



А. В. МОКИЕНКО

А. В. Мокиенко, главный научный сотрудник ГП Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины, доктор медицинских наук

В. А. Пушкина, руководитель Украинского тренингового центра по биобезопасности и биозащите ГУ «Украинский противочумный институт имени И. И. Мечникова МЗ Украины», кандидат медицинских наук

А. И. Гоженко, директор ГП Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор

Биопленки и инфекции: к оценке взаимосвязи

Введение

В недавно опубликованной работе [1] мы попытались обобщить данные литературы и результаты собственных исследований по оценке значимости биопленок госпитальных экосистем как факторов возникновения и распространения нозокомиальных инфекций. Центральное место в нашем анализе заняли работы R. M. Donlan и J. W. Costerton (в частности их фундаментальный обзор [11]), мнение которых разделяют все исследователи этой проблемы: основным источником нозокомиальных инфекций и фактором персистенции их возбудителей в госпитальных экосистемах, от воздуха и воды до внутренней поверхности катетеров и систем организма, являются биопленки.

Известные постулаты Р. Коха гласят: 1) микроорганизм постоянно встречается в организме больных людей (или животных) и отсутствует у здоровых; 2) микроорганизм должен быть изолирован от больного человека (или животного) и его штамм должен быть выращен в чистой культуре; 3) при заражении чистой культурой микроорганизма здоровый человек (или животное) заболевает; 4) микроорганизм

должен быть повторно изолирован от экспериментально заражённого человека (или животного) [9]. По таким критериям доказать этиологию биопленок как источника возбудителей заболеваний во многих случаях невозможно. Например, J. C. Nickel и J. W. Costerton [25] показали, что коагулазо-отрицательный стафилококк (coagulase-negative staphylococcus — CoNS) при хроническом простатите обнаруживался в образцах, взятых у пациентов при биопсии. Однако исследователи заключили о невозможности окончательного утверждения, что эти микроорганизмы были причиной инфекции. Иными словами, обнаружена только ассоциация между наличием микроорганизмов и болезнью. Для некоторых заболеваний (перипульпит, эндокардит нативного клапана и муковисцидоз) эта ассоциация более, для других (средний отит) менее выражена. В связи с этим представляется необходимым обсудить несколько инфекционных болезней, для которых вероятна связь с биопленками.

Эндокардит нативного клапана

Эндокардит нативного клапана (ЭНК) является результатом взаимодействия

между сосудистым эндотелием клапанов сердца и бактериями или грибами, циркулирующими в кровотоке [22]. Разнообразие микроорганизмов, вызывающих ЭНК, весьма обширно. Установлено, что из 2 345 случаев инфекционного эндокардита в 56 % он вызван стрептококками (включая *Streptococcus (Sts.) viridans*, энтерококки, пневмококки и *Str. bovis*), в 25 % — стафилококком (19 % коагулазоположительным и 6% CoNS) и комбинацией грамотрицательных бактерий и грибов (*Candida u Aspergillus spp.*). Эти микроорганизмы поступают в кровоток прежде всего перорально, через желудочно-кишечный и мочеполовой тракты.

Обычно микроорганизмы имеют незначительную адгезию к интактному эндотелию. Однако при его повреждении развивается асептический тромбоэндокардит, в котором тромб представляет собой скопление тромбоцитов, фибрина и эритроцитов. В тромботических поражениях сердечных клапанов идентифицирован фибронектин, выделяемый эндотелиальными клетками, тромбоцитами и фибробластами в ответ на сосудистую альтерацию. Фибронектин может одновременно связываться с фибрином, коллагеном, клетками пациента и бактериями. У некоторых бактерий, включая *Staphylococcus (S.) aureus* и несколько разновидностей *Streptococcus*, есть рецепторы фибронектина [22].

Формирование биопленки при ЭНК может закончиться повреждением ткани клапана или образованием эмболов. Эти эмболы могут вызывать серьезные осложнения в любой части организма. Грибы производят большие, рыхлые биопленки, которые наиболее часто формируют эмболы.

ЭНК может быть обнаружен или косвенно по комбинации клинических симптомов и идентификации микроорганизмов в крови, или в результате проведения эхокардиографии или эхокардиографии. Приблизительно половина пациентов с клиническими критериями, по данным J. A. Stewart и соавт. [12], обследована с выполнением эхокардиографии.

