

ОГЛЯД

УДК 579.61: 579.262: 616-022

БІОПЛІВКИ ТА ЇХ РОЛЬ В ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Недашківська В.В., Дронова М.Л., Вринчану Н.О.

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ, Україна

Формування біоплівок – організованих угруповань мікроорганізмів, є однією із основних стратегій їх виживання не тільки у навколишньому середовищі, але й у макроорганізмі. Дослідженням у цій галузі приділяється значна увага науковців, оскільки здатність патогенних бактерій до плівкоутворення створює суттєві проблеми у клінічній практиці – істотно підвищується стійкість до дії антимікробних препаратів та факторів імунного захисту макроорганізму. На даний час відомо, що біоплівки характеризуються етапністю розвитку, наявністю позаклітинного матриксу та здатністю до саморегуляції за рахунок міжклітинної комунікації (система *quorum sensing*), що дозволяє обрати принципово нові мішені для антибіоплівкової терапії. У більшості випадків біоплівкові мікроорганізми викликають хронічні форми захворювань, а при дисемінації та вивільненні планктонних форм здатні призводити до загострення запальних процесів. Біоплівки, утворені бактеріями, грибами або мікробними асоціаціями, ускладнюють перебіг ранового процесу, спричиняють хвороби ЛОР-органів, інфекції м'яких тканин та кісток, дихальної, видільної, серцево-судинної системи, запальні процеси статевих органів, шлунково-кишкового тракту та ін. Експериментально доведено, що мікроорганізми здатні формувати біоплівки не лише на біотичних, але і на абіотичних поверхнях. Особливої уваги заслуговують інфекції, пов'язані з медичними пристроями – катетерами, стентами, штучними клапанами тощо, оскільки біоплівки можуть розвиватись на них вже у перші дні після встановлення. Детальні дослідження властивостей біоплівок істотно доповнюють відомості щодо відносин бактерій та грибів з організмом людини, механізмів розвитку інфекційного процесу та впливу антимікробних препаратів на мікроорганізми. На основі цих даних медична мікробіологія, клінічна та експериментальна фармакологія активно розробляють нові підходи до діагностики і лікування гнійно-запальних процесів, викликаних біоплівками.

Ключові слова: мікроорганізми, біоплівки, інфекційні захворювання.

Вступ. Традиційну мікробіологію з 1880 р. до середини ХХ століття називають «періодом чистої культури», оскільки мікроорганізми розглядалися як планктонні клітини, а більшість мікробіологічних досліджень проводились з використанням чистої культури, яка розмножується на рідких та щільних поживних середовищах [26].

Вперше бактерії, асоційовані з біотичною поверхнею (наліт на зубах), виявив А. ван Левенгук у 1684 р., з абіотичною – А.Т. Ненрісі (1933 р), на поверхні зануреної у воду пластини [26]. Перша стаття з використанням терміну «біоплівки» опублікована Т. Родовською та М. Лазаревою у 1961 р. [11], а вже у 1999 р. біоплівки (агрегати, скупчення) були визначені як «структурована спільнота бактеріальних клітин, оточених полімерним матриксом, прикріпленим до поверхні» [29]. Увага дослідників до біоплівок зростає щорічно, кількість публікацій за період 1980–2010 рр. складає близько 20 тис. [26].

На основі здатності мікроорганізмів до утворення біоплівок функціонує значна кількість біотехнологічних процесів, зокрема, система очистки стічних вод, біоремедіація ґрунтів, мікробне вилучення металів з руди тощо [9].

Біоплівки є суттєвою проблемою у промисловості: мікроорганізми пошкоджують корпуси кораблів та про-

мислових трубопроводів, зокрема нафтопроводів, а також труби, які постачають питну воду. Надходження в організм людини збудників інфекцій через вживання неякісної води може нанести шкоду здоров'ю людини [42, 43, 55, 63]. Проблемою є також забруднення ємкостей для зберігання та переробки харчових продуктів, зокрема, молока. Встановлено, що термофільна бактерія *Bacillus stearothermophilus* здатна формувати біоплівки на їх поверхні та мігрувати в рідину під час обробки, що впливає на безпеку молочних продуктів [73].

Для біоплівок, сформованих бактеріями, грибами та мікробними асоціаціями, притаманні загальні закономірності життєдіяльності, зокрема етапність розвитку біоплівки, яка включає 3 стадії (рис. 1).

Для адгезії мікроорганізмів до поверхні та утворення колоній необхідні певні умови, зокрема, наявність субстрату (органічного, неорганічного походження), фізичних факторів та відповідних бактеріальних структур (джгутиків, фімбрій, пілей). Забезпечують адгезію бактерій до субстрату також ліпополісахариди (ЛПС). Так, у *Pseudomonas aeruginosa* порушення біосинтезу ЛПС Б-типу призводить до втрати здатності синьогнійної палички взаємодіяти з гідрофільними поверхнями, незва-

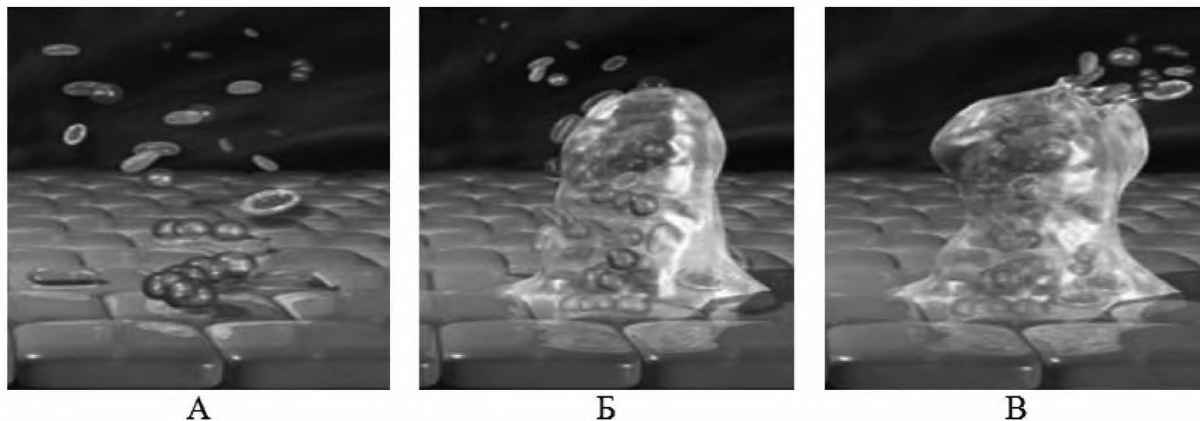


Рис. 1. Формування біоплівки: А - адгезія планктонних форм бактерій до поверхні; Б - формування матриксу та організація біоплівки; В - відокремлення нових планктонних мікроорганізмів [5].

жаючи на нормальне функціонування джгутиків та фімбрі [49]. Сприяють адгезії відповідна температура, тиск, рН-середовища тощо. Дослідженнями встановлено, що бактеріальна адгезія відбувається за рахунок сил Ван-дер-Ваальса, стеричних та електростатичних взаємодій [37, 62]. На адгезію впливають також гідрофобні/гідрофільні властивості взаємодіючих поверхонь [69]. На завершальних етапах адгезії значну роль відіграють стабілізуючі фактори, у більшості – білкового або полісахаридного походження. Так, мутантні штами *P. aeruginosa* (дефектні за полісахаридом Psl) здатні взаємодіяти з субстратом, однак втрачають здатність закріплюватись на ньому. У *Escherichia coli* стабілізуючим фактором є білок Ag43 [70].

Після завершення етапу адгезії відбувається поділ клітин та формування моношару з наступною реорганізацією і утворенням структурних одиниць біоплівки – мікроколоній. Стадія дозрівання включає 2 етапи: синтез компонентів матриксу та формування архітектури біоплівки, яка набуває форми піраміди або гриба (рис. 1 Б, В). Така структура забезпечує клітини усіх кластерів поживними та іншими речовинами, необхідними для її розвитку. На етапі утворення структури біоплівки екскретуються полісахариди міжклітинної адгезії, які в присутності двовалентних катіонів забезпечують зв'язування окремих клітин та їх взаємодію [32]. Встановлено, що частка позаклітинного матриксу у біоплівці становить 75-90 %, клітин - 10-25 %, в залежності від видового складу мікробіоти, що входить до її складу [38].

