

# СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ КАТЕТЕР-АСОЦІЙОВАНИХ ІНФЕКЦІЙ В УРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ з використанням Пембіни-Блю

НІКІТІН О.Д.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Проблема профілактики й лікування інфекційних захворювань є однією з пріоритетних у практичному аспекті охорони здоров'я. У загальній структурі хірургічної патології гнійно-запальні процеси посідають одну з лідируючих позицій і спостерігаються в 40–60 % усіх пацієнтів хірургічного профілю [1, 2].

Питання госпітальної інфекції є одним з найбільш актуальних саме в урології. Поширенню нозокоміальних інфекцій у першу чергу сприяють зниження факторів неспецифічної протимікробної стійкості макроорганізму й підвищення резистентності мікроорганізмів в умовах нераціональної антибіотикотерапії. Госпітальна урологічна інфекція разом з катетер-асоційованими інфекціями належить до ускладнених інфекцій сечових шляхів (ІСШ). Пацієнти з уретральними катетерами надзвичайно схильні до розвитку ускладнених ІСШ навіть при застосуванні закритих систем [3].

Дещо менш гостро стоїть питання ІСШ у пацієнтів із цистостомними й нефростомними дренажними трубками, проте й у таких пацієнтів розвиток ІСШ — лише питання часу. За даними останніх досліджень, ризик виникнення ІСШ на фоні носійства уретрального катетера зростає на 4–7,5 % щодня, при цьому до 80 % хворих з катетерами, яким виконується хірургічне втручання, отримують антибактеріальну терапію [8].

Велике значення має структура поверхні катетера, від якої залежить швидкість і характер росту мікробної плівки. Катетер-асоційовані інфекції становлять складність саме тому, що відбувається інфікування антибіотикорезистентними госпітальними штамми. Додатково потрібно враховувати здатність бактерій мігрувати по катетеру й досягати сечового міхура за 1–3 доби [8].

За даними багатьох авторів, частка виникнення перехресного інфікування в умовах стаціонару становить 40 % серед усіх пацієнтів з катетеризованим сечовим міхуром. Водночас більшість штамів *Pseudomonas* spp., стафілококів і ентерококів, що викликають катетер-асоційовані ІСШ, не є досить вірулентними. Більшість інфекцій, викликаних цими мікроорганізмами, зникають без проведення антибіотикотерапії після видалення катетера й нормалізації уродинаміки [17]. Уваги варте також те, що друге й третє місце за частотою виявлення (після найпоширенішого збудника ІСШ — *E.coli*) при ускладнених ІСШ посідають *Enterococcus* spp. і *Pseudomonas* spp., а при катетер-асоційованих інфекціях — дріжджові гриби, що відсутні при неускладнених інфекціях сечових шляхів. Так, за даними Європейського центру з контролю й запобігання захворюванням 2015 р., найбільш поширеними мікроор-

ганізмами в пацієнтів із катетер-асоційованою інфекцією були *E.coli* (28 %), *Candida* spp. (18 %), *Enterococcus* spp. (17 %), *P.aeruginosa* (14 %) і *Klebsiella* spp. (8 %) [4].

Дослідження етіології інфекційних захворювань у наш час проводилось на основі виявлення чистих культур мікроорганізмів, виділених з патологічного вогнища. Цей традиційний шлях культивування сприяв вивченню бактерій, багатьох аспектів фізіології мікроорганізмів, однак ріст чистої культури у зваженому стані зустрічається в природних умовах вкрай рідко [14]. Зараз основною частиною мікробіологів визнано, що більшість мікроорганізмів у природних і штучно створених навколишніх середовищах існують у вигляді структурованих, прикріплених до поверхні асоціацій — біоплівок.

Біоплівка — мікробна асоціація, що характеризується клітинами, прикріпленими до поверхні або одна до одної та замкненими в матрикс синтезованих ними позаклітинних полімерних речовин, які демонструють зміну фенотипу, що відображається в зміні параметрів росту й експресії специфічних генів [2]. За даними Центру з контролю та профілактики захворювань у США, до 80 % інфекційної патології людини можуть бути пов'язані з формуванням біоплівок. У природних екосистемах біоплівка — майже незмінно багатовидова мікробна асоціація, де кожен мікроорганізм знаходиться у власній мікроніші й входить до складу єдиного матриксу біоплівки. На формування біоплівок при катетер-асоційованих інфекціях впливають: імунний захист пацієнта, заходи профілактики, прийом антибіотиків, а також взаємодія різних мікроорганізмів, що формують спільноту (синергічно чи антагоністично), їх вірулентність і реакція на терапію [4].

