

УДК 636.034:616.61-089

Біотехнологічна характеристика катетеризованих сечовивідних шляхів як проточної системи

В.П. Жалко-Титаренко¹, Е.О. Синетар¹, С.І. Савощенко²

¹ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», Київ, Україна
²Київська міська клінічна лікарня № 6, Київ, Україна

Виникнення катетер-асоційованих інфекцій сечовивідних шляхів відбувається згідно із закономірностями, притаманними проточним системам. На моделі *Candida albicans* (С.Р. Robin) Berkhout, 1923 доведено, що в сечі бактерії розмножуються швидше, ніж на середовищі Сабуро. Один із факторів виникнення катетер-асоційованих інфекцій сечовивідних шляхів – наявність сталого залишку сечі навколо голівки катетера в сечовому міхурі, де мікроорганізми отримують достатні умови для розмноження та не можуть бути еліміновані протоком сечі. У випадку потрапляння та розмноження збудника у сечовий міхур, останній стає резервуаром інфекції на зразок «маточної культури», із поступовим оброшенням катетера дріжджоподібними грибами *C. albicans*. Отримані дані свідчать, що механізм зміцнення катетер-асоційованих інфекцій сечовивідних шляхів – утворення біоплівки мікроорганізмами навколо голівки катетера та на його поверхнях. Пропонується подальше удосконалення конструкції катетерів та сечоприймача у такий спосіб, щоб випорожнення сечового міхура було повним, а уретральний рефлюкс був унеможливлений.

Ключові слова: *Candida albicans*; катетер-асоційовані інфекції; силіконовий катетер; адгезія; біоплівка

Biotechnological characteristic of catheterized urinary tract as flow system

V.P. Zhalko-Tytarenko¹, E.A. Synetar¹, S.I. Savoschenko²

¹State Institution “L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine”, Kyiv, Ukraine
²Kyiv City Clinical Hospital N 6, Kyiv, Ukraine

It is well known that the ureter of mammals and man works as a flow system that normally remains uninfected. In biotechnology flow systems are used to produce microbial mass on orders greater than when grown in laboratory and industrial periodic cultures. Therefore, these systems are used in the microbiological industry. But there in a flow systems one can observe a growth in microbial populations, the patterns of which can be fruitful in studying the process of catheter-associated urinary tract infections. The main factors are the speed of propagation and speed of flow, and their variation in conditions of the catheterized urinary tract, which determines the magnification factor of microbial infection. In this lies the general biological need to study them from a biotechnology perspective. Hence the question arises – why are there changes in the flow system of the urinary tract during catheterization, which contribute to the reproduction of opportunistic microorganisms, as a factor of infection? In the study of the biological properties of agents of catheter-associated infections this issue has not attracted sufficient attention from researchers. In view of the above, the purpose of our study was to establish patterns of population growth of agents of urinary tract infections on the model of the yeast fungus species *Candida albicans* (C.P. Robin) Berkhout, 1923 in the catheterized human urinary tract, treated as a flow system. The results of the research show that the emergence of catheter-associated urinary tract infections is a regularity inherent throughout the flow system. It was proved that with the model *C. albicans*, bacteria in urine multiply faster than in the medium Saburo. The study established that one of the factors leading to catheter-associated urinary tract infections is the persistent presence of urine deposits around the head of the catheter in the bladder, which provides bacteria with sufficient conditions for reproduction and where bacteria cannot be eliminated by urine flow. When the pathogen enters and reproduces in the bladder, the latter is a

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», вул. Амосова, 5, Київ, 03680, Україна
State Institution “L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine”, N. Amosov Str., 5, Kyiv, 03680, Ukraine
Tel.: +38-096-197-37-47. E-mail: editsinetar@rambler.ru

Київська міська клінічна лікарня № 6, пр. К. Комарова, 3, Київ, 03680, Україна
Kyiv City Clinical Hospital N 6, Komarov Ave., 3, Kyiv, 03680, Ukraine

reservoir of infection like a "royal culture", with a gradual overgrowth in the catheter of yeast fungi of the species *C. albicans*. These data suggest that the mechanism of strengthening catheter-associated urinary tract infections are the formation of biofilms by microorganisms around the catheter head and on its surfaces. It is recommended to further improve the design of urinal catheters in such a way that ensures the complete emptying of the bladder and avoidance of urethral reflux.