Заключна фаза – фаза розпаду біоплівки, вивільнення поверхневих клітин, які колонізують нові біотичні та абіотичні поверхні. У руйнуванні біоплівки приймає участь альгінатліаза (*P. fluorescens*, *P. aeruginosa*), N-ацетилгепаросанліаза (*E. coli*), гіалуронідаза (*Streptococcus* spp.) та ін. [68]. Одночасно з цим відбувається регуляція експресії генів, відповідальних за утворення джгутиків, активація механізмів, які забезпечують рух мікроорганізмів, знижується активність генів, що кодують порини. Ці процеси завершують цикл розвитку біоплівки.

Процес формування біоплівки регулюється складними механізмами міжклітинної комунікації quorum sensing (QS), яка вперше описана К.Н. Nealson (1970 р.) як система регуляції біоломінісценції у морської бактерії *Vibrio fischeri* [57]. Сигнальна система QS включає два обов'язкові компоненти: низькомолекулярний регулятор (аутоіндуктор – AI), який легко дифундує через клітинну мембрану та рецепторний регуляторний білок, з яким зв'язується аутоіндуктор [3]. При досягненні певної щільності популяції AI накопичуються до необхідного порогового значення та взаємодіють із відповідними регуляторними білками, що викликає різку індукцію експресії певних генів, відповідальних за синтез альгінату, ДНК та інших речовин [24]. AI є індукторами генів, які регулюють метаболізм, вірулентність та патогенність мікроорганізмів. Використовуючи QS, мікроорганізми здійснюють внутрішньовидову, міжвидову комунікацію та взаємодіють з вищими еукаріотами.

Внутрішньовидова комунікація у грамнегативних бактерій здійснюється N-ацил-L-гомосеринлактонами (АГЛ), у грампозитивних – олігопептидами (рис. 2).

АГЛ забезпечують широкий спектр функцій, зокрема плазмідну кон'югацію у *Agrobacterium tumefaciens* [45], експресію генів вірулентності у *V. cholerae*, *Burkholderia*

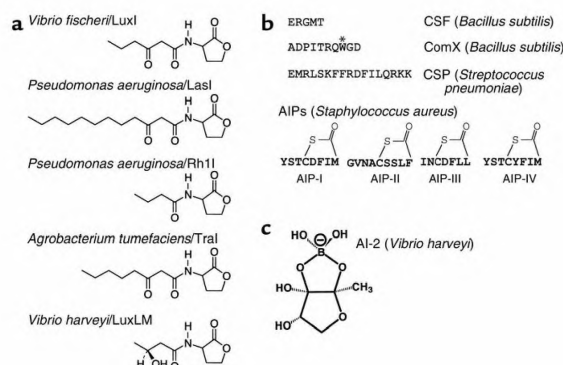


Рис. 2. Структури бактеріальних аутоіндукторів: а - аутоіндуктори деяких грамнегативних бактерій (АГЛ); б - аутоіндуктори грампозитивних бактерій (AIP); в - аутоіндуктор (AI-2) з *V. harvey* [34].

sepacia і *P. aeruginosa* (I, II, IX, XI, XIII) [21, 26, 71], синтез антибіотика *Erwinia carotovora* [56] та ін. Деякі грамнегативні бактерії здатні утворювати декілька АГЛ, які включають ацилланцоги та відрізняються за кількістю атомів вуглецю (C4, C6, C8 та ін.).

У грампозитивних бактерій сигнальна молекула є пептидом, який складається з 5–17 амінокислот [34]. З клітини сигнальні пептиди виводяться шляхом активного транспорту, взаємодіють з трансмембранними рецепторами у двокомпонентній системі регулювання, що активізує міжклітинну відповідь. В основі цього регулювання – бактеріальна щільність, збільшення якої супроводжується накопиченням сигнальних молекул пептидного походження. QS-контрольовані процеси забезпечують спорування у *B. subtilis* [17], вірулентність у *Enterococcus faecalis* [72] та *Staphylococcus aureus* [47].

Комунікативні зв'язки між бактеріями різних видів здійснюються AI-2, які представлені декількома сигнальними медіаторами і вперше виявлені С. Лие-Ганг та Е.А. Меігхен у *V. harveyi* (1989 р.).

Дослідженню біоплівки приділяється значна увага науковців, оскільки здатність патогенних бактерій до плівкоутворення створює суттєві проблеми у клінічній практиці – істотно підвищується стійкість до дії антимікробних препаратів та факторів імунного захисту макроорганізму. Експериментально доведено, що планктонні форми бактерій та грибів у більшості випадків спричинюють гострі запальні процеси та загострення хронічних захворювань (спостерігається при розриві біоплівки і дисемінації збудника), біоплівкові мікроорганізми – хронічні форми захворювань, серед яких хвороби ЛОР-органів, інфекції м'яких тканин, дихальної, видільної системи, запальні процеси статевих органів, шлунково-кишкового тракту, хронічний остеомієліт та ін.

Біоплівки в оториноларингології

Дані проведених експериментальних та клінічних випробувань доводять важливу роль біоплівок у розвитку хронічної ЛОР-патології. Біоплівкові мікроорганізми здатні обумовити хронічний середній отит, хронічний аденоїдит та хронічний риносинусит (рис. 3) [5, 19, 30]. Так, при обстеженні матеріалу, отриманого з тимпаностомічних трубок від 26 дітей з хронічною та рецидивуючою патологією середнього вуха, біоплівки патогенних

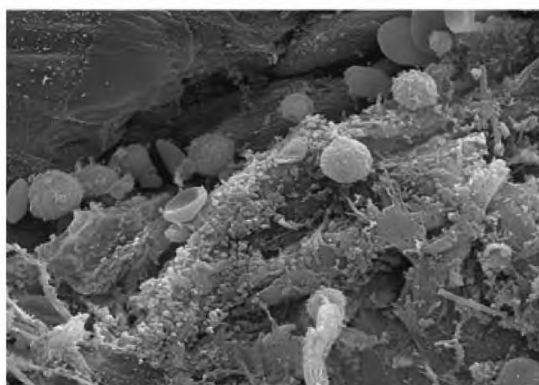
бактерій виявлені у 92 % хворих [31], з поверхні видалених аденоїдів – у 8 із 9 випадків [46]. У хворих на хронічний риносинусит біоплівки були виявлені у 41,7 % пацієнтів, про що свідчать дані дослідження 24 зразків слизової, отриманої з гратчастого лабіринту [61]. Результати ПЦР та скануючої лазерної мікроскопії зразків біопсії епітелію біоплівки підтверджують здатність мікроорганізмів до плівкоутворення на гортані та голосових зв'язках [22, 30].

Найчастіше з біоплівок ЛОР-органів виділяють *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis*, останній є найбільш поширеним видом бактерій, виділених з зіву дорослих пацієнтів, разом з тим їх роль у патогенезі захворювань ЛОР-органів не встановлена [18, 22, 31, 51]. При дослідженні 159 зразків рідини, отриманої з середнього вуха, встановлено, що основними збудниками отитів є *S. pneumoniae* (47,2 %), *S. aureus* (8,8%) та *H. influenzae* (7,4 %) [33]. Встановлено, що біоплівка може бути сформована як монокультурами бактерій, так і мікробними асоціаціями, останні нерідко виявляють у хворих з хронічними синуситами та хронічними отитами.