Вплив на мікробні біоплівки й лікування асоційованих з ними інфекцій на сьогодні є складною та до кінця не вирішеною задачею.

Додаткову актуальність вирішення проблеми біоплівок має для запобігання хронічному циститу. Відома здатність *Escherichia coli* утворювати всередині поверхневих клітин епітелію сечового міхура під біоплівкою так звані внутрішньоклітинні бактеріальні спільноти. Внутрішньоклітинне розташування й наявність біоплівки робить такі утворення надзвичайно стійкими для терапії антибіотиками й збільшує ризик повторення циститу (рис. 1).

З огляду на складнощі проведення ефективної антибактеріальної терапії хронічних інфекційних процесів, що супроводжуються утворенням біоплівок, стає очевидною зацікавленість факторами, які впливають на процес їх формування, зокрема на процес зв'язування

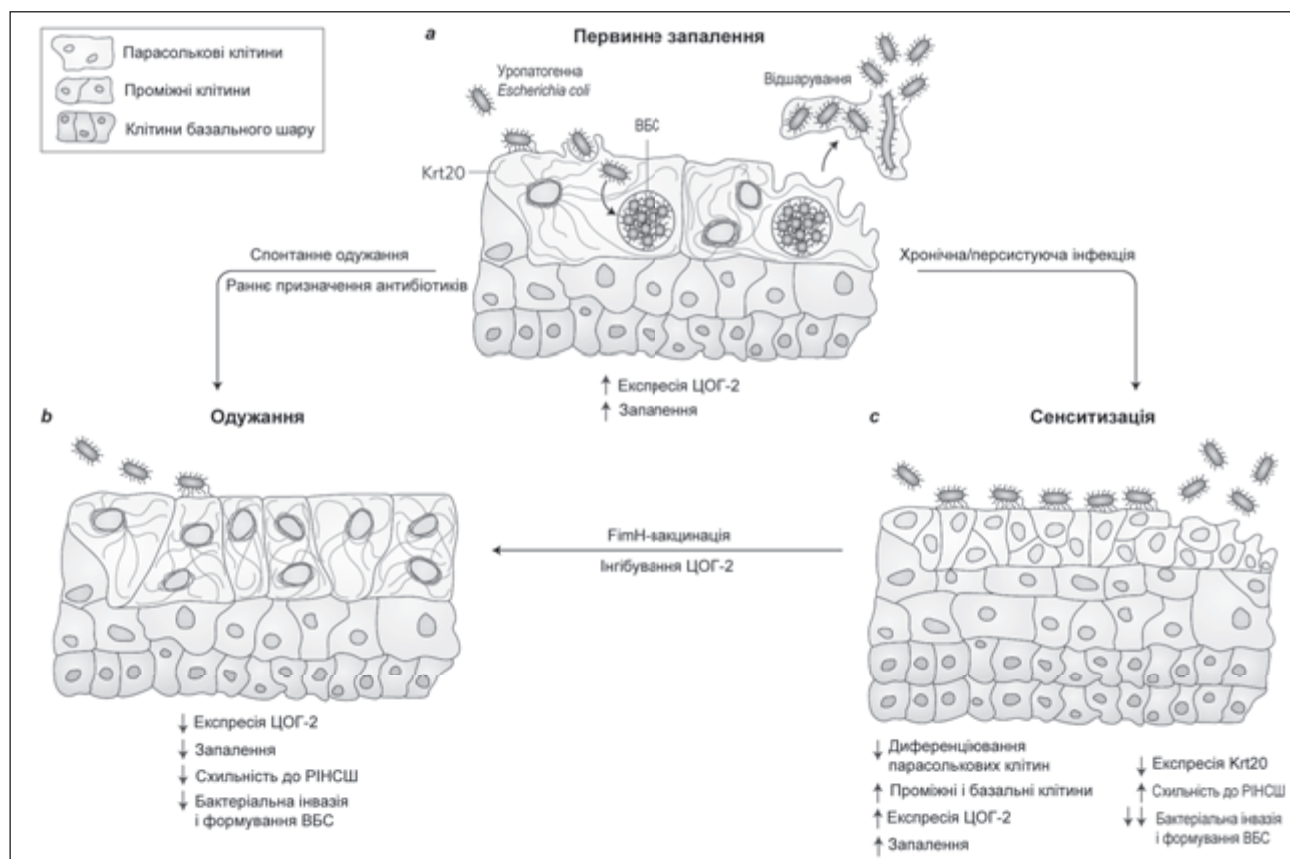
бактерій з епітеліальними клітинами. Необхідність розробки антиадгезивної терапії для боротьби із захворюваннями, викликаними мікробними агентами, є особливо актуальною. Можливість застосування такого підходу зараз інтенсивно вивчається. Подальші дослідження поверхневих вуглеводів людських клітин і бактеріальних лектинів допоможуть отримати більш ефективні інгібітори мікробної адгезії. Однак слід дотримуватись важливої умови: оскільки різноманітні інфекційні агенти, навіть різні бактеріальні клітини в межах одного й того ж штаму, можуть мати широкий спектр вуглеводних властивостей, для запобігання захворюванням або їх лікування, напевно, знадобляться суміші інгібіторів [13].