Keywords: *Candida albicans*; catheter-associated infections; silicone catheter; adhesion; biofilms

Вступ

За даними світової літератури (Kondratjuk, 2009; Sernjak et al., 2005; Jayasukhbhai et al., 2015), катетер-асоційовані інфекції сечовивідних шляхів (КАІСВШ) належать до найпоширеніших нозокоміальних інфекцій. Щоденний ризик розвитку катетер-асоційованої інфекції складає 3–6%. Дослідники різних країн світу (Thomas et al., 2010; Lo et al., 2014) провели глобальні дослідження частоти та ролі сечових катетерів у розвитку нозокоміальних катетер-асоційованих інфекцій сечовивідних шляхів, а також розробки методів їх профілактики та ефективного лікування. Однак використання різних заходів профілактики та лікування КАІСВШ не сприяє запобіганню інфекцій сечовивідних шляхів. Оскільки патогенез КАІСВШ відбувається двома шляхами: екстралюмінарний (під час уведення катетера, або за рахунок власної мікрофлори шкіри хворого) та інтралюмінарний (використання негерметичної дренажної системи, Sernjak et al. (2005)). Екстралюмінарний шлях контамінації катетерів має більше значення у жінок у зв'язку з такими анатомічними особливостями, як коротка уретра та близькість анального отвору. У чоловіків основний шлях проникнення бактерій – просвіт катетера. Бактерії проникають у сечоприймач, мігрують у дренажну трубку, катетер і сечовий міхур. У 20% пацієнтів сечові шляхи колонізуються відразу після катетеризації сечового міхура. Бактеріурія спостерігається у жінок значно частіше (70–80%), ніж у чоловіків (20–30%) (Thomas et al., 2010). Доведено (Al-Hazmi, 2015; Mladenovic et al., 2015) значущий зв'язок між швидкістю розвитку інфекцій сечовивідних шляхів та тривалістю катетеризації.

Етіологічними чинниками у розвитку КАІСВШ є *Escherichia coli*, *Enterococcus sp.*, *Candida sp.*, *Klebsiella sp.* і *Pseudomonas aeruginosa*. Останніми роками дріжджоподібні гриби роду *Candida* досить часто беруть участь у різних мікробних асоціаціях, є «маркерами» запальних захворювань сечостатевого тракту (Douglas, 2003; Coogan et al., 2006; Zacheslavskij, 2006; Ketten et al., 2014).

Ми не торкатимемося медичних аспектів проблеми, а залишимо за собою лише мікробіологічний аспект питання, оскільки він відіграє роль етіологічного фактора. Як свідчить наведений огляд літератури, мікробіологічні підходи переважно скеровані на дослідження біологічних властивостей і видового складу мікроорганізмів при КАІСВШ. Залишається невизначеним головне: що змінюється у такій досконалій системі як сечовідільна, завдяки чому в ній набуває розвитку КАІСВШ?

Нашу увагу привернуло те, що сечовід ссавців і людини працює як проточна система, яка в нормі залишається неінфікованою. Як відомо, проточні системи у біотехнології використовуються для одержання мікробної маси, на порядок більшої, ніж за умов вирощування в лабораторних і промислових періодичних культурах. Тому такі системи використовуються у мікробіологічній промисловості (Pert, 1978).

Як усі технічні засоби, вони забезпечені сталими конструкціями та контрольним обладнанням, технологічний процес у них підтримується на відпрацьованих сталих критеріях і процесах. Тому механічне перенесення їх на живі організми може викликати заперечення. Але у проточних системах відбувається ріст мікробних популяцій, закономірності якого можуть бути плідними під час вивчення процесу КАІСВШ. Основні з них, на нашу думку, – швидкість розмноження та швидкість потоку, їх варіювання в умовах людського організму. У цьому покладена загальнобіологічна необхідність вивчення їх із біотехнологічного погляду. У вивченні біологічних властивостей збудників КАІСВШ у світовій літературі не враховано провідні характеристики: здатність і швидкість розмноження мікроорганізмів у сечі, конфігурація сечовивідної системи, те, що сеча перебуває у русі (безперервно протікає).