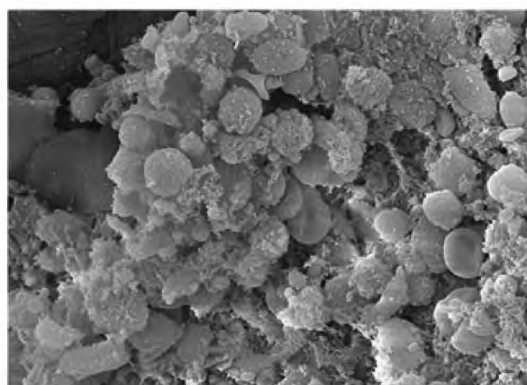
Біоплівки у стоматології

Мікроорганізми на поверхні зуба вперше описані А. ван Левенгуком у 1684 р. З того часу в порожнині рота ідентифіковано більше 700 видів мікроорганізмів, близько 20–25 % з них знаходяться на поверхні зубів, інші – на слизовій оболонці порожнини рота [14, 44, 50]. Мікробна етіологія основних захворювань порожнини рота (карієсу зубів та його ускладнень, а також запальних процесів пародонта) доведена багаточисельними дослідженнями (рис. 4) [10, 14, 44, 50].

Пародонтит – поширене захворювання, причинене біоплівками, що знаходяться на поверхні зубів (зубний наліт). Опосередкована причина розвитку пародонтиту – зубний камінь, який вкритий немінералізованим шаром живих бактерій і безпосередньо не контактує з тканинами ясен. Зубний камінь оптимізує умови для акумуляції мікробного нальоту, викликаючи порушення трофіки тканин. Накопичення зубних відкладень призводить до розвитку як демінералізації твердих тканин зубів, так і хронічних захворювань пародонта: рясному притоку лімфоцитів та моноцитів у сполучну тканину,



А



Б

Рис. 3. Біоплівка на поверхні мигдалини (А) та аденоїди (Б). Мікст-інфекція. Скануюча електронна мікроскопія [19].

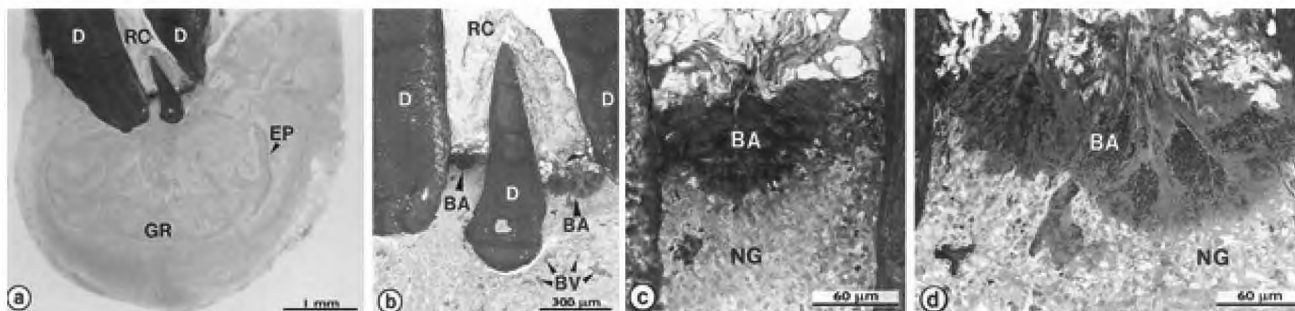


Рис. 4. Біоплівка у ділянці апекса зуба при верхівковому періодонтиті: а, б – апікальна дельта, с, д – латеральні каналі; BA – скупчення бактерій, NG – нейтрофільні гранулоцити, EP – епітелій (По Nair, 2002).

вивільненню лімфокінів, що призводить до пародонтальної деструкції.

При детальному дослідженні зубного нальоту були виділені пародонтальні мікробні комплекси: червоний, зелений, жовтий, помаранчевий та пурпуровий. Червоний комплекс представлений *P. gingivalis*, *B. forsythia* та *T. denticole*, поєднання цих мікроорганізмів супроводжується агресивною дією на пародонт, обумовлює виразну кровоточивість ясен та швидкий перебіг деструктивних процесів в пародонті. До складу зеленого комплексу входять *E. corrodens*, *Capnocytophaga* spp. та *A. actinomycetemcomitans*. Ці бактерії викликають захворювання пародонта, твердих тканин зубів, а також запальні процеси слизової оболонки. Основним фактором вірулентності *A. actinomycetemcomitans* є лейкотоксин, який сприяє лізису нейтрофілів. Жовтий комплекс представлений *S. mitis*, *S. israelis* та *S. sanguis*, пурпуровий – *V. parvula* та *A. odontolyticus*, помаранчевий – *P. nigrescens*, *Prevotella intermedia*, *P. micros*, *C. rectus* та *Campylobacter* spp. *P. intermedia* продукує фосфоліпазу А, порушує цілісність мембран епітеліальних клітин; є активним продуцентом протеаз, здатних розщеплювати білки пародонтальних тканин та тканинної рідини, що сприяє виникненню пародонтальних абсцесів. Зазначені мікробні асоціації знаходяться в стані стабільної біоплівки, яка прикріплена до поверхні зуба або стінок пародонтальної кишені, при цьому склад вільно розміщених мікробних скупчень всередині нього може бути іншим [10].

При дослідженні мікробного пейзажу надясенної та підясенної біоплівок, встановлено, що надясенна мікробна спільнота представлена переважно грампозитивними бактеріями: *S. sanguinis*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *Lactobacillus* spp.; підясенна – грамнегативними: *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *Campylobacter* spp., *Capnocytophaga* spp., *E. corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Treponema denticola* [10]. Пародонтити здатні викликати і гриби, включаючи представників роду *Candida*. Встановлено, що *C. albicans* відіграє важливу роль у патогенезі пародонтиту завдяки своїй здатності проникати у епітелій та викликати лізис моноцитів [13]. Мікроорганізми здатні створювати високі концентрації метаболітів, зокрема, аміаку, перекису водню, оксидантів, діоксиду вуглецю, які впливають як на видовий склад мікроколоній, так і на макроорганізм.

Біоплівки нижніх дихальних шляхів

Біоплівки, утворені бактеріями, грибами або мікробними асоціаціями, здатні спричинити хронічний трахеїт, бронхіт, бронхопневмонію, дифузний панбронхіоліт, ускладнюють перебіг муковісцидозу. Накопичені дані свідчать, що біоплівки можуть відігравати важливу роль при хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ) та бронхоектазах. Основними бактеріями, що входять до складу біоплівки при ХОЗЛ є *H. influenza*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* [6]. Механізм формування біоплівки пов'язаний з пошкодженням епітелію дихальних шляхів через паління або забруднення довкілля. Ці фактори сприяють розвитку запалення та активації макрофагів, нейтрофілів і дендритних клітин, активують клітини адаптивного імунітету, запускають аутоімунні механізми, які викликають хронічний запальний процес.

Хронічна інфекція при бронхоектазії підтримується *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*. Певну роль у формуванні біоплівки при бронхоектазах відіграють також нетуберкульозні мікобактерії [6].

Біоплівки здатні обумовити вентилятор-асоційовану пневмонію, яка є однією з найбільш поширених госпітальних інфекцій і реєструється у 8–28 % пацієнтів, які знаходяться на штучній вентиляції легень. Частота вентилятор-асоційованих пневмоній складає 2–16 епізодів на 1000 днів штучної вентиляції легень, пік захворюваності – 5–9 днів механічної вентиляції [6].