Терапевтична дія на біоплівку може бути спрямована на механізми першочергової адгезії бактерій до поверхні, блокування синтезу або деструкцію полімерного матриксу, порушення міжклітинного обміну

інформацією, а також може поєднуватись із власне бактерицидними агентами. Дана модель лікування, дія якого спрямована на структуру й функцію біоплівок, може виявитись більш ефективною, ніж стандартна антибактеріальна терапія [18].

Виявлена нова ціль для впливу на бактерії з метою підвищення ефективності антибактеріальної терапії — позаклітинна ДНК матриксу біоплівок. Використання ДНК матриксу як додаткової мішені терапії дозволяє підвищити ефективність дії антибіотиків на бактерії різних родин, що входять до складу біоплівок, знизити ймовірність виникнення, поширення й зберігання резистентності до лікарського засобу, скоротити загальну тривалість лікування, зменшити термін перебування пацієнтів у стаціонарі й знизити частоту виникнення рецидивів захворювання [11].

Інший шлях покращення дії антибіотиків на біоплівку — удосконалення форм їх доставки [13]. Ві-



**Рисунок 1. Особливості колонізації сечових шляхів уропатогенною *Escherichia coli* і відповідь організму при виникненні рецидивів ІСШ:** а) інфікування сечового міхура дорослої людини уропатогенною *Escherichia coli* включає: адгезію бактерій, інвазію та внутрішньоклітинну реплікацію всередині клітин поверхневого шару уротелію з формуванням внутрішньоклітинних бактеріальних спільнот. Інфекція призводить до швидкої міграції нейтрофілів, експресії ЦОГ-2, індукції запалення й наступного відшарування клітин поверхневого шару; б) клітини поверхневого шару зменшені в розмірах і мають змінений транскрипційний і протеомічний профіль, включно зі зниженою експресією ЦОГ-2 і розвитком запалення. Після вилікування зменшилась сприйнятливість до бактеріальної інвазії та підвищилась стійкість до наступних ІСШ; в) у сенсибілізованому сечовому міхурі ІСШ перебігають хронічно при первинному інфікуванні. Навіть після проведеної антибіотикотерапії клітини поверхневого шару уротелію зменшуються в розмірах, стають незрілими (одноядерними), кількість клітини проміжного й базального шару збільшується. Наступне інфікування не призводить до проникнення бактерій, але адгезія до зміненого епітелію сечового міхура призводить до підвищення нейтрофільних хемокінів, факторів розвитку мієлоїдних клітин, експресії ЦОГ-2 та індукції запалення [16]

**Примітки:** ВЕС — внутрішньоклітинна бактеріальна спільнота; ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2; РІНСШ — рецидивуючі інфекції нижніх сечових шляхів.

домо, що ліпосомальний комплекс амфотерицину В має виражену активність щодо резистентних біоплівок, продукованих *Candida* spp., що дозволяє використовувати його при системних інвазивних мікозах [9].

До ферментів, що викликають деструкцію матриксу біоплівки, відносять протеази й дезоксирибонуклеази. Так, використання ДНКази запобігає *in vitro* утворенню біоплівки представниками роду *Staphylococcus* і *Enterococcus* [19]. Доведена ефективність ферменту дисперсин Б при його застосуванні щодо біоплівки *S.aureus* і *S.epidermidis* [20]. У даний час проводяться дослідження можливості використання різноманітних антибіоплівкових агентів у клінічній практиці.

Одним з напрямків впливу на біоплівки є використання фізичних факторів. Низка авторів відмічають ефективність імпульсних електричних полів, акустичних ударних хвиль, ультразвуку [12]. Дослідження показали ефективність поєднання антибіотиків та ультразвуку в боротьбі з біоплівками.

Низка наукових робіт вказують на ефективність антимікробних пептидів щодо бактеріальної біоплівки ізолятів *P.aeruginosa*, виділених від пацієнтів із муковісцидозом [5]. Ці речовини зв'язуються з фрагментами клітинних мембран мікроорганізмів, порушуючи її стабільність. У дослідженнях показано, що деякі пептиди здатні запобігати утворенню біоплівки золотистим стафілококом [11].

