

УДК 579.262: 574. 3: 616.6-022-053.2

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЗНАЧЕННЯ БІОПЛІВОК У РОЗВИТКУ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ

**В.П. Широбоков, В.Г. Майданник, І.О. Мітюряєва,
В.А. Понятовський, Г.В. Гнилокурєнко, А.А. Водяник
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ**

Current views on role of biofilms in urinary tract infections in children

**Shurobokov V., Maidannyk V., Mytyuryaeva I., Ponyatovskiy V., Gniloskurenko G, Vodianyuk A.
Bogomolets National Medical univesitet, Kyiv, Ukraine**

The article provides an overview of current views on the process of biofilm formation, the values of biofilms in the pathogenesis of urinary tract infections, the body's immune response to the bacteria in the biofilm, a comparative efficacy of different antibacterial drugs to biofilm forms of bacteria, as well as the results of its own studies of biofilms and their role in the development of urinary tract infections in children.

Keywords: biofilm, urinary tract infection, antibiotic resistance.

Современные представления про значение биопленок в развитии инфекций мочевых путей у детей

**Широбоков В.П., Майданник В.Г., Митюряева И.А., Понятовский В.А., Гнилокурєнко А.В.,
Водяник А.А.**

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ

В статье представлен обзор современных взглядов на процесс биопленкообразования. Приведены данные о значении биопленок в патогенезе инфекций мочевыводящих путей, иммунный ответ организма на бактерии в составе биопленки, указана сравнительная эффективность различных антибактериальных препаратов относительно биопленочных форм бактерий, а также представлены результаты собственных исследований биопленок и их роли в развитии инфекции мочевых путей у детей.

Ключевые слова: биопленка, инфекции мочевых путей, антибиотикорезистентность.

Адреса для кореспонденції:

Мітюряєва Інґа Олександрівна – доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; e-mail: ingamk@rambler.ru.

Попри зростання інтересу до бактеріальних біоплівки та процесу біоплівкоутворення, наразі єдиного визначення даного терміна не існує. В науковій літературі трапляється визначення біоплівки як рухомого, гетерогенного співтовариства, що безперервно змінюється [2]. Біоплівку тлумачать як декілька шарів мікроорганізмів, що вкриті загальним глікокаліксом – складною полімерною структурою полісахаридної природи [16]. Враховуючи комплексність біоплівки, її визначають, як мікробне співтовариство клітин, прикріплених до поверхні один до одного, оточених матриксом з позаклітинних полімерних речовин, синтезованих ними самими. Бактерії у складі біоплівки демонструють зміну фенотипу, яка проявляється у змінах параметрів росту та експресії різних генів [3].

Зміна експресії генів бактерій всередині біоплівки - важливий та маловивчений процес, результатом якого може бути збільшення резистентності до протимікробних агентів, збільшення вірулентності та патогенності [6]. Коли бактеріальна клітина стає частиною біоплівки, вона змінює параметри експресії значної частини генів [21], що може бути наслідком активації системи кворум сенсінгу та активного обміну плазмідами всередині біоплівки. Наведені ефекти часто вважають першорядними і деякі автори виводять їх на перший план у визначенні поняття біоплівки. Біоплівка – головна причина бактеріальної персистенції, яка сприяє обміну інформації між мікробами [16].

Контент-аналіз електронної бази наукових видань ScinceDirect демонструє невинний ріст публікацій статей, в ключових словах яких фігурує термін «biofilm» (біоплівка). Так, в 1991 році цей термін в наукових статтях взагалі не використовувався, в 2000 році знаходимо біля 50 посилань, а в 2011 р. - майже 300 статей [1].

Відомо, що більше 90% усіх відомих бактерій формують біоплівки, серед збудників інфекцій людини близько 80% здатні утворювати біоплівки [1,4]. Понад 60% усіх внутрішньолікарняних інфекцій є результатом діяльності мікроорганізмів, що перебувають всередині біоплівки. [5]

Формування біоплівки складний, багатоетапний процес. Утворення плівки починається з оборотного прикріплення бактерій до поверхні [2]. Адгезія відбувається за рахунок неспецифічних (хімічні зв'язки, наявність глікокаліксу) та специфічних механізмів (взаємодія рецепторів епітеліальних клітин зі специфічними адгезинами) [10].