У зв'язку з вищевикладеним, мета нашої статті – встановити закономірності росту популяції збудника КАІСВШ на моделі дріжджоподібних грибів *Candida albicans* (С.Р. Robin) Berkhout, 1923 у катетеризованих сечовивідних шляхах людини як проточної системи. Поставлена мета вимагає відповіді на три питання:

- 1) чи може бути сеча поживним середовищем для дріжджоподібних грибів роду *Candida* як моделі;
- 2) які біотехнологічні параметри характеризують катетеризовану проточну сечовивідну систему людини;
- 3) яке місце та яку функцію можуть відігравати процеси біоплівкоутворення у разі виникнення КАІСВШ у катетеризованій сечовивідній системі?

Матеріал і методи досліджень

Завись культури *C. albicans* 11 готували у 5 мл бульйонного середовища Сабуро і в 5 мл стерильної сечі (рН = 6,5) у концентрації 10^3 кл/мл в обох випадках. Пробірки із суспензіями інкубували у термостаті за 37 °С та через кожні дві години відбирали по 0,1 мл суспензії, із подальшим засіванням на агаризоване середовище Сабуро. Через одну-дві доби підраховували кількість колоній, які виростили на середовищі. Для обрахунку швидкості розмноження мікроорганізмів та часу генерації (Egorov, 1989; Pechurkin, 1978; Zhdan-Pushkina, 1983) використано формулу:

$$g = \frac{t \lg 2}{\lg n_t - \lg n_0},$$

де n_0 – кількість КУО на початку розмноження, n_t – кількість КУО у процесі розмноження на момент часу t , g – час генерації. Для визначення логарифмічного показника швидкості розмноження використано співвідношення:

$$\mu_{\max} = \frac{\lg 2}{g},$$

де μ_{\max} – логарифмічний показник швидкості розмноження.

Вивчення динаміки утворення біоплівки проводили з використанням клінічного штаму *C. albicans* 11, який

виділено із сечі хворого відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) та ідентифіковано загальноприйнятими методами в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України». Штам *C. albicans*, за даними проведених нами досліджень, характеризувався високою адгезивністю за значенням показника індексу адгезивності мікроорганізмів (ІАМ складав $8,3 \pm 3,0$). За результатами дослідження чутливості штаму до чотирьох протигрибкових препаратів із використанням автоматичного аналізатора Vitek 2TM – Compact 15 та карт AST-YSO1 (виробництва bioMérieux, Франція) встановлено, що штам чутливий до флюконазолу, амфотерицину В, вариконазолу та стійкий до флуцитозину.

Для дослідження біоплівкоутворення *C. albicans* фрагменти силіконового катетера (виробник Jiangsu Suyun Medical Materials Co., КНР) занурювали у вертикальному положенні у попередньо приготовану на бульйоні Сабуро завись *C. albicans* за концентрації $1,5 \cdot 10^8$ кл./мл, яку встановлювали за допомогою денситометра Densimat (bioMérieux, Франція) і набору стандартів оптичної густини бактеріальних зависей McFarland. Після інкубації зазначених вище фрагментів у термостаті за 37°C через 24, 48, 72 години їх фіксували за модифікованою нами методикою (Galkin, 2013). Досліджувані зразки промивали дистильованою водою, фарбували генціанвіолетом, тричі промивали у дистильованій воді та фіксували протягом 30 хвилин 96% етиловим спиртом. Перед вміщенням у камеру сканувального електронного мікроскопа із високим вакуумом ($6 \cdot 10^{-2}$ Па) зразки висушували для фіксування мікроорганізмів на поверхні фрагментів досліджуваного катетера.

Результати та їх обговорення

Для порівняння ростових якостей сечі та середовища відтворено початкову стадію росту *C. albicans*, яка охоплювала латентний період і початок логарифмічної фази, щоб можна було визначити максимальний показник швидкості розмноження. Результати порівняння швидкості росту в сечі та у середовищі Сабуро показали, що сеча – більш сприятливе середовище для розмноження дріжджоподібних грибів роду *Candida*, ніж середовище Сабуро. Адже на сечі латентна фаза триває лише одну годину, у той час як на середовищі Сабуро – чотири години. Також і швидкість розмноження грибів роду *Candida*, у сечі вища (0,4771 проти 0,4064 на Сабуро), а час генерації на сечі коротший (37,8 проти 44,4 хв на середовищі Сабуро). Отримані результати показують, що сеча – середовище швидкого розмноження дріжджоподібних грибів, вона може зумовлювати розвиток кандидозної інфекції. Звідси впливає необхідність установлення характеристик сечовивідного тракту як проточної системи.