На думку багатьох авторів, використання бактеріофагів може стати альтернативою використанню антибіотиків у боротьбі з біоплівками [6]. Бактеріофаги спроможні виділяти ферменти, що сприяють деструкції матриксу біоплівки. Крім того, вони викликають лізинг клітин-персистерів, стійких до багатьох агентів. Процес реплікацій бактеріофагів відбувається в бактеріальних клітинах біоплівок, що викликає руйнування їх структури. Проведені дослідження підтвердили ефективність їх застосування в профілактиці утворення біоплівки *S.epidermidis* і *P.aeruginosa* на медичному обладнанні [7].

На сьогодні утворення біоплівок госпітальними ізолятами бактерій становить серйозну загрозу для практичної сфери охорони здоров'я. Розробляються нові підходи до ідентифікації й вивчення біоплівок, включно з імунною відповіддю на інфекції, пов'язані з біоплівками, змінюється тактика застосування антибіотиків, а також проводиться пошук інгібіторів міжклітинної сигналізації, ферментів та інших методів руйнування біоплівок.

Одним з варіантів впливу на утворення й руйнування біоплівок є використання хімічних сполук, що поєднують декілька властивостей: накопичуватись у сечі, глибоко проникати в біоплівки й уротелій, а також впливати на збудники. Ці властивості має відома сполука — метилтіонінію хлорид (МХ), або метиленовий синій, що є компонентом відомого європейського препарату Пембіна-Блю.

Метилтіонінію хлорид є індуктором окиснювального стресу. Раніше вважалося, що протигрибкова дія МХ можлива за рахунок зміни окисно-відновного статусу

*C.albicans* [15]. Крім того, МХ застосовувався для того, щоб викликати окисно-відновні процеси в отриманих від людини ендотеліальних клітинах [10]. Проведене більш широке спостереження підтвердило цей ефект МХ проти *Candida* й *Mycobacterium*, демонструючи збільшення генерації активних форм кисню. Було досліджено, що оброблені МХ клітини показали вищий рівень флуоресценції порівняно з необробленими клітинами, так само як клітини, оброблені перекисом водню. Крім того, формування активних форм кисню поновлювалось у присутності антиоксиданту в обробленій МХ клітині.

МХ пригнічує формування біоплівки. Біоплівки слугують оборонними системами для мікроорганізмів. У складі біоплівок вони не чутливі до антибіотикотерапії й можуть створювати джерела стійкої інфекції. Раніше повідомлялося про гальмування морфогенетичного перемикавання під час лікування МХ, що змусило вивчати фактор вірулентності, а саме формування біоплівки [9]. Формування біоплівки вивчалось трьома незалежними методами — це кількісне визначення біоплівки за допомогою тесту МТТ (3-[4,5-диметилтіазол-2-іл]-2,5-дифеніл-тетразолію бромід) із зображенням метаболічної активності, візуалізація забарвленої калькофлуором білим (Calcofluor white) клітини й оцінювання висушеної маси. Усі три методи виявляють значне пригнічення формування біоплівки обох патогенів за наявності МХ. Отже, МХ є потужним інгібітором формування біоплівки *C.albicans* і *M.smegmatis* [6] (рис. 2).

На поверхні бичачої емалі культивовано біоплівки з асоціацій *Actinomyces viscosus*. Фотомеханічна хвиля, згенерована шляхом лазерної абляції, направлена на біоплівку в присутності 50 мкг/мл розчину МХ. Проникаюча здатність МХ вимірювалася за допомогою конфокальної лазерної сканувальної мікроскопії. Надалі біоплівки було опромінено світловою хвилею довжиною 666 нм. Після освітлення бактерії було висіяно на живильне середовище — кров'яний агар. Потім було підраховано кількість колоній бактерій, що вирости.

Методом конфокальної лазерної сканувальної мікроскопії виявлено, що однієї фотомеханічної хвилі достатньо для збільшення глибини проникнення МХ у біоплівку до 75 %. Це збільшило концентрацію МХ у біоплівці й сприяло її фотодеструкції.

З огляду на наведені дані великий інтерес становить використання препарату Пембіна-Блю, що утримує у своєму складі МХ, для лікування катетер-асоційованих інфекцій сечових шляхів (КАІСШ).

**Метою** проведеного дослідження було визначення клініко-лабораторної ефективності використання Пембіни-Блю у хворих із катетер-асоційованими інфекціями сечових шляхів.

