opportunistic bacteria on Foley urine catheters allows not only to suppress biofilm formation process of *E. coli* M17 и *S. aureus* 193 compared with classic antiseptic methods, but also effectively destroy already formed biofilms that must prevent development of catheter-associated infections and result in enhancement of recuperation of patients with diseases of the urinary tract.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 3, P. 3—11

Key words: Foley urine catheters, bacterial biofilms, bactericidal effect, *Escherichia coli* M17, *Staphylococcus aureus* 193

ВВЕДЕНИЕ

Катетеризация мочевыводящих путей относится к достаточно распространенным в медицинской практике процедурам. Кратковременная катетеризация, как правило, не приводит к осложнениям, однако при увеличении длительности пребывания катетера в организме повышается риск развития инфекционного процесса, так называемой катетер-ассоциированной инфекции (КАИ). На долю КАИ мочевыводящих путей приходится до 40% всех внутрибольничных инфекций [9].

Проблема инфицирования катетеров при их длительном использовании, в первую очередь, связана с развитием биопленок собственных эндогенных микроорганизмов пациента. Кроме того, при несоблюдении правил гигиены высока вероятность контаминирования катетеров медицинским персоналом, что может привести к развитию инфекционного процесса, вызванного возбудителями внутрибольничных инфекций. Установлено, что наиболее часто КАИ вызывают *Escherichia coli* (80%) и *Proteus mirabilis* (45%) [14]. Реже встречаются *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Staphylococcus* spp. У пациентов после повторных курсов антибиотикотерапии КАИ чаще всего вызывают *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida* spp. [10].

В настоящее время препаратами выбора для лечения и профилактики инфекционных заболеваний мочевыводящей системы являются лекарственные средства из группы нитрофуранов. Терапевтический эффект нитрофуранов, например, при пиелонефрите, обусловлен тем, что через капиллярную сеть, оплетающую тубулярный аппарат, они проникают в интерстициальную ткань почки, где и оказывают воздействие на возбудителей инфекции, снижая риск развития КАИ [1].

Установлено, что основной механизм противомикробного действия нитрофуранов заключается в нарушении окислительно-восстановительных реакций в микробных клетках, приводящем к разрушению цитоплазматической мембраны бактерий [12].

Кроме того, наиболее частые возбудители внебольничных инфекций мочевых путей *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus* в 83–89% случаев демонстрируют чувствительность к Фурамагу [5].

Клинически доказано, что достоинством препаратов нитрофуранового ряда является сочетание противомикробного (препятствует, в первую очередь,

адгезии микроорганизмов), противовоспалительного и диуретического эффектов, что особенно важно при хронических процессах в мочевыводящих путях.

В последние годы наряду с антимикробными препаратами в урологической практике все шире используют препараты растительного происхождения, привлекательность которых заключается в достаточно низком риске развития осложнений и нежелательных побочных эффектов [13]. В этой связи, для лечения пациентов с острыми и хроническими инфекционными заболеваниями мочевыводящих путей рекомендовано одновременное применение препаратов нитрофуранового ряда с препаратами растительного происхождения [Семенов Б.В. и др., 2008]. Кроме прямого терапевтического действия, обнаружено, что препараты нитрофуранового ряда подавляют патологическую кристаллизацию мочи, что очень важно при терапии пациентов в период катетеризации [2].

Цель работы — исследование закономерностей развития бактериальных биопленок условно патогенных бактерий на мочевых катетерах, а также возможности их подавления официальным препаратом растительного происхождения Канефрон и препаратом нитрофуранового ряда Фурамаг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили культуры микроорганизмов *E. coli* M17 (промышленный штамм) и *S. aureus* 193 (коллекция НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи). В работе использовали официальный препарат растительного происхождения Канефрон (Канефрон® Н, Canephron® N), раствор производства «Бионорика СЕ» (Германия) и препарат нитрофуранового ряда Фурамаг (Фурамаг®, Fugamag), капсулы производства АО «Олайнфарм» (Латвия). В качестве субстрата для выращивания модельных бактериальных биопленок использовали внутреннюю поверхность 2-ходовых стандартных латексных (силиконизированных) катетеров Фолея, «Unomedical» (Малайзия).

Определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) официальных препаратов растительного происхождения и препаратов нитрофуранового ряда для исследуемых культур микроорганизмов проводили по стандартной методике в соответствии с клиническими рекомендациями по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам на основе двойных последовательных разведений концентрации вещества от максимальной к минимальной. Для этого исследуемые препараты в различных концентрациях вносили в жидкую питательную среду (бульон). Затем бактериальную суспензию определенной плотности, соответствующую стандарту мутности 0,5 по McFarland, помещали в бульон с препаратом. После инкубации в течение 24 ч при температуре 37°C проводили учет полученных результатов. Первую наименьшую концентрацию препарата из серии последовательных разведений, где визуально не определялся бактериальный рост, принимали за МИК и выражали в мг/л или мкг/мл.

На первом этапе экспериментов проводили исследование по воздействию препарата Канефрон и препарата Фурамаг на полноценные сформированные биопленки кишечной палочки и стафилококков. Для этого бактериальные биопленки выращивали на внутренней поверхности катетеров Фолея, разрезая их поперек на фрагменты длиной около 1 см, из которых затем готовили половинки с открытой внутренней полостью. Все манипуляции с катетерами проводили в стерильных условиях. Далее культуры *E. coli* M17 и *S. aureus* 193 засеивали в колбы с жидкой питательной средой (бульон с сердечно-

мозговой вытяжкой, «HiMedia», Индия), в которые предварительно помещали фрагменты катетеров. Культивирование проводили в условиях термостабилизации (температура 37°C в течение 24 часов), при этом на поверхности катетеров происходило формирование биопленок. Далее фрагменты катетеров с микробной биопленкой на внутренней поверхности переносили в растворы для инкубирования, содержащие в первом случае Канефрон, в другом варианте — препарат Фурамаг. Инкубирование биопленок проводили в различных жидких субстратах (растворах): питательный бульон, физиологический раствор и искусственная моча. Время инкубирования составляло 5 и 24 часа.

На втором этапе экспериментов проводили исследование влияния Канефрона и Фурамага на формирование и развитие микробных биопленок на внутренних поверхностях катетеров Фолея. Для этого фрагменты катетера, полученные, как описано выше, помещали в жидкую питательную среду (бульон с сердечно-мозговой вытяжкой с указанными выше препаратами), затем вносили культуры *E. coli* M17 или *S. aureus* 193 в концентрации 10⁸ КОЕ/мл в количестве 10% от объема пробы и выращивали в термостате при температуре 37°C в течение 24 часов.

Выращенные бактериальные биопленки смывали с поверхности катетеров физиологическим раствором в объеме 1 мл и титровали в физиологическом растворе по методу Коха с параллельными посевами на плотную питательную среду (колумбийский агар) для определения КОЕ через 24 ч культивирования при температуре 37°C.

Электронно-микроскопические исследования ультраструктурных изменений в клетках и в бактериальных биопленках *E. coli* M17 и *S. aureus* 193 после воздействия Канефрона и Фурамага проводили с использованием трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) методом ультратонких срезов. Материал для электронной микроскопии брали с поверхности катетеров. Особенности подготовки образцов описаны нами ранее [3]. Препараты просматривали в трансмиссионном электронном микроскопе JEM-100C («JEOL», Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ.

Электронно-микроскопический анализ динамики развития микробных популяций *E. coli* M17 и *S. aureus* 193 на поверхности катетеров при воздействии Канефрона и Фурамага проводили, используя сканирующую электронную микроскопию (СЭМ). Для получения препаратов материал фиксировали в парах 25% раствора глутаральдегида в течение 12 часов при температуре 4°C, после чего на поверхность материала напыляли золото в вакуумной установке JFC-1100 («JEOL», Япония). Готовые препараты просматривали в сканирующем электронном микроскопе JSM-35C («JEOL», Япония) при ускоряющем напряжении 15 кВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вначале определяли МИК Канефрона и Фурамага при воздействии на суспензионные культуры. При исследовании МИК раствора Канефрона показано, что для суспензионной культуры *E. coli* M17 она составляла 0,2 мл на 1 мл среды, при этом МИК для суспензионных клеток *S. aureus* 193 увеличилась в два раза — 0,4 мл на 1 мл среды. При определении МИК сухого препарата Фурамага в отношении суспензионной культуры кишечной палочки и стафилококков установлено, что для обеих культур она оказалась одинаковой — 1 мкг/мл.