Адгезія бактерій відбувається за допомогою фімрій. Фімбральні адгезини забезпечують більш ефективний механізм адгезії ніж афімбральні адгезини клітини [15]. Наступною фазою генерації плівки є перманентне прилипання до поверхні з подальшим формуванням слизового захисного матриксу біоплівки. Важливу роль у перманентній адгезії бактерій відіграють пілії IV типу [22]. Продемонстровано, що бактерії, які не здатні утворювати пілії, не формують біоплівку [23]. Завершальною фазою

біоплівкоутворення є фаза дисперсії, протягом якої від зрілої плівки періодично відокремлюються окремі клітини, які контамінують нові поверхні [19]. Екстрацелюлярний матрикс біоплівки містить 40-95% полісахаридів: целюлоза, PNAG/PIA, PEL, PSL, VPS, до 60% білків, до 40% ліпідів, 1 – 20% нуклеїнових кислот, усі сполуки знаходяться у гідратизованому стані, оскільки 90% біоплівки складає вода [3]. Варто зазначити, що склад матриксу дуже відрізняється в залежності від виду бактерій та місця розташування біоплівки в організмі. Наприклад, матрикс біоплівки, сформованої у кишечнику людини, складається більшою мірою з муцину, синтезованого келихоподібними клітинами слизової оболонки кишечника [14]. Матрикс біоплівки містить канали, якими транспортується кисень та виводяться продукти обміну.

Перебування бактерій у біоплівці дозволяє мікроорганізмам збільшувати толерантність до імунної системи хазяїна (антитіла, фагоцитоз), антимікробних агентів (антибіотики, антисептики, дезінфектанти), а також до обмежень у кисні, харчуванні [2].

На кафедрі педіатрії №4 та кафедрі мікробіології НМУ імені О.О. Богомольця проводилися експериментальні дослідження щодо визначення чутливості біоплівочних та планктонних форм бактерій, які були виділені від дітей хворих на гострий пієлонефрит. Мінімальна інгібуюча концентрація (MIK) антибіотиків для планктонних форм бактерій була визначена методом серійних розведень хіміопрепарату. MIK протимікробних препаратів для бактерій у біоплівці визначалася методом серійних розведень після отримання біоплівки методом мікропланшетів. Найбільшу ефективність мав амоксицилін: MIK – 0,0003 мг/л, цефтріаксон, цефотаксим – 0,003 мг/л, фурагін – 3 мг/л. Бактерії у складі біоплівки стали стійкішими до амоксициліну та цефотаксиму у 100 разів (MIK – 0,03 та 0,3 мг/л відповідно), до цефтріаксону у 10 разів (MIK – 0,03 мг/л), чутливість до фурагіну не змінилась [24].

Збільшення резистентності до антибіотиків пояснюється порушенням проникнення антибіотика через матрикс біоплівки. Наприклад, проникнення аміноглікозидів через біоплівку *P. aeruginosa* унеможливується через наявність альгінату. Додавання альгінатлази значно збільшувало дифузію антибіотика всередину біоплівки. В наших дослідженнях продемонстровано, що комбінація протеази з амоксициліном збільшує чутливість біоплівочних форм бактерій до антибіотика у 10 разів, в порівнянні з використанням амоксициліну без протеаз. Варто зазначити, що окремо протеази не справляли бактеріостатичного ефекту [25]. В інших дослідженнях було показано, що застосування ДНКаз *in vitro* пригнічує передачу плазмідних генів, зменшує частоту виникнення антибіотикостійких мутантів, зменшує об'єм матриксу біоплівки, але не впливає на кількість бактерій всередині плівки [11, 13].

Стійкість біоплівок також пояснюється наявністю бак-

терій «персистерів». Антибіотики не вбивають клітину, а пошкоджують її, запускаючи механізм апоптозу. Розвиток резистентності пояснюється інгібуванням механізму апоптозу у субпопуляціях клітин [3].