Особливу роль відіграють біоплівки при муковісцидозі, їх розвиток обумовлений наступними факторами: погіршенням мукоциліарного кліренсу, підвищенням щільності поверхневих рецепторів, які здатні зв'язувати бактерії, порушенням фагоцитозу епітеліальними клітинами. Формуванню біоплівки сприяють гіпоксія та слизові пробки, оскільки створюють несприятливі умови для планктонних форм бактерій, сприяють їх адгезії та утворенню біоплівки. При муковісцидозі найчастіше виявляють *H. influenza*, *S. aureus* та *B. cepacia*. В колонізації легень приймає участь і синьогнійна паличка, на перших етапах – немуконічні штами, які через місяці-роки змінюються на мукоїдні [7, 39, 64]. Близько 80 % мукоїдних штампів є мутантами за геном *musA*, який відповідає за продукцію білка MusA – блокує одного із альтернативних сигма-факторів (AlgT/AlgU/s²²), від якого залежить експресія альгінатного оперону. Зміна немуконідного фенотипу на мукоїдний - адаптивний захист бактерій

від фагоцитозу, дефензинів, антибіотиків та інших антимікробних засобів [7]. З біоплівками пов'язане виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії, гнійно-запальних ускладнень у пацієнтів з трахеостомаю, ендотрахеальними трубками та кохлеарними імплантами.

Біоплівки у шлунково-кишковому тракті

Мікробіота шлунково-кишкового тракту – складна екосистема, загальний геном бактерій, які колонізують ШКТ, складає близько 400 тис. генів, що в 12 разів перевищує геном людини. Більшість бактерій ШКТ існують у вигляді біоплівок (рис. 5), оскільки наявність поживних речовин, ряду фізико-хімічних факторів створює ідеальне середовище для адгезії, колонізації мікроорганізмами та утворення ними біоплівок. У складі мікробних співтовариств виживаність бактерій значно збільшується за рахунок підвищення стійкості до факторів імунного захисту людини та дії антимікробних препаратів. Дослідження верхніх відділів ШКТ не виявили значного мікробного обсіменіння, разом з тим відмічається видова різноманітність складу мікробіоти. Однак склад, функції, клінічне значення мікробіоти у повній мірі не визначені.

У здорових людей постійна мікрофлора, яка колонізує слизову оболонку стравоходу, представлена переважно грампозитивними анаеробними мікроорганізмами – лактобацилами та стрептококами [48]. У шлунку дорослої людини міститься відносно невелика кількість мікроорганізмів, які можуть бути визначені стандартними мікробіологічними методами: від 10^2 до 10^4 мікробних клітин в 1 мл шлункового соку. Висока кислотність (рН 1,5–2,0 натще), вплив протеолітичних ферментів та активна моторика створюють відносно несприятливі умови для розмноження бактерій. Експериментально встановлено, що мікробіота шлунка представлена резидентними представниками біотопів респіраторного тракту, ротової порожнини, стравоходу та тонкої кишки. У здорових людей зі слизової оболонки шлунка виділяють *Veillonella* spp., *Lactobacillus* spp., *Clostridium* spp. [4]. Також виявляють бактерії родів *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*. Серед бактерій, які колонізують шлунок виявлено мікроорганізми, які представляють більш ніж 130 родин, 13 типів, серед яких домінуючими є представники

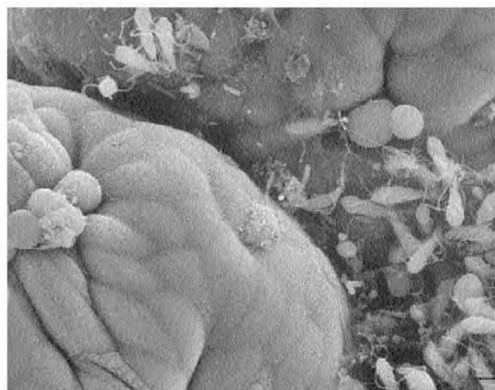


Рис. 5. Біоплівка на стінці тонкої кишки. Електронна мікроскопія [2].

Proteobacteria, *Bacteroides*, *Actinobacteria* та *Fusobacteria* [4].

Біоплівки в сечовій та статевих системах

Біоплівкові мікроорганізми здатні спричинити хронічний простатит, рецидивуючий цистит, пієлонефрит. Біоплівки формуються на уретральних катетерах, стендах, виявляються на сечових камінцях, штучних сечових сфінктерах, пенільних протезах.

При проведенні мікроскопічних досліджень біоплівки були знайдені на поверхні каналу передміхурової залози, що підтверджує їх наявність при хронічному простатиті [52]. Інфекція має висхідний характер, окрім традиційних уропатогенів (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *P. aeruginosa*, *E. faecalis* і *S. aureus*), у пацієнтів виявляють і *Chlamydia trachomatis* та інші грампозитивні й грамнегативні патогени, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma* spp. і *Mycobacteria* spp. [35].

Не дивлячись на загальноприйнятну класифікацію хронічного простатиту, диференціація хронічного небактеріального та бактеріального запалення є питанням дискусійним. Планктонні мікроорганізми внаслідок уретропростатичного рефлюксу потрапляють у протоки простати та ацинуси, обумовлюють постійну імунну стимуляцію та хронічне запалення [59].

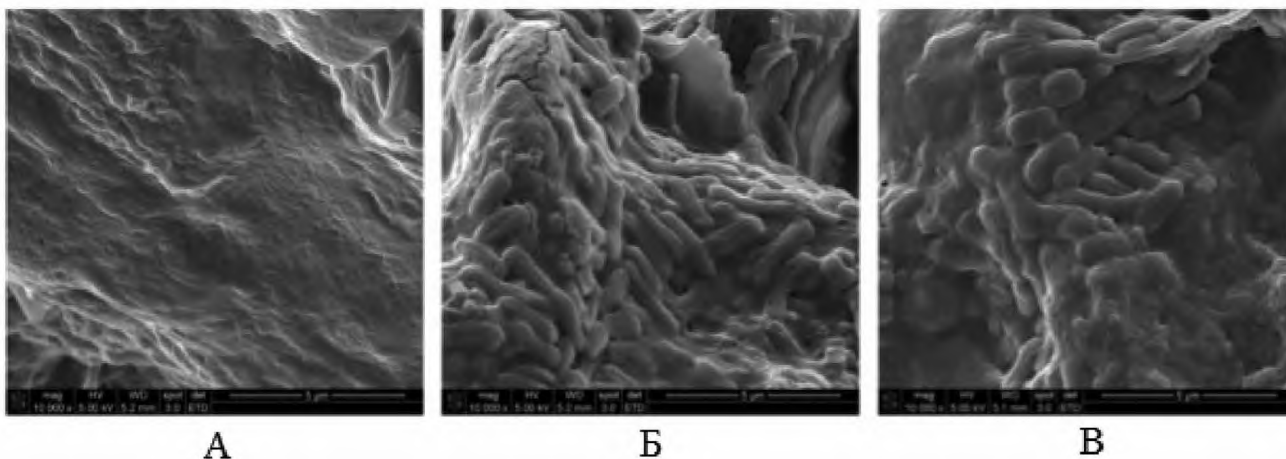


Рис. 6. Жовчні камені. Скануюча електронна мікроскопія.

А – нефібриковані жовчні камені; Б та В – біоплівка *S. typhi*, розміщена на жовчному камені [28].

Детальне дослідження етапів формування біоплівки в сечових шляхах не дало змоги встановити точний механізм адгезії та виживання мікроорганізмів. Уропатогенна кишкова паличка (УКП) зв'язується з поверхневими епітеліальними клітинами сечового міхура, які розпізнають бактеріальні адгезини та ЛПС через Тол-подібні рецептори та стимулюють міграцію нейтрофілів у слизову оболонку сечового міхура. Взаємодіючи з епітелієм через фібрії I типу, кишкова паличка стимулює відлучення поверхнево розміщених епітеліальних клітин, сприяючи розповсюдженню інфекції та виникненню бактеріурії. УКП при хронічному запаленні здатна персистувати впродовж тривалого часу, проникати в уротелій ниркових лоханок та ниркові сосочки і обумовлювати запальний процес. В експериментах *in vivo* встановлено, що першим етапом розвитку пієлонефриту є адгезія мікроорганізмів на уротелії [20]. Біоплівкові мікроорганізми здатні спричинити як безсимптомну бактеріурію, так і ендотоксичний шок внаслідок потрапляння токсинів у системний кровоток.