Затем мы определяли МИК Канефрона и Фурамага при воздействии на клетки в биопленках *E. coli* M17 и *S. aureus* 193. В связи с тем, что устойчивость

бактерий к АМП в составе биопленок в 10 — 100 раз выше, по сравнению с планктонными формами клеток, находящимися в суспензии, для Фурамага выбрана концентрация, в 10 раз превышающая МИК. Результаты инкубирования биопленок *E. coli* M17 и *S. aureus* 193 с Канефроном в концентрации, в 10 раз превышающей МИК, показали отсутствие подавления роста клеток в составе биопленки. В связи с этим, применяли раствор Канефрона в исходной концентрации без добавления питательной среды.

В дальнейшем мы изучали воздействие Канефрона и Фурамага на модельные сформированные биопленки *E. coli* M17 и *S. aureus* 193 на поверхности мочевых катетеров. При инкубировании сформированных на поверхности катетеров биопленок *S. aureus* 193 в растворе Канефрона исходной концентрации через 5 часов наблюдали снижение числа КОЕ на 6 порядков, через 24 часа инкубирования число КОЕ уменьшалось еще на 1 порядок. К 5 часу инкубирования биопленок *S. aureus* 193 с Фурамагом в концентрации 10 мкг/мл число КОЕ снижалось на 7,4 порядка, при этом через 24 часа наблюдали полное подавление жизнеспособности клеток *S. aureus* 193.

Инкубирование биопленок *E. coli* M17 на внутренней поверхности катетеров с добавлением неразбавленного раствора Канефрона через 5 часов приводило к снижению числа жизнеспособных клеток на 7 порядков, при этом через 24 часа жизнеспособные клетки не обнаруживались.

При воздействии Фурамага в концентрации 10 мкг/мл на биопленки *E. coli* M17, сформированные на внутренней поверхности катетеров, происходило полное подавление жизнеспособности кишечных палочек уже через 5 часов инкубирования.

Описанную выше гибель

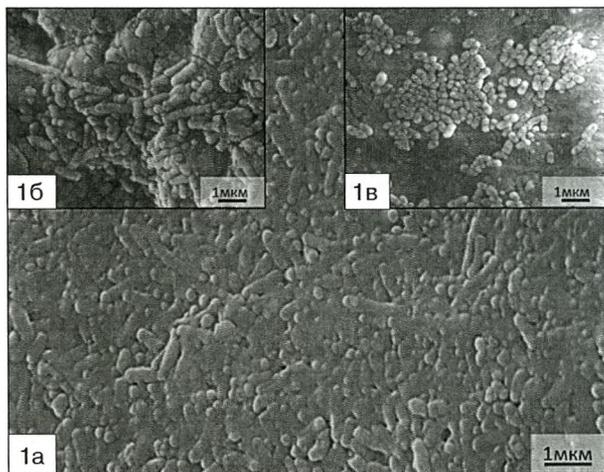


Рис. 1. СЭМ. Внутренняя поверхность мочевого катетера Фолея с 24-часовой культурой *E. coli* M17 в бульоне с сердечно-мозговой вытяжкой.

а — контроль, бактериальная биопленка; б — клетки и микроколонии после воздействия Канефрона, бактериальная биопленка не сформирована; в — клетки и микроколонии после воздействия Фурамага, бактериальная биопленка не сформирована.

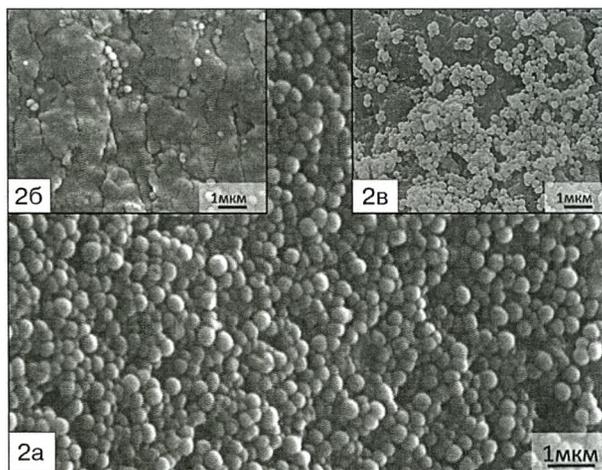


Рис. 2. СЭМ. Внутренняя поверхность мочевого катетера Фолея с 24-часовой культурой *S. aureus* 193 в бульоне с сердечно-мозговой вытяжкой.