### Матеріали та методи

Проведено клініко-лабораторне обстеження 58 хворих, у яких було діагностовано катетер-асоційовані інфекції сечових шляхів. 30 хворих основної групи (ОГ) отримували препарат Пембіна-Блю по 1 капсулі двічі на день протягом 1 місяця. 28 хворих

групи порівняння (ГП) отримували комбінований рослинний препарат із сечогінним та уроантисептичним ефектом. Середній вік хворих а ОГ становив  $37,0 \pm 5,7$  року, а в ГП —  $41,0 \pm 7,3$  року. Дані про розподіл пацієнтів залежно від характеру патології наведені в табл. 1.

Як видно з табл. 1, в обох групах переважали хворі з уретральними стентами, встановленими з приводу сечокам'яної хвороби (СКХ). У дослідженні брали участь пацієнти, термін стентування яких був понад місяць. 84,2 % хворих ОГ і 82,35 % ГП перенесли оперативні втручання (ендоскопічні або лапароскопічні) з приводу СКХ. У 23,3 % пацієнтів ОГ і 21,4 % хворих ГП проводилось дренування сечового міхура внаслідок гострої затримки сечі при доброякісній гіперплазії простати. 4 хворим ОГ (13,4 %) і 5 хворим ГП (17,9 %) було встановлено нефростомічні дренажі з приводу субренальної обструкції.

Критеріями оцінки ефективності проведеного лікування були клінічні прояви й лабораторні показники: загальний аналіз сечі й бактеріологічне її дослідження.

### Результати дослідження

Результати оцінки клінічної ефективності проведеного лікування у хворих обох груп наведені в табл. 2.

Як свідчать дані табл. 2, застосування препарату Пембіна-Блю призвело до вірогідної зміни таких показників: біль у попереку — з 94,7 до 52,6 %, гематурія — з 89,5 до 42,1 %, лихоманка — з 84,2 до 47,4 %, дизурія — з 78,9 до 68,4 %. На відміну від цього вірогідні зміни в ГП стосувались лише такого показника, як гематурія, — з 88,2 до 58,8 % (рис. 3).

Окремо зупинимось на такому показнику, як субфебрильна лихоманка. В основній групі цей показник змінився вірогідно — з 84,2 до 47,4 %, у групі порівняння — ні (з 82,4 до 70,6 %). Насправді цей показник має