Інфекційний процес сприяє утворенню каменів і у нирках, внаслідок зв'язування бактерій з мінеральними субстратами за допомогою ферменту уреазу [53]. Лужна реакція сечі сприяє розмноженню мікроорганізмів, таких як бактерії родів *Proteus*, *Providencia*, *Klebsiella* та *Pseudomonas* [23].

Біоплівкові мікроорганізми обумовлюють також хронічні вагінальні інфекції [36]. Вульвовагінальний кандидоз (молочницю), принаймні один раз у своєму житті виявляли у 75 % здорових дорослих жінок, а близько 8 % жінок страждають на хронічний кандидоз з частими рецидивами [27].

Значне місце у виникненні хронічних запальних процесів належить уретральним катетерам. У пацієнтів з постійними уретральними катетерами бактеріурія виникає у 30-80 % випадків. Інфекція у більшості випадків розповсюджуються висхідним шляхом по уретрі під час або після постановки катетера. Мікробіологічні дослідження показали, що у більшості випадків у катетерах виявляються *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, а основними продуцентами біоплівок є *P. mirabilis*, *E. faecalis*, *C. tropicalis* та *S. aureus* [41].

Формування біоплівки та інкрустація обмежує ефективність різних катетерів з антимікробним покриттям, оскільки кристали на катетерах дають змогу бактеріям прикріплюватись та розмножуватись без контакту із захисним покриттям [66].

Біоплівки та хронічні рани

Хронічні рани, в тому числі діабетична виразка стопи, пролежні і трофічні виразки нижніх кінцівок є серйозною проблемою клінічної медицини. Щорічно тільки у США здійснюється близько 100 000 ампутацій кінцівок у пацієнтів з цукровим діабетом та у 67 з 80 хворих, які страждають на венозну недостатність [25]. Одна із основних причин – хронічні рани. Тривалість перебігу патологічного процесу та недостатня ефективність сучасних засобів фармакотерапії потребували детального вивчення причин, які перешкоджають загоєнню ран. При дослідженні мікробіоти ранової поверхні було встановлено, що бактерії у ранах існують у спільнотах – біоплівках. Хоча

питання щодо наявності біоплівкових форм бактерій та грибів є дискусійним, більшість досліджень доводять їх наявність на рановій поверхні. Некротичні тканини є ідеальним середовищем для розвитку мікробної спільноти та утворення зрілої біоплівки. Дослідження з використанням світлового та скануючого мікроскопів, а також гелелектрофорезу показали, що зі зразків хронічних ран біоплівки виявляються у 60 % випадків, гострих ран – у 6 % [25]. Молекулярний аналіз ранових зразків показав різноманітність полімікробної спільноти, грамположитивні бактерії (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp.) виявлялись у верхніх шарах біоплівки, грамнегативні та мікробні асоціації – у глибинних шарах. Зі зразків хронічних ран виділені також анаеробні мікроорганізми (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.). При дослідженні мікробного пейзажу ран встановлено, що при хронічних та гострих ранах частка *Staphylococcus* spp. складає: 65 % та 60 % відповідно; *Enterococcus* spp. – 62 % та 80 %; *Pseudomonas* spp. – 35 % і 20 %; *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. та *Citrobacter* spp. – 24 % і 20 %; *Streptococcus* spp. – 22 % і 0 %; *Escherichia* spp. – 14 % і 0 %; *Morganella* spp. – 8 % та 0 %; *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp. – 5 % та 0 %; *Serratia* і *Xanthomonas* – 3 % та 0 % відповідно. Результати проведених експериментів показали, що біоплівки наявні у хронічних ранах і рідко виявляються у гострих ранах. Встановлено, що біоплівки представлені у більшості випадків мікробними асоціаціями [25].

Біоплівки та захворювання кісток

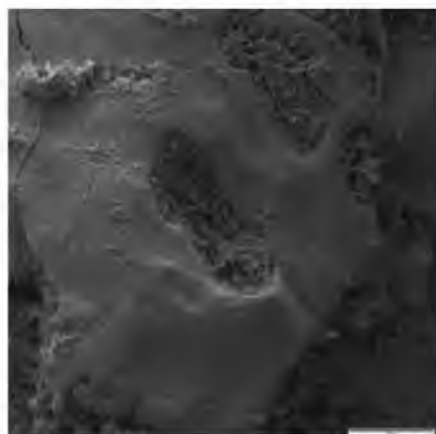
Утворення біоплівок спостерігається на поверхні інфікованих кісток у людей і тварин, що спричинює остеомиєліт [58]. Найбільш поширеними збудниками хронічного остеомиєліту є грамположитивні коки *Staphylococcus* spp., з переважанням штамів золотистого стафілокока та грамнегативні мікроорганізми (*E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* та ін.), які характеризуються високою стійкістю до антибактеріальних препаратів [16].

Дослідження дії клінічного стафілококу на кісткову тканину при хронічному остеомиєліті показало його негативний вплив на життєздатність остеобластів, що призводило до активації апоптозу; на активність лужної фосфатази, зниження внутрішньоклітинного накопичення кальцію і неорганічного фосфату; на експресію факторів транскрипції і генів, що беруть участь у мінералізації кісток [65].

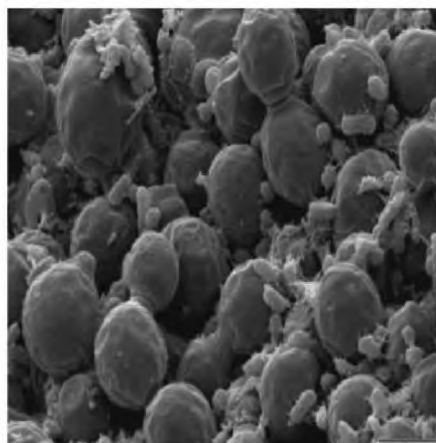
Мікробні біоплівки були знайдені у зразках кісток хворих на остеонекроз та остеомиєліт щелепи [8, 12, 15]. Остеомиєліт щелепи характеризується запальним процесом гнійного-інфекційного характеру, який поширюється на усю структуру щелепної системи і призводить до розвитку остеонекрозу [15].

Більшість дослідників вважають, що пусковим фактором у розвитку остеомиєліту щелепи може бути хірургічне втручання на альвеолярному відростку, пошкодження пародонту та травми щелепи. У більшості випадків розвитку остеонекрозу щелепи сприяють: видалення зубів – 37,8 %, ускладнений пародонтит – 28,6 %, хірургічне втручання на тканинах пародонту – 11,2 %, дентальна імплантатія – 3,4 %; у 25 % випадків захворювання розпочинається спонтанно [12].

Основними збудниками остеонекрозу є *Fusobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Selemomonas* spp. і *Bacillus* spp. Електронна мікроскопія щелепи хворих на остеомієліт виявила наявність грибів *C. albicans* (рис. 7) [14, 54].



А



Б

Рис. 7. Скануюча електронна мікроскопія ділянки кістки, ураженої мікроорганізмами: А – зона резорбції з багатокомпонентною біоплівкою; В – ко-агрегація дріжджоподібних грибів з бактеріями [14].

Відомі випадки виникнення остеонекрозу щелепи у хворих на онкологічні захворювання, які застосовували бісфосфонати [67] та у наркозалежних людей при вживанні амфетаміну [8, 12].

Мікробні біоплівки в кардіохірургії

В кардіології з біоплівками асоціюються: інфекційний ендокардит, зумовлений утворенням біоплівок на власних клапанах пацієнтів, інфекційний ендокардит, пов'язаний з протезними клапанами або іншими імплантатами та катетер-асоційовані інфекції.

Роль біоплівок у розвитку інфекційного ендокардиту нативних клапанів досліджена недостатньо. Мікроорганізми-збудники потрапляють в кров'яне русло, перш за все, через порожнину рота та шлунково-кишковий тракт. Оскільки мікроорганізми погано прикріплюються до непошкодженого ендотелію, адгезію збудникам значно полег-

шують мікротромби, які утворюються на місці пошкодження ендотелію. В тромботичних пошкодженнях серцевих клапанів був ідентифікований фібрoneктин, який продукують ендотеліальні клітини, тромбоцити та фіброblastи. Біоплівки на серцевих клапанах здатні обумовити пошкодження клапана або емболію. В дослідженнях на кролях встановлено, що бактерії, які проникають у сполучну тканину аортального клапана, обумовлюють його структурне пошкодження.