Спостерігається різна ефективність антибіотиків відносно бактерій всередині біоплівки в залежності від їх здатності проникати крізь ліпідні бар'єри. З'ясовано, що левофлоксацин та азитроміцин інтенсивніше зменшують кількість колонієутворюючих одиниць бактерій у біоплівці в порівнянні з іншими антибіотиками [11]. Показана висока активність макролідів відносно грам-негативних бактерій внаслідок блокування синтезу альгінату – ключового компонента матриксу певних бактерій [4].

Вивчення взаємозв'язків біоплівочних співтовариств з імунною системою претендує на те, аби стати самостійним розділом імунології. Стало відомо, що різні ланки імунітету діють на біоплівку неоднаково. Гуморальний фактор неспецифічного імунітету — лізоцим (мурамінідаза) — справляв на процес біоплівкоутворення лише підсилюючу дію. Вивчення декількох ранових ізолятів *S.aureus* продемонструвало, що адгезія бактерій до полімерів відбувалася значно інтенсивніше на поверхню вкриту лізоцимом [20]. Фагоцитарна активність імунної системи залежить від виду біоплівки. Доведена можливість нейтрофілів до глибокої деструкції біоплівок *S.aureus*, але нейтрофіли, додані до біоплівки *P.aeruginosa*, не могли мігрувати всередину, а отже не могли її ушкодити. Комплемент-активуюча здатність проти біоплівочних клітин синьогнійної палички була значно нижчою, ніж проти планктонних форм. Це пов'язано з тим, що альгінат (компонент матриксу біоплівки) має інгібуючу дію зв'язуючи катіони Ca^{2+} і Mg^{2+} , необхідні для ефективної активації комплементу. Аналогічна здатність виявлена у важливого компонента міжклітинного матрикса стафілококових біоплівок - PNAG [20].

Ведуться постійні пошуки можливостей боротьби з біоплівками. Було доведено, що наночастки срібла активні відносно бактерій у складі біоплівки. Мінімальна інгібуюча концентрація наночастинок срібла для бактерій дуже варіює в різних дослідженнях. В наших експериментах продемонстровано, що збільшення концентрації наночастинок срібла в 1,6 рази достатнє для загибелі біоплівочних форм бактерій. Мінімальна інгібуюча концентрація для планктонних форм бактерій склала 30 мг/л, а для бактерій у складі біоплівки – 50 мг/л [26]. В інших дослідженнях вказується, що дія на біоплівочні форми бактерій спостерігалась тільки при збільшенні концентрації в 25 разів. Механізм дії наночастинок срібла недостатньо вивчений, але вважається, що вони не руйнують матрикс біоплівки, а спричиняють загибель бактерій шляхом окисних ушкоджень ДНК клітини [8].

Альтернативними шляхами боротьби з біоплівками є пригнічення системи Quorum sensing – глобальної системи регуляції бактерій. Активація даної системи відбу-

вається після досягнення бактеріальною культурою певної щільності та початку синтезу сигнальних молекул. Застосування вісмутових металокомплексів порфіринів зменшує синтез піоціаніну – QS-залежного вторинного метаболіту *Pseudomonas aeruginosa*, а отже пригнічує QS-систему [9,3].

Численні експерименти демонструють, що формування біоплівки можна розглядати як передумову хронізації інфекційного процесу. Так, методом електронної мікроскопії було показано, що 60% біоплатів взятих з хронічних ран містили біоплівки, у свіжих ранах плівка була виявлена усього у 6% зразків [2]. Не винятком є й інфекції сечових шляхів, зокрема розвиток хронічного пієлонефриту також пов'язують з формуванням біоплівок. Хронічний пієлонефрит, у свою чергу, з частотою від 10% до 65% призводить до постінфекційного склерозу нирки, що може стати передумовою розвитку гіпертензії, протеїнурії та втрати функції нирки [17].

Низка досліджень демонструє тісний зв'язок між патогенезом інфекції сечових шляхів та процесом біоплівкоутворення.