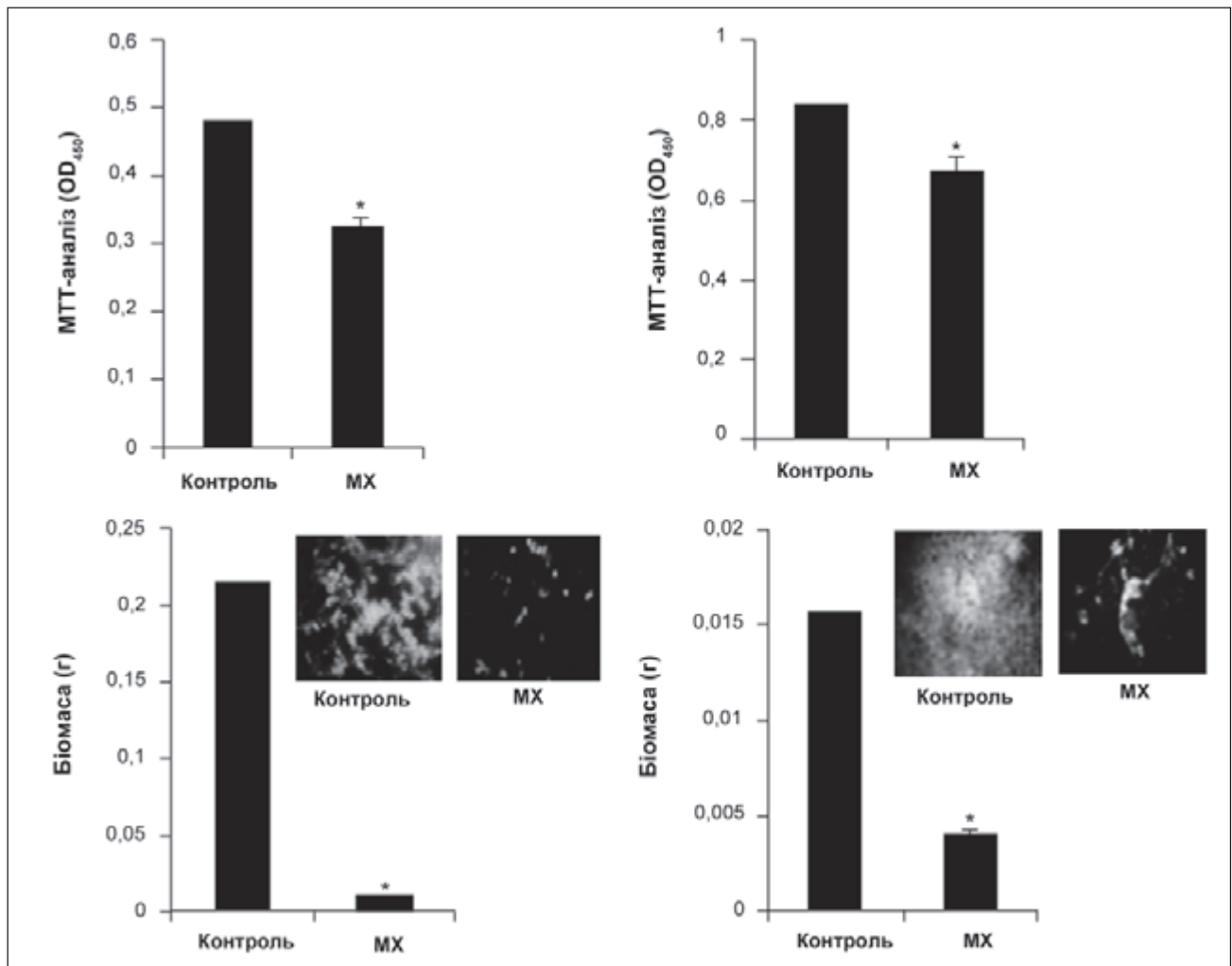


Рисунок 2. Вплив МХ на формування біоплівки: а) на верхній панелі подано вплив МХ на формування біоплівки *S. albicans* на полістироловій поверхні у вигляді гістограми й кількісне зображення за даними МТТ-тесту. Нижня панель — вплив МХ на формування біомаси біоплівок на аркушах силікону. Фотовставка показує процеси інгібування в біоплівці методом люмінесцентної мікроскопії клітин, забарвлених калькофлуором білим, у присутності МХ; б) верхня панель подає вплив МХ на формування біоплівки *M. stegatis* на полістироловій поверхні у вигляді гістограми й кількісне зображення за даними МТТ-тесту. Нижня панель — вплив МХ на формування біомаси біоплівок на аркушах силікону. Фотовставка демонструє процеси інгібування в біоплівці методом люмінесцентної мікроскопії клітин, забарвлених калькофлуором білим, у присутності МХ [20]

Примітка: \* —  $p < 0,05$ .

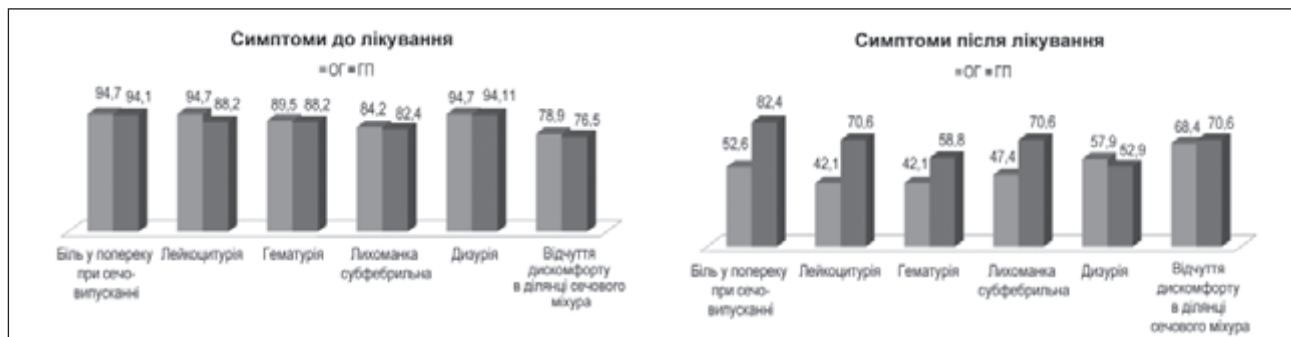
**Таблиця 1. Характеристика хворих з катетер-асоційованими інфекціями сечових шляхів**

Характеристика хворих із КАІСШ	Кількість хворих			
	ОГ		ГП	
	Абс.	%	Абс.	%
Сечовідний стент із приводу сечокам'яної хвороби	19	63,3	17	60,7
Уретральний катетер із приводу доброякісної гіперплазії простати	7	23,3	6	21,4
Нефростомічний дренаж	4	13,4	5	17,9