Частота виникнення протезного інфекційного ендокардиту збільшується пропорційно розвитку кардіохірургії та складає 0,5–4,0 % при застосуванні механічних або біологічних клапанів. Протезний ендокардит у більшості випадків пов'язаний з колонізацією мікроорганізмами манжети протезних клапанів: бактерії та гриби колонізують кільце, в яке протезний клапан був вживлений, що призводить до відділення клапана від оточуючих тканин [1].

Катетер-асоційовані біоплівкові інфекції та інфекції, пов'язані з медичними пристроями.

Експериментально доведено, що колонізація катетера та формування біоплівки (як на його поверхні, так і у просвіті) спостерігається вже впродовж перших днів після його установки. Відомо, що на катетерах, встановлених на термін до 10 днів, біоплівки утворюються у більшості випадків на зовнішній поверхні катетера, при більш тривалому використанні (10–30 днів) – в його просвіті. Полегшує колонізацію мікроорганізмам наявність на поверхні катетера формених елементів крові та білків (альбуміну, фібриногену, фібрoneктину та ін.). Так, *S. aureus* здатен прикріплюватись до фібрoneктину, фібриногену та інших білків, *S. epidermidis* – до фібрoneктину [1, 60]. Окрім того, встановлено, що полегшують колонізацію адгезини, зокрема гемаглютинін та міжклітинний адгезин у *S. epidermidis*. При аналізі мікробного пейзажу встановлено, що найчастіше на катетерах виявляються *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* та *C. albicans*.

Біоплівки виявляють на внутрішніх стентах, які встановлені у верхні сечові шляхи. Встановлено, що мікроорганізми колонізують близько 90 % стентів, бактеріурія спостерігається у 27–30 % хворих.

Нерідко проблемою при використанні медичних біоматеріалів є інкрустація, особливо при інфікуванні уреазо-продукуючими бактеріями, зокрема *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *M. catarrhalis*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, які розщеплюють сечовину у сечі на аміак та водень, що призводить до зміни складу сечі, підвищення рН, накопичення струвіту та апатиту (кальцію фосфату) на епітелії сечовивідних шляхів, а також на поверхні катетерів, стентів, камінців. Уреаза *P. mirabilis* гідролізує сечовину з утворенням аміаку у 6–10 разів швидше ніж уреазі інших видів. Експериментально доведено, що біоплівки у пацієнтів, які знаходяться на штучній вентиляції легень розвивають впродовж перших 48 год, у їх складі часто виявляють *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*.

Висновок. Бактеріальна біоплівка – організована форма існування адгезованих бактерій, здатних продукувати позаклітинний матрикс, може знаходитись на різній

стадії диференціювання за фізіологічними, морфологічними, генетичними ознаками, життєдіяльність якої регулюється міжклітинними сигнальними молекулами. Утворення біоплівки доведено у більшості бактерій та грибів, як і їх здатність обумовлювати патологічні процеси різних органів та систем. Фундаментальні відмінності у фізіології та генетиці планктонних форм мікроорганізмів та мікроорганізмів у складі біоплівки потребують перегляду підходів щодо діагностики та терапії пацієнтів із захворюваннями, зумовлених біоплівками, та внесення доповнень до Інструкцій для медичного застосування на антимікробні препарати.

Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження. Дане дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белобородова Н.В. Роль микробных сообществ или биопленок в кардиохирургии / Н.В. Белобородова, И.Т. Байрамов // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – Т. 55, № 11-12. – С. 44–59.
2. Биопленка или коллективное сообщество микроорганизмов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medic.usamicus.com/index.php?action=5x755-2-3ag-4a-5a-13ef-14bnx1>.
3. Воробей С.С. Бактериальні біоплівки. Quorum sensing – «відчуття кворуму» у бактерій в біоплівках / С.С. Воробей, О.С. Воронкова, А.І. Вінніков // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія. – 2012. – Вип. 20, Т. 1. – С. 13–22.
4. Исаева Г.Ш. Микробиота, биоплёнки и Helicobacter pylori при заболеваниях гастродуоденальной зоны / Г. Ш. Исаева, В.Б. Знатдинов // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 5. – С. 762–768.
5. Карпова Е.П. Бактериальные биопленки в оториноларингологии / Е.П. Карпова, Д.А. Тулунов // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2012. – № 29. – С. 6–9.
6. Марушко Ю.В. Утворення біоплівки при респіраторній патології. Вплив амброколу на біоплівки дихальних шляхів (огляд літератури) / Ю.В. Марушко, Т.В. Гицак // Здоров'я ребенка. – 2016. – Т. 2, № 70. – С. 88–94.
7. Маянский А.Н. Pseudomonas aeruginosa: характеристика биопленочного процесса / А.Н. Маянский, И.В. Чеботарь, Е.И. Руднева [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология, и вирусология. – 2012. – Т. 27, № 1. – С. 3–6.
8. Медведев Ю.А. Остеонекрозы костей лиц с наркотической зависимостью: клиника, диагностика, принципы лечения / Ю.А. Медведев // Врач. – 2012. – № 2. – С. 55–60.
9. Плакунов В.К. Микробные биопленки: перспективы использования при очистке сточных вод / Плакунов В.К., Николаев Ю.А. // Вода: Химия и экология. – 2008. – № 2. – С. 11–13.
10. Побожьева Л.В. Роль биопленки в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта и способы ее устранения / Л.В. Побожьева, И.С. Копецкий // Лечебное дело. – 2012. – № 2. – С. 9–13.
11. Роговская М.И. Микробиологическая характеристика биопленки, очищающей сероводородсодержащие сточные воды / М.И. Роговская, М.Ф. Лазарева // Микробиология. – 1961. – Т. 30, Вып. 4. – С. 487–491.
12. Рузин Г.П. Современные взгляды на патогенез остеомиелита челюстей у лиц с наркотической зависимостью. [Электронный ресурс] / Г.П. Рузин, О.В. Ткаченко – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-vzglyady-narpatogenez-osteomielita-chelyustey-u-lits-s-narkoticheskoy-zavisimostyu>.
13. Современные методы в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: монография / О.А. Гуляева, Р.Т. Буляков, Л.П. Герасимова, Т.С. Чемикосова. – Уфа: УралПолиграфСнаб, – 2016. – 190 с.
14. Соломонов М.Е. Биопленка как эндодонтическая инфекция / М.Е. Соломонов // Клиническая эндодонтия – 2008. – Т. 2, № 3-4. – С. 31–34.
15. Что такое остеомиелит челюсти и как его лечить? [Электронный ресурс] // perelomoff.net/bolezni-kostej/osteomielit-chelyusti.html.
16. Штутцман И.В. Биопленкообразующая способность выделенных из ран больных хроническим остеомиелитом штаммов Staphylococcus aureus и Pseudomonas aeruginosa и их ассоциаций, полученных in vitro / И.В. Штутцман, Е.В. Осипова // Успехи современного естествознания. – 2014. – Vol. 11, № 3 – С. 18–21.
17. A Bacillus subtilis regulatory gene product for genetic competence and sporulation resembles sensor protein members of the bacterial two-component signal-transduction systems / Y. Weinrauch, R. Penchev, E. Dubnau [et al.]. // Genes Dev. – 1990. – Vol. 4, № 5. – P. 860–872.
18. Age-related genotypic and phenotypic differences in Moraxella catarrhalis isolates from children and adults presenting with respiratory disease in 2001–2002 / S.J. Verhaegh, A. Streefland, J.K. Dewnarain [et al.]. // Microbiology. – 2008. – Vol. 154. – P. 1178–1184.
19. Al-Mazrou K.A. Adherent biofilms in adenotonsillar diseases in children / K.A. Al-Mazrou, A.S. Al-Khattaf // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2008. – Vol. 134, № 1. – P. 20–23.
20. An ecological study of infected urinary stone genesis in an animal model / J.C. Nickel, M. Olson, R.J. McLean [et al.]. // Br. J. Urol. – 1987. – Vol. 59, № 1. – P. 21–30.
21. Attenuation of Pseudomonas aeruginosa virulence by quorum sensing inhibitors. / M. Hentzer, H. Wu, J.B Andersen [et al.]. // EMBO J. – 2003. – Vol. 22. – P.3803–3815.
22. Bacterial biofilm associated with chronic laryngitis / T.J. Kinnari, H. Lampikoski, T. Hyuynen [et al.]. // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2012. – Vol. 138, № 5. – P. 467–470.
23. Basak S. Biofilms: a challenge to medical fraternity in infection control [Электронный ресурс] / S. Basak, M.N. Rajurkar, R.O. Attal [et al.]. // Режим доступа: <http://www.intechopen.com/books/infection-control/biofilms-a-challenge-to-medical-fraternity-in-infection-control>.
24. Bassler B.L. How bacteria talk to each other: regulation of gene expression by quorum sensing / Bassler B.L. // Curr Opin Microbiol. – 1999. – Vol. 2. – P. 582–587.
25. Biofilms in chronic wounds / G.A. James, E. Swogger, R. Wolcott [et al.]. // Wound Repair and Regeneration – 2008. – Vol. 16, № 1. – P. 37–44.
26. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections / T. Bjarnsholt // APMIS. – 2013. – Vol. 121, № 136. – P. 1–58.
27. Candida albicans forms biofilms on the vaginal mucosa / M.M. Harriott, E.A. Lilly, T.E. Rodriguez [et al.]. // Microbiology – 2010. – Vol. 156, Pt. 12. – P. 3635–3644.
28. Chronic Salmonella typhi infection and gallbladder cancer [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Chronic_Salmonella_Typhi_Infection_and_Gallbladder_Cancer.
29. Costerton J.W. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections / J.W. Costerton, P.S. Stewart, E.P. Greenberg // Science. – 1999. – Vol. 284, № 5418. – P. 1318–1322.
30. Demonstration of bacterial cells and glycocalyx in biofilms on human tonsils / R.E. Kania, G.E. Lamers, M.J. Vonk [et al.]. // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2007. – Vol. 133, № 2. – P.115–121.
31. Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media / L. Hall-Stoodley, F.Z. Hu, A. Gieseke [et al.]. // JAMA. – 2006. – Vol. 296, № 2. – P. 202–211.
32. Dunne W.M. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? / W.M. Dunne // Clin Microbiol Rev. – 2002. – Vol. 15, № 2. – P. 155–166.
33. Etiology and epidemiology of children with acute otitis media and spontaneous otorrhea in Suzhou, China / Y. Ding, Q. Geng, Y. Tao [et al.]. // Pediatr Infect Dis J. – 2015. – Vol. 34, № 5. – P. 102–126.
34. Federle M.J. Interspecies communication in bacteria / M.J. Federle, B.L. Bassler // J Clin Invest. – 2003. – Vol.112. – P. 1291–1299.
35. Fluoroquinolone – macrolide combination therapy for chronic bacterial prostatitis: retrospective analysis of pathogen eradication rates, inflammatory findings and sexual dysfunction / V. Magri, E. Montanari, V. Ъkerk, [et al.]. // Asian J Androl. – 2011. – Vol.13, № 6. – P. 819–827.
36. Fox E.P. The role of Candida albicans biofilms in human disease. / E.P. Fox, C.J. Nobile // Candida albicans: symptoms, causes and treatment options [Ed. L.A. Dietrich, T.S. Friedmann]. – New York: Nova Science Publishers, 2013. – P. 1–24.