Інтенсивність плівкоутворення залежить від локалізації збудника в сечовій системі. Уропатогенна *Escherichia coli*, виділена у пацієнтів з рецидивуючим пієлонефритом, формувала плівку розміром 0,69 OD, а виділена від хворих на рецидивуючий цистит - на рівні 0,36 OD [7].

Біоплівкоутворення залежить від стадії та активності процесу. Бактерії, що були виділені від хворих на хронічну форму пієлонефриту, утворювали біоплівку в 1,5-2 рази активніше, ніж бактерії того ж виду, виділені у хворих на гостру форму пієлонефриту [6]. У наших дослідженнях було продемонстровано, що бактерії, виділені від хворих на гострий пієлонефрит, формують біоплівку активніше, ніж бактерії, виділені при безсимптомній бактерійурії. Для визначення біоплівкоутворення ми використовували стандартний метод аналізу біоплівок з використанням 96-луночних мікропланшетів. Інтенсивність плівкоутворення (ІП) оцінювалася за показниками оптичної щільності (ОЩ) досліджуваних зразків бактеріальної плівки [23]. Нами досліджувалося 8 клінічних ізолятів бактерій, виділених від дітей, що мали клінічні ознаки гострого пієлонефриту та дітей, що мали безсимптомну бактерійурію, а також 2 лабораторні штами (*E.coli* K12, *S.aureus*). ІП незначно варіювала у різних видів бактерій: *S.aureus* (1 штама) – $0,428 \pm 0,009$ ОЩ, *E.coli* (5 штамів) – $0,423 \pm 0,024$ ОЩ, *K.pneumonie* (2 штами) – $0,433 \pm 0,018$ ОЩ, лабораторні штами – $0,404 \pm 0,023$ ОЩ. Збудники гострого пієлонефриту (*E.coli*, *S.aureus*) формували біоплівку на рівні – $0,43 \pm 0,01$ ОЩ, штами виділені при безсимптомній бактерійурії (*E.coli*, *K.pneumonie*) – $0,37 \pm 0,02$ ОЩ [23].

Ступінь біоплівкоутворення обумовлює інтенсивність імунної відповіді. У дослідженні Rahul Mittal, Saroj Sharma продемонстровано, що нейтрофільна інфільтрація

нирки, рівень інтерлейкіну 1- β та фактора некрозу пухлин збільшується при моделюванні гострого висхідного пієлонефриту у мишей біоплівочними штамми *Pseudomonas aeruginosa*, в порівнянні з моделлю, де використовувалися планктонні форми бактерії.

Біоплівкоутворення – один з універсальних процесів в прокариотичному світі, що дозволяє бактеріям збільшувати толерантність до антибіотиків та періодів старвації. Антибіотикорезистентність та утворення біоплівок є основною перешкодою в лікуванні інфекцій сечових шляхів у дітей. На сучасному етапі залишаються недостатньо вивченими механізми взаємодії між бактеріями всередині біоплівки, між біоплівкою та імунною системою людини.

Перспективними напрями дослідження є пошук активних антибіотиків проти бактерій у складі біоплівки, речовин, які будуть здатні впливати на матрикс біоплівки та систему кворум сенсінг; розробка методів лабораторної діагностики здатності бактерій до плівкоутворення та корекція лікування в залежності від особливостей збудника.