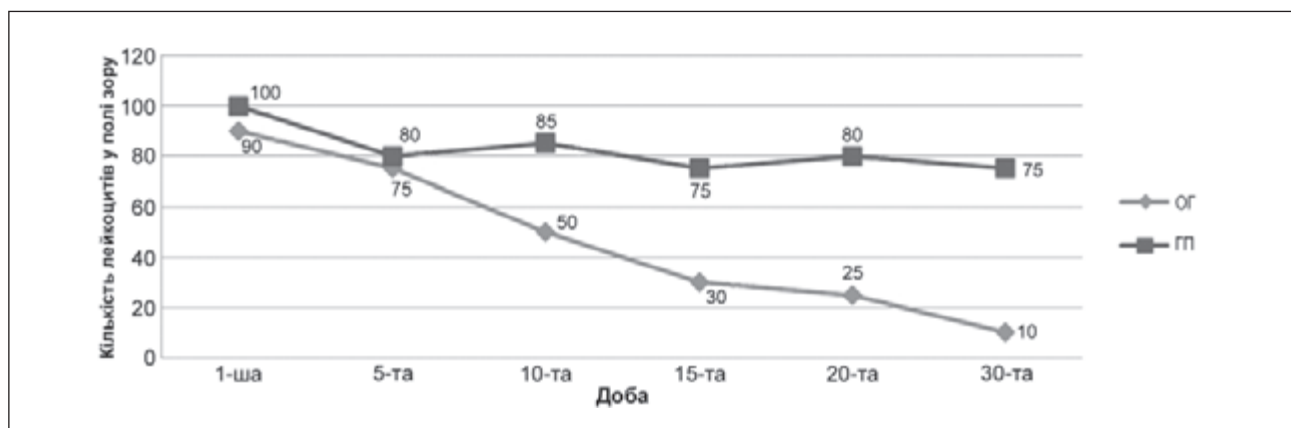
**Таблиця 2. Клінічна ефективність проведення лікування у хворих з катетер-асоційованими інфекціями сечових шляхів (відсоток хворих)**

Симптоми	До лікування		Після лікування	
	ОГ	ГП	ОГ	ГП
Біль у попереку при сечовипусканні	94,7	94,1	52,6*	82,4
Лейкоцитурія	94,7	88,2	42,1*	70,6
Гематурія	89,5	88,2	42,1*	58,8*
Лихоманка субфебрильна	84,2	82,4	47,4*	70,6
Дизурія	94,7	94,11	57,9*	52,9*
Відчуття дискомфорту в ділянці сечового міхура	78,9	76,5	68,4	70,6

Примітка: \* –  $p < 0,05$ .



**Рисунок 3. Динаміка клініко-лабораторних показників у пацієнтів обох груп у процесі лікування**



**Рисунок 4. Динаміка лейкоцитурії в пацієнтів з катетер-асоційованими інфекціями сечових шляхів у процесі лікування**

**Таблиця 3. Бактеріологічна ефективність лікування хворих із катетер-асоційованими інфекціями сечових шляхів**

Вид збудника	Кількість штамів		Ліквідація збудника		Зберігання збудника	
	ОГ	ГП	ОГ	ГП	ОГ	ГП
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	5	6	2	1	3
<i>Staphylococcus spp.</i>	11	9	9	4	2	5
<i>Streptococcus spp.</i>	4	5	4	4	–	1
<i>Escherichia coli</i>	7	8	7	3	–	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2	–	1	1	1
Відсутність росту	5	6	–	–	–	–
Усього	30	35	24	14	4	15

**Таблиця 4. Клінічна ефективність лікування хворих ОГ**

Клінічний результат	Кількість хворих	
	Абс.	%
Найкращий	23	76,7
Задовільний	5	16,7
Незадовільний	2	6,6
Усього	30	100,0

велике значення не лише як маркер активності запального процесу, але й як суб'єктивний фактор, що є дуже важливим для оцінки самопочуття хворої людини.

Не менш важливим критерієм для оцінки ефективності лікування була динаміка лейкоцитурії, що подана на рис. 4. Є досить показовим той факт, що використання препарату Пембіна-Блю було більш ефективним щодо антисептичної дії.

Якщо характеризувати динаміку лейкоцитурії в процесі лікування, слід зазначити, що починаючи з 10-ї доби різниця між показником кількості лейкоцитів у полі зору в ОГ та ГП була вірогідною ( $p < 0,05$ ).

Дані щодо бактеріологічної ефективності є також досить показовими, вони демонструють перевагу лікування з використанням препарату Пембіна-Блю.

Стосовно клінічної ефективності лікування хворих ОГ слід орієнтуватись на дані табл. 4.