Сечовід складається із тонких трубок (сечоводів і уретри) з двома розширеннями – лоханок і сечового міхура. У лоханки потрапляє стерильна сеча з нирок. У випадку катетеризації місце уретри займає катетер і додається третє розширення – сечоприймач. Зрозуміло, що у розширеннях швидкість потоку зменшується, а у трубках підвищується.

Кожний із двох людських сечоводів являє собою трубку з максимальним внутрішнім діаметром у 0,3–0,4 см за довжини 25–30 см (Abrams, 2006; Blaivas, 2007). Таким

чином, максимальний об'єм сечовода не перевищує $3,8 \text{ см}^3$. Якщо за добу через кожний із двох сечоводів проходить по 750 см^3 сечі (сумарно – 1 500 мл), то швидкість потоку, як показує розрахунок, має становити 199,0 сечоводних об'ємів на добу, або 8,29 на годину (0,1382 об'ємів за хвилину).

Насамперед з'ясуємо, чи може стати сечовід осередком розмноження та спричинити розвиток КАІСВШ. Для цього визначимо, який об'єм сечі пройде через сечовід за час генерації *C. albicans*. Розрахунок показує, що добуток часу генерації (37,8 хв) на число об'ємів потоку за хвилину (0,1382 мл/хв) становить 5,22 мл, що значно перевищує максимальний об'єм сечоводу. Із цього випливає, що клітина, яка поділяється, не має шансів затриматись у сечоводі та спричинити розвиток КАІСВШ. Але далі сеча потрапляє до другого розширення – сечового міхура, в якому рух сечі уповільнюється. У нормі сечовий міхур накопичує в інтервалах сечовипорожнення понад 100–200 мл сечі. Через зупинку витоку, у випадку потрапляння мікроорганізмів, у ньому може розпочинатись інтенсивне розмноження мікроорганізмів і за 2–3 години їх концентрація здатна підвищитись у 4–6 разів (кожну годину більше ніж удвічі). Проте в нормі це не відбувається через те, що уретра вислана слизовою оболонкою та має досконалу систему закриття витоку.

Катетеризація уретри зменшує кількість сечі у сечовому міхурі, але не здатна зупинити розмноження мікроорганізмів через недосконалу конструкцію сучасних катетерів. Особливість її полягає в тому, що на відстані 2–3 см від голівки вони мають наливну «помпу», яка фіксує катетер у сечовому міхурі та не дає йому вислизнути. У порожнині сечового міхура голівка катетера височить на відстані 5 см.

Під час випорожнення сечового міхура через катетер стінки його облягають голівку з бічним отвором, але при цьому навколо неї неодмінно утворюється паразитна конусоподібна порожнина, яка, за нашими підрахунками, складає щонайменше $4,1 \text{ см}^3$. На жаль, ця величина не може врахувати складчастості внутрішньої поверхні сечового міхура, від чого зазначена порожнина насправді більша. Певне збільшення додатково виникає за рахунок того, що катетер має внутрішній діаметр, такий як у сечовода, але сечоводів два. Отже, у катетеризованому сечовому міхурі завжди існує невеличкий підпір сечі. Цей підпір може зрівноважуватись лише за рахунок додаткового розширення конусоподібної порожнини сечового міхура, справжній обсяг якої важко визначити. За всіх обставин це забезпечує залишок достатньої кількості сечі (приблизно 5–10 мл), яка може стати осередком розмноження мікроорганізмів у разі їх потрапляння туди. Особливість конусоподібної порожнини полягає у тому, що немає іншого шляху для витоку сечі, крім як угору до однобічного отвору на голівці катетера. Цей отвір не спроможний до кінця випорожнити залишок сечі, оцінений нами у 5–10 мл. Свіжі порції сечі потрапляють до паразитної конусоподібної порожнини збоку та низу. Цих умов достатньо, щоб у разі контамінації за декілька годин у конусоподібній порожнині розмножилась достатня кількість мікроорганізмів, здатна інфікувати сечу, яка протікає в катетер, контамінувати його внутрішню поверхню та сечоприймач. Із біотехнологічного погляду кологоловковий