Література

1. Лямин А.В., Боткин Е.А., Жестков А.В. Методы выявления биопленок в медицине: возможности и перспективы. *Болезни и возбудители*. 2012; 14 (1): 17-22.
2. Афиногенова А.Г., Даровская Е.Н. Микробные биопленки ран: состояние вопроса. *Травматология и ортопедия России*. 2011; 3(61): 119-125.
3. Окулич В.К., Плотников Ф.В., Кабанов А.А. Роль микробных биопленок в патогенезе инфекционных процессов на современном этапе. *Иммунология, аллергология, инфектология*. 2012; 14: 70–82.
4. Soto S. M. Importance of biofilms in urinary tract in urinary tract infections: new therapeutic approaches. *Advances in Biology*. Vol. 2014: 1-13.
5. Циганенко А.Я., Лупай О.В., Мішина М.М., Граматюк С.М. Визначення протимікробної дії препарату гатимак на планктонні клітини та біоплівки штамів *Staphylococcus aureus* in vitro. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2012; 1: 11–13.
6. Лагун Л.В., Тапальский Д.В., Жаворонок С.В. Интенсивность образования микробных биопленок микроорганизмами, выделенными при пиелонефритах и мочекаменной болезни. *Медицинский журнал*. 2012; 4: 64-67.
7. Tapiainen T., Hanni A. M., Salo J. et al. Escherichia coli biofilm formation and recurrences of urinary tract infections in children. *Clinical Microbiology, Infection disease*. 2015; 3(3): 111–115.
8. Радциг М.А. Взаимодействие клеток бактерий с соединениями серебра и золота: влияние на рост, образование биопленок, механизмы действия, биогенез наночастиц : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 03.01.06 "Биотехнология". Москва, 2013; 23 с.
9. Галкін М.Б., Іваниця В.О. Синтез піоціаніну *Pseudomonas aeruginosa* за впливу вісмутових металокомплексів порфіринів та аутоіндукторів системи Quorum sensing. *Мікробіологія і біотехнологія*. – 2013; 1(21): 29–33.
10. Царёв В.Н., Трефилов А.Г., Клейменова Г.Н., Левкин А.В. Пространственно-временная модель формирования биопленки полости рта: взаимосвязь процессов первичной адгезии и микробной колонизации. *Терапевтическая стоматология*. 2012; 4: 12–14.
11. Тец Г.В. Роль внеклеточной ДНК и липидов матрикса во взаимодействии бактерий биопленок с антибиотиками : дис. канд. біол. наук : 03.00.07. Санкт-Петербург, 2007; 163 с.
12. Merritt J.H., Kadouri D.E., O`toole G.A. Growing and analyzing static biofilms. *Wiley Online Library*. 2011 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780471729259.mc01b01s22/pdf>).
13. Юмина Ю.М. Біоплівка гетероформних бактерій як чинник біопшкоджень захисного покриття полікен 980-25 : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 03.00.07 "мікробіологія". Київ. 2010.
14. Янковский Д.С., Ширококов В.П., Дымент Г.С. Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека. Киев: ТОВ "Червона Рута-Турс", 2011. 169 с.
15. Янковский Д.С., Ширококов В.П., Дымент Г.С. Микробная экология человека с цветным атласом. Учебное пособие. Киев: ООО "Червона Рута-Турс", 2010. 340 с.
16. Честнова Т.В., Серегина Н.В. Особенности существования бактерий в составе биопленок на примере уропатогенных кишечных палочек. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010; 17(4): 28-30.
17. Mittal R., Sharma S., Chhibber S., Harjai K. Evaluation of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta in an experimental pyelonephritis model induced with planktonic and biofilms cells of *Pseudomonas aeruginosa*. *Canadian Journal Infection Diseases Medical Microbiology*. 2009; 20:32–45.
18. Лагун Л.В., Жаворонок С.В. Бактериальные биопленки и их роль в развитии инфекций мочевыводящих путей. *Медицинский журнал*. 2013; 4:21-27
19. Чеботарь И.В. Механизмы антибиопленочного иммунитета. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2012; 12:22–29.