Як свідчать дані табл. 4, хворі ОГ оцінили ефективність лікування як найкращу в 76,7 % випадків, як задовільну — у 16,7 %, тобто 93,4 % хворих лишилися задоволеними результатами лікування. Не в останню чергу це пов'язано з тим, що прийом Пембіна-Блю не супроводжувався побічними діями, які б призвели до припинення його застосування.

### Висновки

Використання Пембіна-Блю у хворих з катетер-асоційованими інфекціями сечових шляхів виявилось ефективним у 86,7 % пацієнтів і привело до вірогідного покращення клінічних і лабораторних показників.

93,4 % хворих оцінили результативність проведеного лікування як найкращу та задовільну, що дає змогу рекомендувати Пембіна-Блю до застосування в пацієнтів з ускладненими інфекціями сечових шляхів.

### Список літератури

1. Винник Ю.С., Перьянова О.В., Онзудь Е.В. Микробные биопленки в хирургии: механизмы образования, лекарственная устойчивость, пути решения проблемы. *Новости хирургии*. 2010. № 6. С. 115-122.
2. Гинцбург А.Л., Кузнецов О.Ю. Бактериальная колония как сложное организованное сообщество клеток. *Микробиология*. 2005. № 2. С. 3-7.
3. Лоран О.Б. Воспалительные заболевания органов мочевой системы. 2008. 88 с.
4. Azevedo A.S. et al. Impact of polymicrobial biofilms in catheter-associated urinary tract infections. *Crit. Rev. Microbiol.* 2017 Aug. 43(4). 423-439.
5. Hoyle B.D., Williams L.J., Costerton J.W. Production of mucoid exopolysaccharide during development of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *Infect. Immun.* 1993. 61. 777-780.
6. Geller M., Gama C.R.B., Guimaraes O.R., Varella R.B., Oliveira L., Fonseca A., De Paoli S., de Paoli F. Recurrent urinary tract infections. 2008. P. 63-69.
7. Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Annual Review of Biochemistry*. 2009. Vol. 78. P. 119-146.
8. Hooton T.M. et al. 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.* 2010. 50(5). 625-63.
9. Lee J.A., Robbins N., Xie J.L., Ketela T., Cowen L.E. Functional Genomic Analysis of *Candida albicans* Adherence Reveals a Key Role for the Arp2/3 Complex in Cell Wall Remodelling and Biofilm Formation. *PLoS Genetics*. 2016. Vol. 12. № 11. Article ID e1006452.
10. May J.M., Qu Z.-C., Whitesell R.R. Generation of oxidant stress in cultured endothelial cells by methylene

blue: Protective effects of glucose and ascorbic acid. *Biochemical Pharmacology*. 2003. Vol. 66. № 5. P. 777-784.

11. Tanwar J., Das S., Fatima Z., Hameed S. Multidrug-resistance: an emerging crisis. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2014. Vol. 2014. Article ID 541340. 7 p.

12. Costerton J.W., Ellis B., Lam K., Johnson F., Khoury A.E. Mechanism of electrical enhancement of efficacy of antibiotics in killing biofilm bacteria. 1994. 38. 2803-2809.

13. McCaulif L.A., Xu Z., Li R. et al. Multiple surface regions on the Niemann-pick C2 protein facilitate intracellular cholesterol transport. *The Journal of Biological Chemistry*. 2015. Vol. 290. № 45. P. 27321-27331.

14. Losick R., Kaiser D. Why and how bacteria communicate. *Sci. Amer*. 1997. February. P. 68-73.

15. Ansari M.A., Fatima Z., Hameed S. Antifungal action of methylene blue involves mitochondrial dysfunction and disruption of redox and membrane homeostasis in

*C.albicans*. *The Open Microbiology Journal*. 2016. Vol. 10. P. 12-22.

16. Glen C., Schembri M. Remodeling recurrent infection. *Nature Microbiology*. 2016. 2. 16256. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.256.

17. Olson M.E., Ceri H., Morck D.W., Buret A.G., Read R.R. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. *Can. J. Vet. Res*. 2002. Vol. 66. P. 86-92.

18. Gilbert P., Das J., Foley I. Biofilm susceptibility to antimicrobials. *Adv. Dent. Res*. 1997. 11. 160-167.

19. Wainwright M., Phoenix D.A., Gaskell M., Marshall B. Photobactericidal activity of methylene blue derivatives against vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. *J. Antimicrob. Chemother*. 1999. 44. 823-825.

20. Wainwright M., Phoenix D.A., Laycock S.L., Wareing D.R.A., Wright P.A. Photobactericidal activity of phenothiazinium dyes against methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol. Lett*. 1998. 160. 177-181. ■