залишок сечі в конусоподібній порожнині відіграє функцію «маточної культури» для розмноження мікроорганізмів. При цьому кололівкова «маточна культура» постійно отримує надлишок стерильної сечі, й у тій же кількості через бічний отвір у голівці випускає вже інфіковану. У таких випадках катетеризована сечовивідна система перетворюється на реальну проточну систему, тому що стабільно підживлюється сечею та «маточною культурою» з конусоподібної порожнини. Вихід із цієї проблеми полягає лише у створенні іншої конструкції голівки катетера, яка б повністю елімінувала наявність залишкової кількості сечі. Тривале протікання інфікованої сечі спричинює адгезію мікроорганізмів, із подальшим утворенням біоплівки. Про це свідчать проведені нами досліді.

Третє розширення – сечоприймач, який поєднано з катетером додатковим патрубком. Ємність сечоприймача може сягати добової норми сечовиділення. У нижній частині сечоприймача вмонтоване зливне пристосування, яке дозволяє видалити сечу, не порушуючи стерильності системи. Хоча за різних нештатних обставин порушення стерильності може відбутися через неохайність хворих, помилки асептичної процедури випорожнення сечоприймача. В обох випадках контамінація викликає розмноження мікроорганізмів у сечоприймачі. Це не загрожувало б хворому, якби існував додатковий пристрій, який виключав би рефлюкс (зворотний потік) у напрямку другого розширення – кололівкового простору. На жаль, такий пристрій у катетері не передбачений, що є другим конструктивним недоліком сучасних катетерних систем.

Проведені нами дослідження показали, що культура *C. albicans*, через високий рівень адгезивності, сприяє утворенню біоплівки також у разі вирощування на середовищі Сабуро (рис. 1). Оскільки адгезія, як правило, відбувається за рахунок екзополімерних субстанцій, вона достатньо міцна, витримує домікроскопічну обробку.

На поверхнях силіконового катетера через 24 години інкубації бульйонної культури дріжджоподібних грибів *C. albicans* на середовищі Сабуро мікроорганізми адгезу-

вались у вигляді поодиноких клітин (рис. 1), а також спостерігався їх подальший поділ у вигляді різних за кількістю щільно розташованих клітинних скупчень, названих нами «мікроколоніями». Через те, що експозиція культури та фрагментів катетера тривала 24 години, на фотографії спостерігаються різні за кількістю клітин мікроколонії *C. albicans*, що відбивають різні стадії їх походження. Таким чином, на поверхні силіконового катетера вже через 24 години *in vitro* формуються основні структурні одиниці біоплівки – мікроколонії *C. albicans*, які складаються із щільно об'єднаних дріжджоподібних клітин.

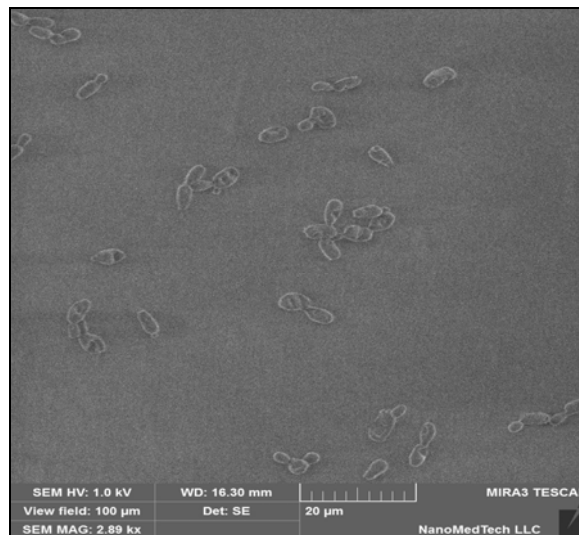


Рис. 1. Формування мікроколоній *C. albicans* на поверхні силіконового катетера *in vitro* протягом 24 годин: помітні адгезовані клітин *C. albicans*, поряд з якими угруповання клітин – мікроколонії

Подальша інкубація фрагментів силіконового катетера протягом 48 годин зумовлювала об'єднання мікроколоній *C. albicans* і нарощування їх у висоту, тобто утворення нашарувань (рис. 2).