20. An D, Parsek MR. The promise and peril of transcriptional profiling in biofilm communities. *Current Opinion in Microbiology*. 2007; 10(3):292-6.
21. Bieber, D., Ramer, S.W., Wu, C.-Y., Murray, W.J., Tobe, T., Fernandez, R., Schoolnik, G.K. Type IV pili, transient bacterial aggregates, and virulence of enteropathogenic *Escherichia coli*. *Science*. 1998; 280:2114–2118.
22. O'Toole, G.A., Kolter R. Flagellar and twitching motility are necessary for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *Molecular Microbiology*. 1998; 30:295–304.
23. Vodianyuk A.A. Intensity of biofilm formation by urinary tract pathogens in children. Book of Abstracts 22 International Student Congress of (Bio)Medical Sciences. 2015; P. 393.
24. Vodianyuk A.A., Mityuryaeva I.A., Ponyatovskiy V.A. Experimental comparative analysis of antimicrobial drugs effectiveness against biofilm bacteria isolated from children with urinary tract infection. Book of Abstracts 26 European Students Conference. 2015; P. 365.
25. Водяник А.А. Інтенсивність плівкоутворення збудниками інфекцій сечових шлях у дітей. Український науково-медичний молодіжний журнал, спеціальний випуск. 2015; 1:174–175.
26. Ширококов В.П., Майданник В.Г., Мітюряєва І.О. та ін. Експериментальний порівняльний аналіз чутливості бактеріальних біоплівки до лікарських препаратів при інфекціях сечових шляхів у дітей. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2015; 8(1):108.
7. Tapiainen T., Hanni A.M., Salo J. et. al. *Escherichia coli* biofilm formation and recurrences of urinary tract infections in children. *Clinical Microbiology, Infection* disease. 2015; 3(3): 111–115.
8. Radcig M.A. Vzaimodejstvie kletok bakterij s soedinenijami serebra i zolota: vlijanie na rost, obrazovanie bioplenok, mehanizmy dejstviya, biogenez nanochastic : avtoref. dis. na zdobuttja nauk. stupenja kand. biol. nauk : spec. 03.01.06 "Biotehnologija". Moskva, 2013; 23 s.
9. Galkin M.B., Ivancija V.O. Sintez piocianinu *Pseudomonas aeruginosa* za vplivu vismutovih metalokompleksiv porfiriniv ta autoinduktoriv sistemi Quorum sensing. *Mikrobiologija i biotehnologija*. – 2013; 1(21): 29–33.
10. Carjov V.N., Trefilov A.G., Klejmenova G.N., Levkin A.V. Prostranstvenno-vremennaja model' formirovanija bioplenki polosti rta: vzaimosvjaz' processov pervichnoj adgezii i mikrobnaj kolonizacii. *Terapevticheskaja stomatologija*. 2012; 4:12–14.
11. Tec G.V. Rol' vnekletochnoj DNK i lipidov matriksa vo vzaimodejstvii bakterij bioplenok s antibiotikami : dis. kand. biol. nauk : 03.00.07. Sankt-Peterburg, 2007; 163 s.
12. Merritt J. H., Kadouri D.E., O`toole G.A. Growing and analyzing static biofilms. *Wiley Online Library*. 2011 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780471729259.mc01b01s22/pdf>).
13. Jumina Ju.M. Bioplivka geteroformnih bakterij jak chinik bioposhkodzhen' zahisnogo pokrittja poliken 980-25 : avtoref. dis. na zdobuttja nauk. stupenja kand. biol. nauk : spec. 03.00.07 "mikrobiologija". Kiiv. 2010.
14. Jankovskij D.S., Shirobokov V.P., Dyment G.S. Integral'naja rol' simbioticheskoi mikroflory v fiziologii cheloveka. Kiev: TOV "Chervona Ruta-Turs", 2011. 169 s.
15. Jankovskij D.S., Shirobokov V.P., Dyment G.S. Mikrobnaja jekologija cheloveka s cvetnym atlasom. Uchebnoe posobie. Kiev: OOO "Chervona Ruta-Turs", 2010. 340 s.
16. Chestnova T.V., Seregina N.V. Osobennosti sushhestvovaniya bakterij v sostave bioplenok na primere uropatogennyh kischechnyh palochek. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2010; 17(4): 28-30.
17. Mittal R., Sharma S., Chhibber S., Harjai K. Evaluation of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta in an experimental pyelonephritis model induced with planktonic and biofilms cells of *Pseudomonas aeruginosa*. *Canadian Journal Infection Diseases Medical Microbiology*. 2009; 20:32–45.
18. Lagun L.V., Zhavoronok S.V. Bakterial'nye bioplenki i ih rol' v razvitii infekcij mochevyvodjashhijh putej. *Medicinskij zhurnal*. 2013; 4:21-27