Большинство врачей рекомендует профилактические курсы антибиотиков, когда пациенты с высоким риском эндокардита переносят стоматологические и другие инвазивные процедуры. Такая терапия предполагает инактивацию

планктонных микроорганизмов в кровотоке до воздействия. Однако при формировании биопленки на сердечных клапанах эффективность лечения значительно снижается из-за комбинации лимитирования проникновения антибиотика и внутренней устойчивости микроорганизмов биопленки.

В зависимости от микроорганизма использовались различные схемы антибиотикотерапии. Пенициллинотерапия является стандартной для стрептококкового эндокардита, сочетание с гентамицином оказывает синергичный эффект. Лечение должно быть усилено, когда наблюдаются осложнения в виде большого размера биопленок. Другие антибиотики или комбинации антибиотиков используются для иных микроорганизмов. S. Rohmann и соавт. [13] исследовали эффективность антибиотикотерапии биопленки, используя трансэзофагеальную эхокардиографию у 183 пациентов за 76-недельный период. Сокращение размера биопленок в результате лечения было следующим: ванкомицин — на 45 %; ампициллин — 19 %; пенициллин — 5 %. В результате применения пенициллиназо-устойчивых препаратов наблюдалось увеличение размера биопленки на 15 %, цефалоспорина — 40 %. Эти результаты подчеркивают важность контроля размера биопленки в течение лечения, тем более что эмболические осложнения более характерны для биопленок больших размеров.

Очевидно, что формирование биопленок при ЭНК является хорошо изученным процессом. Однако существует ряд важных вопросов, которые требуют исследования. Какое пороговое количество микроорганизмов в кровотоке вызывает формирование биопленки? Можно ли результаты исследований *in vitro* экстраполировать на оценку эффективности антимикробных средств *in vivo*? Могут ли бактерии, поглощенные лейкоцитами, сохранять свою жизнеспособность и колонизировать стерильный участок асептического тромбоэндокардита [11] ?

Средний отит

Средний отит, как результат воспаления слизисто-надкостничного покрова, является очень распространенной болезнью в детском возрасте; может быть острым или хроническим, вызываться многими

микроорганизмами, включая *Str. pneumoniae*, *Haemophilus (H.) influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, бета-гемолитические стрептококки группы А, кишечные бактерии, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas (P.) aeruginosa* и др. [28]. L. E. Stenfors и S. Räsänen [32] количественно определили бактерии в экссудате среднего уха у пациентов со средним отитом. Цифры колебались в образце от 10^5 /мл до 10^9 /мл. В определенных случаях хронического среднего отита среднее ухо может содержать очень вязкую жидкость (экссудативный средний отит). В этом случае выполняется имплантация тимпаностомических трубок для снижения давления и предотвращения потери слуха.

На внутренних поверхностях таких трубок могут расти биопленки. J. Biedlingmaier и соавт. [6] исследовали колонизацию *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *S. epidermidis* трубок из силикона Armstrong-style, фторопласта, ионизированного модифицированного силикона и силикона, покрытого окисью серебра. Обнаружено, что все три микроорганизма образовывали биопленки на силиконе Armstrong-style и покрытом окисью серебра. *P. aeruginosa* образовывала биопленки на трубках из фторопласта. Только трубки из ионизированного модифицированного силикона оставались свободными от биопленок.

Для среднего отита характерно очень низкое проникновение антибиотиков в полость среднего уха. P. J. Krause и соавт. [30] сравнивали концентрации амоксициллина, цефаклора, эритромицина / сульфисоксазола и триметоприма / сульфаметоксазола в жидкости среднего уха и сыворотке крови детей с серозным средним отитом. После перорального введения дозы антибиотика через 15–240 мин уровни антибиотика в жидкости среднего уха были всегда значительно ниже, чем в сыворотке крови; некоторые антибиотики, например эритромицин, вообще не обнаруживались.

K. Kondoh и M. Hashiba [19] оценили эффективность нескольких антибиотиков-макролидов (кларитромицина, эритромицина и мидекамицина) по отношению к биопленкам *P. aeruginosa*, растущим на тефлоне в питательной среде в течение 7-дневного периода воздействия. Кларитромицин и эритромицин ингибировали формирование биопленки, о чем

свидетельствует уменьшение содержания общего белка, альгината и гексозы на тефлоновых гранулах. Однако планктонные бактерии не инактивировались, поэтому авторы предположили, что ингибирование происходило из-за других факторов помимо бактерицидной активности. Кларитромицин и эритромицин ингибировали формирование биопленки в дозе 10 мкг/мл и выше. Поскольку эта концентрация может быть достигнута в мокроте и носовых выделениях, есть вероятность, что эти антимикробные средства могут быть эффективны по отношению к биопленкам, образованным *P. aeruginosa*, в том числе при среднем отите.