а — бактериальная биопленка, контроль; б — единичные клетки после воздействия Канефрона, бактериальная биопленка не сформирована; в — клетки и микроколонии после воздействия Фурамага, бактериальная биопленка не сформирована.

клеток в составе биопленок *S. aureus* 193 и *E. coli* M17 при воздействии Канефрона и Фурамага прослеживали во всех применяемых для растворения этих препаратов жидкостях: питательный бульон, физиологический раствор и искусственная моча.

В растворе Канефрона, концентрация которого в 10 раз превышала МИК, на внутренней поверхности мочевых катетеров наблюдали формирование полноценных биопленок клетками *E. coli* M17 и *S. aureus* 193.

Выращивание биопленок *S. aureus* 193 и *E. coli* M17 в течение 24 часов в неразбавленном растворе Канефрона, в конечном итоге, приводило к формированию биопленок, однако число КОЕ на 6 порядков для *S. aureus* 193 и на 7 порядков для *E. coli* M17 было ниже, чем в контроле.

В растворе Фурамага при концентрации 10 мкг/мл развития обеих культур условно патогенных бактерий в виде биопленок в течение 24 час не наблюдалось. Полученные данные указывают на способность Канефрона и Фурамага подавлять формирование биопленок условно патогенных микроорганизмов на стенках мочевых катетеров.

Сканирующая электронная микроскопия подтвердила данные, полученные в результате проведения микробиологического анализа, об отсутствии бактериальных биопленок после обработки Канефроном и Фурамагом на внутренней поверхности мочевых катетеров в процессе выращивания обеих культур условно патогенных бактерий в течение 24 часов (рис. 1, 2).

На ультратонких срезах клеток *E. coli* M17 и *S. aureus* 193, взятых с внутренней поверхности мочевых катетеров Фолея после выращивания в бульоне с сердечно-мозговой вытяжкой и обработки Канефроном и Фурамагом,



Рис. 3. ТЭМ. Ультратонкий срез 24-часовой бактериальной культуры *E. coli* M17 с внутренней поверхности мочевого катетера Фолея в бульоне с сердечно-мозговой вытяжкой.

а — фрагмент бактериальной биопленки, интактные клетки, контроль; б — разрушение клеток при воздействии Канефрона; в — разрушение клеток при воздействии Фурамага.



Рис. 4. ТЭМ. Ультратонкий срез 24-часовой бактериальной культуры *S. aureus* 193 с внутренней поверхности мочевого катетера Фолея в бульоне с сердечно-мозговой вытяжкой.

а — фрагмент бактериальной биопленки, интактные клетки, контроль; б — разрушительное воздействие на клетки Канефрона; в — разрушительное воздействие на клетки Фурамага.

выявлено большое количество деструктурированных клеток, фрагментов бактериальных клеточных стенок и клеточного детрита, что является свидетельством активного процесса лизиса клеток обеих исследуемых культур (рис. 3, 4).

Таким образом, электронно-микроскопический анализ структуры бактериальных биопленок и ультраструктурных изменений в клетках *E. coli* M17 и *S. aureus* 193 после воздействия официального препарата растительного происхождения Канефрона и препарата нитрофуранового ряда Фурамага показал активный процесс деструктивных изменений, характерных для бактерицидного воздействия препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Электронно-микроскопический анализ ультратонких срезов клеток и биопленок *E. coli* M17 и *S. aureus* 193 при воздействии Канефрона и Фурамага продемонстрировал различные варианты изменений морфологических свойств исследуемых культур при действии указанных лекарственных препаратов. Характер разрушения клеток в биопленках при воздействии Канефрона и Фурамага существенно отличался от аутолитических изменений в клетках в ходе естественного отмирания, наблюдаемого в конце стационарной фазы роста культур. Ультраструктурные изменения, выявленные в клетках биопленок *E. coli* M17 и *S. aureus* 193 при воздействии Канефрона и Фурамага, свидетельствуют об определенной специфичности влияния каждого препарата на условно патогенные бактерии. При подавлении биопленок *E. coli* M17 Канефроном и Фурамагом в клетках наблюдали более глубокие деструктивные изменения, чем при воздействии на клетки *S. aureus* 193. Действие Канефрона на клетки *E. coli* M17 выражалось в усилении разреженности и гетерогенности цитоплазмы, сопровождающейся образованием глобулярных структур или пустот. Локальная деструкция цитоплазматической мембраны, в конечном итоге, приводила к разрывам клеточной стенки и лизису клеток. При действии на клетки *E. coli* M17 Фурамага также происходило изменение структуры цитоплазмы с образованием пустот и уплотнений, однако при этом отслаивание ЦПМ от наружной мембраны приводило не к разрыву клеточных стенок, а к изменению формы клеток кишечной палочки.