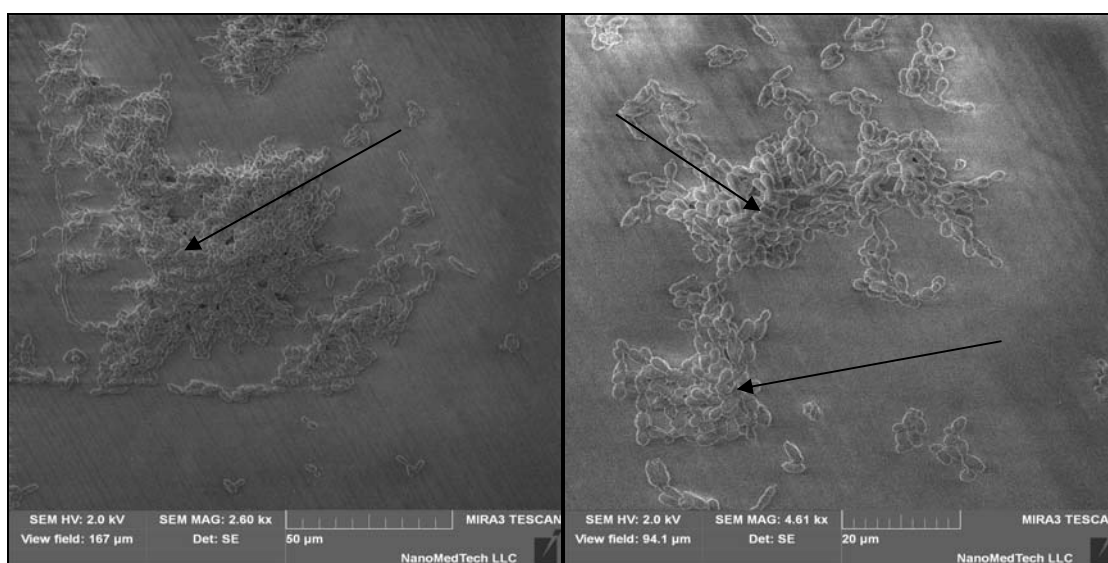


Рис. 2. Формування агломератів *C. albicans* на поверхні силіконового катетера *in vitro* протягом 48 годин: стрілками помічені агломерати

Такі структури ми назвали агломератами. У деяких ділянках між агломератами залишалися окремі мікроколонії *C. albicans*, що свідчить про тривалість процесів, які споглядалися на першу добу. Таким чином, агломерати характеризувались поділом клітин *C. albicans* з утворенням мікроколоній, що передувало йому (рис. 2). На 72-гу годину інкубації фрагментів силіконового катетера ми спостерігали аутоліз клітин *C. albicans* (рис. 3).

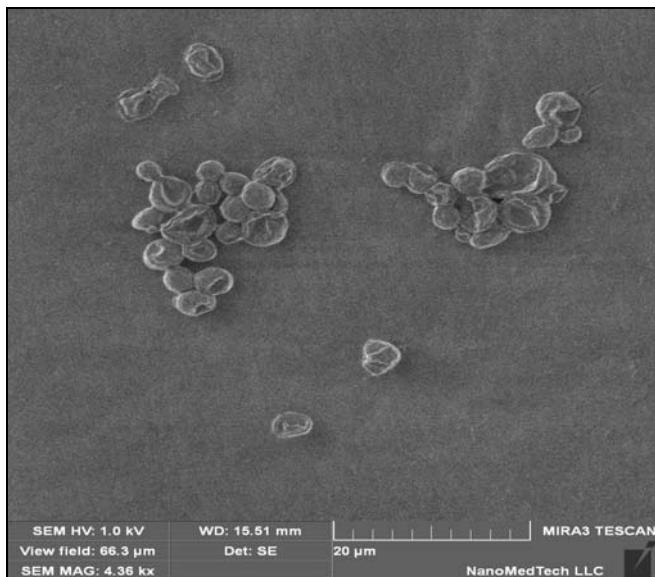


Рис. 3. Аутоліз клітин *C. albicans* на поверхні силіконового катетера *in vitro* протягом 72 годин