37. Ganesh C.K. Significance of microbial biofilms in food industry: a review / C.K. Ganesh, S.K. Anand // *Int J Food Microbiol.* – 1998. – Vol. 42, № 1-2. – P. 9–27.
38. Garrett T. R. Bacterial adhesion and biofilms on surfaces / T. R. Garrett, M. Bhakoo, Z. Zhang // *Progress in Natural Science.* – 2008. – Vol. 18. – P. 1049–1056.
39. Gibson R.L. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis / R.L. Gibson, J.L. Burns, B.W. Ramsey // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 168, № 8. – P. 918–951.
40. Gonzalez-Escobedo G. Chronic and acute infection of the gall bladder by *Salmonella typhi*: understanding the carrier state / G. Gonzalez-Escobedo, J.M. Marshall, J.S. Gunn. // *Nat Rev Microbiol.* – 2011. – Vol. 9, № 1. – P. 9–14.
41. Holč V. Microbial diversity in biofilm infections of the urinary tract with the use of sonication techniques / V. Holč, F. Ruzicka, M. Horka // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2010. – Vol. 59, № 3. – P. 525–528.
42. Impact of drinking water conditions and copper materials on downstream biofilm microbial communities and *Legionella pneumophila* colonization / J. Lu, H.Y. Buse, V. Gomez-Alvarez, [et al.]. // *J Appl Microbiol.* – 2014. – Vol. 117, № 3. – P. 905–918.
43. Kelstrup J. Microbial aggregate contamination of water lines in dental equipment and its control. / J. Kelstrup, T.D. Funder-Nielsen, J. Theilade // *Acta Pathol Microbiol Scand B.* – 1977. – Vol. 85, № 3. – P. 177–183.
44. Kerry W.J. The areas of various surfaces in the human mouth from nine years to adulthood / W.J. Kerry, J. Kelly, D.A. Geddes // *J. Dent Res.* – 1991. – Vol. 70, № 12. – P. 1528–1530.
45. Lang J. Functions and regulation of quorum-sensing in *Agrobacterium tumefaciens* / J. Lang, D. Faure // *Front Plant Sci.* – 2014. – Vol. 5, № 14. – P. 9–13.
46. Location of bacterial biofilm in the mucus overlying the adenoid by light microscopy / B. Winther, B.C. Gross, J.O. Hendley, S.V. Early // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2009. – Vol. 135, № 12. – P. 1239–1245.
47. Lyon G.J. Peptide signaling in *Staphylococcus aureus* and other gram-positive bacteria / G.J. Lyon, R.P. Novick // *Peptides.* – 2004. – Vol. 25, № 9. – P. 1389–1403.
48. Macfarlane S. Microbial biofilm in the human gastrointestinal tract / S. Macfarlane, J.F. Dillon // *J. Appl. Microbiol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1187–1196.
49. Makin S.A. The influence of A-band and B-band lipopolysaccharide on the surface characteristics and adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* to surfaces. / S.A. Makin, T.J. Beveridge // *Microbiology.* – 1996. – Vol. 142, Pt. 2. – P. 299–307.
50. Marsh P.D. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease / P.D. Marsh // *Adv. Dent. Res.* – 1994. – Vol. 8, № 2. – P. 263–271.
51. Massa H.M. Otitis media: viruses, bacteria, biofilms and vaccines / H.M. Massa, A.W. Cripps, D. Lehmann // *MJA* – 2009. – Vol. 191, № 9. – P. 44–49.
52. Mazzoli S. Biofilms in chronic bacterial prostatitis (NIH-II) and in prostatic calcifications / S. Mazzoli // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 2010. – Vol. 59, № 3. – P. 337–344.
53. Microbial biofilms / M. Deb, S. Gupte, P. Aggarwal [et al.]. // *SMU Medical Journal* – 2014. – Vol. 1, № 2. – P. 116–127.
54. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy / P.P. Sedghizadeh, S.K. Kumar, A. Gorur [et al.]. // *JADA* – 2009. – Vol. 140, № 10. – P. 1259–1265.
55. Moritz M.M. Integration of *Pseudomonas aeruginosa* and *Legionella pneumophila* in drinking water biofilms grown on domestic plumbing materials / M.M. Moritz, H.C. Flemming, J. Wingender // *Int J Hyg Environ Health.* – 2010. – Vol. 213, № 3. – P. 190–197.
56. N-acyl homoserine lactone binding to the CarR receptor determines quorum-sensing specificity in *Erwinia* / M. Welch, D.E. Todd, N.A. Whitehead [et al.]. // *EMBO J.* – 2000. – Vol. 19, № 4. – P. 631–641.
57. Nealson K.H. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescence system. / K.H. Nealson, T. Platt, J.W. Hastings // *Journal of Bacteriology.* – 1970. – Vol. 104. – P. 313–322.
58. Osteomyelitis and the role of biofilms in chronic infection / R.A. Brady, J.G. Leid, J.H. Calhoun [et al.]. // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 2008. – Vol. 52, № 1. – P. 13–22.
59. Pathogenesis of chronic bacterial prostatitis in an animal model / J.C. Nickel, M.E. Olson, A. Barabas [et al.]. // *Br. J. Urol.* – 1990. – Vol. 66, № 1. – P. 47–54.
60. Raad I. Intravascular-catheter-related infection / I. Raad // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 893–898.
61. Role of biofilms in chronic inflammatory diseases of the upper airways / L. Calm, G.C. Passali, J. Galli [et al.]. // *Adv. Otorhinolaryngol.* – 2011. – Vol. 72. – P. 13–26.
62. Rutter P.R. The adhesion of microorganisms to surfaces: physico-chemical aspects / P.R. Rutter, B. Vincent // *Microbial adhesion to surfaces* [Ed. R.C. W. Berkeley et al.]. – London: Ellis Horwood, 1980. – P. 79–91.
63. 16S rDNA sequence analysis of culturable marine biofilm forming bacteria from a ship's hull / D. Inbakandan, P.S. Murthy, R. Venkatesan [et al.]. // *Biofouling.* – 2010. – Vol. 26, № 8. – P. 893–899.
64. Saiman L. Microbiology of early CF lung disease / L. Saiman // *Paediatr Respir Rev.* – 2004. – Vol. 5. – P. S367–S369.
65. *Staphylococcus aureus* biofilms decrease osteoblast viability, inhibits osteogenic differentiation, and increases bone resorption in vitro / C.J. Sanchez, C.L. Ward, D.R. Romano [et al.]. // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2013. – Vol. 14. – P. 1–14.
66. Stickler D.J. The encrustation and blockage of long-term indwelling bladder catheters: a way forward in prevention and control / D.J. Stickler, R.C. Feneley // *Spinal Cord.* – 2010. – Vol. 48, № 11. – P. 784–790.
67. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in oncologic patients: a challenging problem / A.M. Eckardt, J. Lemound, D. Lindhorst [et al.]. // *Anticancer Research.* – 2011. – Vol. 31. – P. 2313–2318.
68. Sutherland I.W. Polysaccharases for microbial exopolysaccharides / I.W. Sutherland // *Carbohydr Polym.* – 1999. – Vol. 38. – P. 319–328.
69. The influence of cell and substratum surface hydrophobicities on microbial attachment / Y. Liu, S. Yang, H. Xu [et al.]. // *J Biotechnol.* – 2004. – Vol. 110, № 3. – P. 251–256.
70. The outer membrane protein, Ag43, mediates cell-to-cell interactions in *E. coli* biofilms / P. N. Danese, L.A. Pratt, S. Dove [et al.]. // *Mol. Microbiol.* – 2000. – Vol. 37. – P. 424–432.
71. Vfr controls quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. / A.M. Albus, E.C. Pesci, L.J. Runyen-Janecky [et al.]. // *J Bacteriol.* – 1997. – Vol. 179, № 12. – P. 3928–3935.
72. Virulence effect of *Enterococcus faecalis* protease genes and the quorum-sensing locus *fsr* in *Caenorhabditis elegans* and mice / C.D. Sifri, E. Mylonakis, K.V. Singh [et al.]. // *Infect Immun.* – 2002. – Vol. 70, № 10. – P. 5647–5650.
73. Yoo J.A. An emission pattern of a thermophilic bacteria attached to or imbedded in porous supports / J.A. Yoo, X.D. Chen // *International Journal of Food Microbiology.* – 2002. – Vol. 73, № 1. – P. 11–21.