При исследовании на электронно-микроскопическом уровне влияния Канефрона на клетки *S. aureus* 193 наблюдали разрывы в пептидогликановых слоях клеточных стенок и их отслоение от ЦПМ, при этом отмечали хаотичные скопления остатков клеток в виде фрагментов клеточных стенок и мембран, что также свидетельствовало о гибели клеток в микробных сообществах. Фурамаг при воздействии на клетки *S. aureus* 193 вызывал разрушение ЦПМ и клеточных стенок, разрыхление цитоплазмы, и в конечном итоге, лизис клеток.

Таким образом, анализ ультратонкого строения клеток условно патогенных бактерий при воздействии Канефрона и Фурамага дает основание предполагать, что гибель клеток происходит в результате деструкции клеток вследствие прямого или опосредованного воздействия на цитоплазматическую мембрану и их клеточную стенку данных лекарственных препаратов.

В настоящее время хорошо известно, что большая часть инфекционной патологии человека связана с формированием бактериальных биопленок на различных поверхностях организма. Развитие микробных сообществ может происходить в присутствии влаги повсеместно, поэтому как биогенные, так и абиогенные субстраты могут быть колонизированы микроорганизмами, а

следовательно, на них формируются биопленки [4, 8]. Исследованию развития биопленок на мочевых катетерах посвящено множество работ [7].

Накопленный в настоящее время обширный экспериментально-клинический материал по оценке эффективности антимикробного воздействия на мочевые катетеры свидетельствует, что условия лабораторной диагностики достаточно далеки от реальных, при которых бактерии в организме пациентов с КАИ существуют в виде биопленок.

Методами электронной микроскопии доказано наличие микробных биопленок не только в области просвета катетера, но и на внешней его стороне. Показано, что биопленки на катетерах, установленных на срок менее 10 дней, формируются в основном на их внешней поверхности, а у катетеров, установленных на более длительное время — в просвете [16].

Опубликованы многочисленные данные о различных способах предотвращения развития микроорганизмов на поверхности катетеров. С целью предупреждения осложнений КАИ созданы материалы для изготовления катетеров с пониженной адгезивностью [11]. Кроме того, разработаны специфические материалы для катетеров с различного рода пропитками, включающие серебро и антимикробные препараты и т.д. [6].

К сожалению, на практике указанные разработки продемонстрировали недостаточно высокую эффективность, и на сегодняшний день основные меры профилактики, направленные на уничтожение микроорганизмов в мочевых путях и на поверхности мочевых катетеров, включают периодические промывания катетеров раствором борной кислоты (2%), калия перманганата (1:5000), оксицианистой ртути (1:10 000) и фурацилина (1:5000). Но в Европейско-азиатских рекомендациях по ведению пациентов с инфекциями, связанными с уретральными катетерами, и по профилактике КАИ, подчеркивается: «Польза от антисептических средств не была установлена, в связи с чем также не рекомендуется их использование» [15]. К сожалению, можно с уверенностью констатировать, что до настоящего времени не найдены универсальные меры, позволяющие полностью предотвратить развитие инфекционных агентов на поверхности мочевых катетеров.

Исследования, представленные в данной работе, показали, что Канефрон и Фурамаг — это препараты, которые способны не только препятствовать развитию биопленок патогенных микроорганизмов на поверхности мочевых катетеров, но и подавлять уже сформированные биопленки, что существенно снижает риск возникновения восходящей инфекции при длительной катетеризации мочевого пузыря. Важным фактом является показанное одновременно микробиологическими и электронно-микроскопическими методами подавление развития биопленок *S. aureus* 193 — культуры с выявленным геном биопленкообразования (*ica+*), что делает этот штамм более агрессивным в отношении организма-хозяина.