Це свідчить, що біоплівкоутворення дріжджоподібних грибів *C. albicans* проходить усі відомі стадії росту популяцій мікроорганізмів. Отже, за допомогою сканувальної електронної мікроскопії встановлено послідовні фази формування біоплівки дріжджоподібними грибами *C. albicans* на поверхнях фрагментів медичних катетерів. Цей процес характеризується чотирма етапами: адгезія клітин до поверхні, утворення мікроколоній клітин – колонізація поверхні, формування агломератів, аутоліз клітин *C. albicans*. Якщо відбулася контамінація системи під час катетеризації сечового міхура, провідною ланкою розмноження мікроорганізмів стає сечовий залишок у паразитній конусоподібній порожнині. Тільки за цієї умови може розпочатися біоплівковий ріст, на зовнішній поверхні голівки катетера та «помпи», а також на його внутрішній поверхні. Ці два чинники (біоплівка та паразитна конусоподібна порожнина), на нашу думку, зумовлюють прогресуючий ріст популяції мікробного чинника, чим власне і є КАІСВІІ.

У медичній літературі причину КАІСВІІ вбачають в утриманні у сечовивідних шляхах чужорідного тіла – катетера. Будь-яка катетеризація навіть із дотриманням усіх правил асептики та антисептики небезпечна, оскільки це вторгнення у внутрішнє середовище. Вважається, що за рахунок контакту чужорідного тіла із тканинами, перш за все, відбувається активна адгезія бактеріальних клітин на поверхні катетера. Крім того, може виникнути дефект слизової оболонки у вигляді ерозії та можлива бактеріальна інвазія, яка у подальшому спричинює розвиток інфекції сечовивідних шляхів. У літературі наводяться інші клінічно важливі наслідки катетеризації. Із цим

важко не погодитись, але витoki та динаміка розвитку розмноження контамінувальних мікроорганізмів, на нашу думку, відбуваються саме через те, що катетеризований сечовід перетворюється на проточну систему, яка вперше розглянута та змодельована у наведених матеріалах.

Висновки

Уперше доведено, що виникнення катетер-асоційованих інфекцій сечовивідних шляхів (КАІСВІІ) відбувається згідно із закономірностями, притаманними проточним системам. Установлено, що одна із причин розвитку КАІСВІІ – це потрапляння збудників у сечовивідну систему за рахунок уретрального рефлюксу з контамінованого мікроорганізмами сечоприймача. Катетер-асоційовані інфекції сечовивідних шляхів підтримуються за рахунок того, що у сталому залишку сечі довкола голівки катетера в сечовому міхурі мікроорганізми отримують достатні умови для розмноження та не можуть бути еліміновані протоком сечі. Механізм зміцнення катетер-асоційованих інфекцій сечовивідних шляхів – утворення біоплівок мікроорганізмами навколо голівки катетера та на його поверхнях. Ростовий субстрат за умов контамінації сечовивідних шляхів – сеча, яка за своїми ростовими параметрами перевершує загальноживане штучне живильне середовище Сабуро. Конструкція сучасних катетерів має бути вдосконалена таким чином, щоб випороження сечового міхура було повним, а уретральний рефлюкс був унеможливлений.