Reference

1. Ljamin A.V., Botkin E.A., Zhestkov A.V. Metody vyjavlenija bioplenok v medicine: vozmozhnosti i perspektivy. *Bolezni i vzbuditeli*. 2012; 14 (1): 17-22.
2. Afinogenova A.G., Darovskaja E.N. Mikrobnye bioplenki ran: sostojanie voprosa. *Travmatologija i ortopedija Rossii*. 2011; 3(61): 119-125.
3. Okulich V.K., Plotnikov F.V., Kabanov A.A. Rol' mikrobnih bioplenok v patogeneze infekcionnyh processov na sovremennom jetape. *Immunologija, allergologija, infektologija*. 2012; 14: 70–82.
4. Soto S.M. Importance of biofilms in urinary tract in urinary tract infections: new therapeutic approaches. *Advances in Biology*. Vol. 2014: 1-13.
5. Ciganenko A.Ja., Lupaj O.V., Mishina M.M., Gramatjuk S.M. Vznachennja protimikrobnoj dii preparatu gatimak na planktonni klitini ta bioplivki shtamiv *Staphylococcus aureus* in vitro. *Eksperimental'na i klinichna medicina*. 2012; 1:11–13.
6. Lagun L.V., Tapal'skij D.V., Zhavoronok S.V. Intensivnost' obrazovanija mikrobnih bioplenok mikroorganizmami, vydelennymi pri pielonefritah i mocheckamenoj bolez-

19. Chebotar' I.V. Mehanizmy antibioplnochnogo immuniteta. Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk. 2012; 12:22–29.
20. An D, Parsek MR. The promise and peril of transcriptional profiling in biofilm communities. Current Opinion in Microbiology. 2007; 10(3):292–6.
21. Bieber, D., Ramer, S.W., Wu, C.-Y., Murray, W.J., Tobe, T., Fernandez, R., Schoolnik, G.K. Type IV pili, transient bacterial aggregates, and virulence of enteropathogenic Escherichia coli. Science. 1998; 280:2114–2118.
22. O'Toole, G.A., Kolter R. Flagellar and twitching motility are necessary for Pseudomonas aeruginosa biofilm development. Molecular Microbiology. 1998; 30:295–304.
23. Vodianyuk A. A. Intensity of biofilm formation by urinary tract pathogens in children. Book of Abstracts 22 International Student Congress of (Bio)Medical Sciences. 2015; P. 393.
24. Vodianyuk A.A., Mityuryaeva I.A., Ponyatovskiy V.A. Experimental comparative analysis of antimicrobial drugs effectiveness against biofilm bacteria isolated from children with urinary tract infection. Book of Abstracts 26 European Students Conference. 2015; P. 365.
25. Vodjanik A.A. Intensivnist' plivkoutvorennja zbudnikami infekcij sechovih shljah u ditej. Ukraïns'kij naukovо-medichnij molodizhnij zhurnal, special'nij vipusk. 2015; 1:174–175.
26. Shirobokov V.P., Majdannik V.G., Mitjurjaeva I.O. ta in. Eksperimental'nij porivnjal'nij analiz chutlivosti bakterial'nih bioplivok do likars'kih preparativ pri infekcijah sechovih shljahiv u ditej. Mizhnarodnij zhurnal peditriï, akusherstva ta ginekologïi. 2015; 8(1):108.

Відомості про авторів:

Широбоков Володимир Павлович – академік НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; м. Київ, п-т Перемоги, 34; тел. роб. (044) 454-49-48.

Майданник Віталій Григорович – академік НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Мітюряєва Інга Олександрівна – доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; тел. роб. (044) 234-72-52.

Понятовський Вадим Анатолійович - аспірант кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; м. Київ, пр-т Перемоги, 34; тел. роб. (044) 454-49-48.

Гнилокурєнко Анна Валеріївна – кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; тел. роб. (044) 234-72-52.

Водяник Аркадій Ардійович – студент VI курсу III медичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

© В.П. Широбоков, В.Г. Майданник, І.О. Мітюряєва, В.А. Понятовський, Г.В. Гнилокурєнко, А.А. Водяник, 2016