Обработка мочевых катетеров Канефроном и Фурамагом (в виде раствора исходной концентрации и 10 мкг/мл соответственно) способствовала разрушению сформированных бактериальных биопленок, что приводило к снижению обсемененности микроорганизмами, а также уменьшению процесса микробной контаминации всего организма. Воздействие Канефроном и Фурамагом можно проводить в качестве мероприятия, дополняющего классическую антисептическую обработку, а также в тех случаях, где она нежелательна. По сравнению с классическими схемами обработки мочевых катетеров применение указанных препаратов эффективно подавляет сформировавшиеся бактериальные биопленки, ускоряя процесс выздоровления пациентов.

Данный метод обработки мочевых катетеров в комплексном лечении пациентов с осложненными формами КАИ является эффективным дополнением к имеющимся способам предотвращения осложнений различных форм уропатологий. Показано, что выработка бактериями в составе биопленок сигнальных молекул QS-системы, обладающих иммуномодулирующими свойствами, способна обеспечить возбудителю преимущество при развитии хронического воспалительного процесса, особенно в организме иммунокомпрометированных пациентов. По-видимому, данный метод обработки мочевых катетеров способствует подавлению развития бактериальных биопленок путем воздействия, в первую очередь, на отдельные микробные клетки. Данные препараты могут быть использованы в качестве успешно дополняющих классическую схему антисептики у пациентов с осложненными формами КАИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вдовиченко В.П., Бронская Г.М., Коршак Т.А., Казакевич Д.В., Соколов Н.К., Шеврук А.Н., Акуленец Е.В. Нитрофураны в фармакотерапии инфекций мочевыводящих путей. Медицинские новости. 2012, 3: 38-41.
2. Гресь А.А., Вошула В.И., Рыбина И.Л. и др. Мочекаменная болезнь: опыт применения и эффективность Канефрона Н. Медицинские новости. 2004, 8: 89-93.
3. Рыбальченко О.В. Электронно-микроскопическое исследование межклеточных взаимодействий микроорганизмов при антагонистическом характере взаимоотношений. Микробиология. 2006, 75 (4): 550-555.
4. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М. Биопленкообразование как форма существования индигенных и транзиторных представителей микробиоты кишечника. Вестник СПбГУ. 2013, 11(1): 179-186.
5. Яковлев С.В. и др. Клиническая и бактериологическая эффективность препарата «Фурамаг» у пациентов с острым циститом. Инфекции и антимикробная терапия. 2005, 7 (4): 1-6.
6. Crabtree J.H., Burchette R.J., Siddiqi R.A. et al. Efficacy of silver-ion implanted catheters in reducing peritoneal dialysis-related infections. Perit. Dial. Int. 2003, 23: 368-374.
7. Costerton J. W., Stewart P. S., Greenberg E. P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science. 1999, 284: 1318-1322.
8. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin. Microbiol. Rev. 2002, 15: 167-193.
9. Dudeck M.A., Weiner L.M., Allen-Bridson K. et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, device-associated module. Am. J. Infect. Control. 2013, 41: 1148-1166.
10. Fisher L.E., Hook A.L., Ashraf W. et al. Biomaterial modification of urinary catheters with antimicrobials to give long-term broad spectrum antibiofilm activity. J. Controlled Release. 2015, 202: 57-64.
11. Holme P.F., Currie E.P., Thies J.C. et al. Surfactant-modified nanoparticles as a new, versatile, and mechanically robust nonadhesive coating: suppression of protein adsorption and bacterial adhesion. J. Biomed. Mater. Res. 2009, 91A: 824-833.
12. Katzung B.G. Basic & Clinical Pharmacology. McGraw-Hill. 2009, 9: 820-826.
13. Kurt G. N. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. Res. Rep. Urol. 2013, 5: 39-46.
14. Stickler D.J., Morgan S.D. Observations on the development of the crystalline bacterial biofilms that encrust and block Foley catheters. J. Hosp. Infect. 2008, 69: 350-360.
15. Tenke P., Kovacs B. et al. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. Int. J. Antimicrob. Agents. 2008 Feb, 31 (1): S68-78.
16. Toole G.A. To build a biofilm. J. Bacteriol. 2003, 185: 2687-2689.

Поступила 15.01.17

Контактная информация: Рыбальченко Оксана Викторовна, д.б.н., проф., 199034, С.-Петербург, Университетская наб., 7/9, р.т. (812)326-03-26