Бібліографічні посилання

- Abrams, P. (ed.), 2006. Urodynamics. 3rd ed. Springer Verlag, London.
- Al-Hazmi, H., 2015. Role of duration of catheterization and length of hospital stay on the rate of catheter-related hospital-acquired urinary tract infections. Res. Rep. Urol. 7, 41–47.
- Blaivas, G.J., Chancellor, M.B., Verhaaren, M.R., Weiss, J. (eds.), 2007. Atlas of urodynamics. Wiley-Blackwell.
- Coogan, M.M., Fidel, P.L., Komesu, M.C., 2006. Candida and mycotic infections. Adv. Dent. Res. 19, 130–138.
- Douglas, L.J., 2003. Candida biofilms and their role in infection. Trends Microbiol. 11(1), 30–36.
- Egorov, N.S., 1989. Promyshlennaja mikrobiologija [Industrial microbiology]. Vysshaja Shkola, Moscow (in Russian).
- Galkin, M.B., 2013. Formuvannya bioplivky *Pseudomonas aeruginosa* za prysutnosti vismutovyh kompleksiv porfyrinyv [*Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation in the presence of bismuth complexes of porphyrins]. Instytut Mikrobiologii' i Virusologii' im. D.K. Zabolotnogo, Kyiv (in Ukrainian).
- Golovko, S.V., 2003. Prichyny vznikonvenija uretral'nih refljuksov [Causes of ureteral reflux]. Suchasni Aspekti Vijs'kovoyi Medicyny 8, 98–101 (in Russian).
- Hooton, T.M., Bradley, S.F., Cardenas, D.D., Colgan, R., Geerlings, S.E., Rice, J.C., 2010. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 50, 625–663.
- Huang, W.C., Wann, S.R., Lin, S.L., Kunin, C.M., Kung, M.H., Lin, C.H., Hsu, C.W., Liu, C.P., Lee, S.S., Liu, Y.C., Lai, K.H., Lin, T.W., 2004. Catheter-associated urinary tract infections in intensive care units can be reduced by prompting

- physicians to remove unnecessary catheters. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 25(11), 974–978.
- Jayasukhbhai, D.M., Komal, D.P., Vegad, M.M., 2015. Study of incidence and risk factors of urinary tract infection in catheterised patients admitted at tertiary care hospital. *Int. J. Res. Med. Sci.* 3(12), 3808–3811.
- Keten, D., Aktas, F., Guzel, T.O., Dizbay, M., Kalkanci, A., Biter, G., Keten, H.S., 2014. Catheter-associated urinary tract infections in intensive care units at a university hospital in Turkey. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 14(4), 227–233.
- Kondratjuk, V.M., 2009. Mikrobiologichne obgruntuvannja dejakih sposobiv profilaktiki gnijno-zapal'nih uskladnen', pov'jazanih z vikoristannjam kateteriv [Microbiological justify some ways to prevent inflammatory complications associated with the use of catheters]. *Institut Mikrobiologiji ta Imunologiji im. I.I. Mechnikova AMN Ukrainy, Kharkiv* (in Ukrainian).
- Lo, J., Lange, D., Chew, H.B., 2014. Ureteral stents and foley catheters-associated urinary tract infections: The role of coatings and materials in infection prevention. *Antibiotics* 3(1), 87–97.
- Mladenovic, J., Veljovic, M., Udovicic, I., Lazic, S., Jadranin, Z., Segrt, Z., Ristic, P., Šuljagic, V., 2015. Catheter-associated urinary tract infection in a surgical intensive care unit. *Vojnosanitetski Pregled* 72(10), 883–888.
- Pechurkin, N.S., 1978. Populjacionnaja mikrobiologija [Population microbiology]. Nauka, Novosibirsk (in Russian).
- Pert, S.D., 1978. Osnovy kul'tivirovanija mikroorganizmov i kletok [Basics of microorganisms and cells cultivation]. Mir, Moscow (in Russian).
- Sernjak, J.P., Fukszon, A.S., Roshhyn, J.V., Kryshtopa, M.V., 2005. Problema kateter-assocyyovannyh infekcyj mochevogo trakta y bakteryal'nyh byologicheskych plenok v sovremennoj urology [The problem of catheter-associated urinary tract infections and bacterial biological biofilm in modern urology]. *Zdorov'e Muzhchyny (Men's Health)* 2, 40–44 (in Russian).
- Su-Pen, Y., Yin-Yin, C., Han-Shui, H., Fu-Der, W., Liang-Yu, C., Chang-Phone, F., 2013. A risk factor analysis of health-care-associated fungal infections in an intensive care unit: A retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.* 13(1), 10.
- Zacheslavs'kij, O.M., 2006. Urazhennja organiv sechostatevoji sistemy gribami rodu *Candida* u cholovikiv i racional'nij vibir antimikotikiv [The defeat of the genitourinary *Candida* in men and rational choice antimycotics]. *Odes'kij Medichnij Zhurnal* 6, 34–37 (in Ukrainian).
- Zhdan-Pushkina, S.M., 1983. Osnovy rosta kul'tur mikroorganizmov [Fundamentals of microorganisms crop growth]. Leningrad (in Russian).

Надійшла до редколегії 28.02.2016