БИОПЛЕНКИ И ИХ РОЛЬ В ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Недашківська В.В., Дронова М.Л., Врынчану Н.А.

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

Формирование биопленок – организованных сообществ микроорганизмов, является одной из основных стратегий их выживания не только в окружающей среде, но и в макроорганизме. Исследованиям в этой области уделяется значительное внимание ученых, поскольку способность патогенных бактерий к пленкообразованию создает проблемы в клинической практике – существенно повышается устойчивость к действию антимикробных препаратов и факторов иммунной защиты макроорганизма. В настоящее время известно, что биопленки характеризуются этапностью развития, наличием внеклеточного матрикса и способностью к саморегуляции за счет межклеточной коммуникации (системы quorum sensing), что позволяет выбрать принципиально новые мишени для антибиопленочной терапии. В большинстве случаев биопленочные микроорганизмы вызывают хронические формы заболеваний, а при диссеминации и высвобождении планктонных форм способны приводить к обострению воспалительных процессов. Биопленки, образованные бактериями, грибами или микробными ассоциациями, осложняют течение раневого процесса, обуславливают болезни ЛОР-органов, инфекции мягких тканей и костей, дыхательной, выделительной, сердечно-сосудистой системы, воспалительные процессы половых органов, желудочно-кишечного тракта и др. Экспериментально доказано, что микроорганизмы способны формировать биопленки не только на биотических, но и на абиотических поверхностях. Особого внимания заслуживают инфекции, связанные с медицинскими устройствами – катетерами, стентами, искусственными клапанами и т.д., поскольку биопленки могут развиваться на них уже в первые дни после установки. Детальные исследования свойств биопленок существенно дополняют сведения об отношениях бактерий и грибов с организмом человека, механизмах развития инфекционного процесса и влияния антимикробных препаратов на микроорганизмы. На основе этих данных медицинская микробиология, клиническая и экспериментальная фармакология активно разрабатывают новые подходы к диагностике и лечению гнойно-воспалительных процессов, обусловленных биопленками.

Ключевые слова: микроорганизмы, биопленки, инфекционные заболевания.

BIOFILMS AND THEIR ROLE IN INFECTIOUS DISEASES

V.V. Nedashkivska, M.L. Dronova, N.O. Vrynchanu

SI "Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The formation of biofilms – organized microbial communities, is one of the main strategies for their survival, not only in the environment, but also in macroorganism. Research in this area has captured a close attention of scientists, because the ability of pathogenic bacteria to pellicle formation results in considerable clinical problems, e.g., significant increase of pathogen resistance to antimicrobials and host defense factors. It is currently established, that biofilms are characterized by gradual development, presence of extracellular matrix and self-regulation by cell-to-cell communication (quorum sensing system), thereby, novel targets for antibiofilm therapy are presented. Biofilm microorganisms predominantly cause chronic diseases, but in the case of dissemination and release of planktonic forms can also exacerbate inflammatory processes. Biofilms, formed by bacteria, fungi or microbial associations colonize wounds, cause ENT diseases, soft tissue and bone infections, respiratory, urinary, cardiovascular disorders, inflammation of reproductive system, gastrointestinal tract, etc. It is proved now, that microorganisms are able to form biofilms not only on biotic, but on abiotic surfaces as well. Particularly important infections are associated with medical devices, e.g., catheters, stents, artificial valves, as biofilm could be found on their surface even in the first days after placing. Detailed studies of the biofilm properties significantly upgrade our understanding of relationship of bacteria and fungi with the human body, infection mechanisms and the patterns of antimicrobials' action on microorganisms. These data provide immense opportunities for medical microbiology, clinical and experimental pharmacology to develop new approaches for diagnosis and treatment of biofilm infections.

Keywords: microorganisms, biofilms, infectious diseases.