Хронический бактериальный простатит

Предстательная железа может быть заражена бактериями из уретры или в результате рефлюкса зараженной мочи в предстательные проточки [10]. Как только бактерии поступают в предстательный проточек, они быстро размножаются и вызывают общую реакцию организма. Пока инфекция находится в ранней острой стадии, бактерии могут легко ликвидироваться антибиотикотерапией [4]. Если эти бактерии сохраняются, они могут сформировать спорадические микроколонии и биопленки. Микроорганизмы, выделенные при хроническом бактериальном простатите, включают *Escherichia (E.) coli* (наиболее общий изолят), *Klebsiella*, энтеробактерии, *Proteus*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *CoNS*, коринеформы и *Enterococcus faecalis* [10]. В другом исследовании J. C. Nickel и J. W. Costerton [26] выделили *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Bacteroides spp.*, *Gardnerella spp.*, *Corynebacterium spp.* и *CoNS*.

Большая часть нашего понимания вероятной роли биопленок в хроническом бактериальном простатите получена или в результате исследований с применением модели на животных [29, 29], или исследования образцов, взятых при биопсии простаты у мужчин с простатитом [25].

J. C. Nickel и J. W. Costerton [26] проанализировали 20 историй болезни мужчин с хроническим бактериальным простатитом. Биоптаты были отобраны из зараженных простат, обработаны асептически и высеяны на чашки с питательным

агаром. Гистологические образцы также были исследованы при помощи растровой и трансмиссивной электронной микроскопии. Авторы установили наличие бактериальных ассоциатов на стенках протоков, что особенно было характерно для *P. aeruginosa*. Авторы также продемонстрировали на пункционных биоптатах спорадические микроколонии *CoNS* во внутривнутрипротоковом пространстве, которые были окутаны обезвоженной матрицей слизи.

G. J. Domingue и W. J. Hellstrom [10] высказывают предположение, что неэффективность лечения, распространенная при простатите, связана с образованием биопленок. Как только бактерии заражают простату, они продуцируют гликокаликс и становятся неактивными. Это изменение в метаболизме клеток объясняет большую устойчивость к антимикробным средствам [4].

В вышеизложенной работе [26] J. C. Nickel и J. W. Costerton показали, что у пациентов с хроническим бактериальным простатитом при пролонгированной антибиотикотерапии сохраняются симптомы заболевания. Режимы дозирования этих антибиотиков были определены в результате культивирования и тестирования антибиотикочувствительности в лабораторных условиях. Обнаружено, что бактерии из разрушенных ультразвуком клеток биоптатов культивировались значительно дольше (96 ч), чем бактерии, выделенные от пациентов с циститом. Это наблюдение подтверждает точку зрения, что микроорганизмы, растущие в биопленках, отличаются измененным метаболизмом. Поэтому J. C. Nickel и соавт. [4] настаивают на необходимости применения более высоких доз антибиотиков для непосредственного воздействия на биопленки в просвете предстательных протоков.

Муковисцидоз

Муковисцидоз — системное наследственное заболевание, характеризующееся нарушением секреции экзокринных желез с поражением, прежде всего, дыхательного и желудочно-кишечного тракта. В норме мерцательный эпителий воздухоносных путей удаляет вдыхаемые частицы за счет восходящего направленного потока слизи, который движется свободно. При муковисцидозе наблю-

дается дефицит воды в околоклеточном пространстве, что приводит к сгущению секрета экзокринных желез и препятствованию восходящему потоку слоя слизи. Сниженная секреция и увеличенное поглощение электролитов приводят к дегидратации и утолщению дыхательного эпителия [17].

Согласно Т. В. Мау и соавт. [2], у 70 % пациентов с этой патологией наблюдается дефект регуляторного протеина трансмембранной проводимости (CFTR — cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), поэтому у таких пациентов транспорт иона хлорида резко ухудшается, что сопровождается измененной секрецией в эпителии. Гипервязкая слизь увеличивает уровень бактериальных инфекций легких у пациентов с муковисцидозом. *S. aureus* — наиболее распространенный патоген у больных муковисцидозом. Этот микроорганизм, а также *H. influenzae* обычно предрасполагают к быстрой колонизации легких *P. aeruginosa*.

Точный механизм колонизации *P. aeruginosa* легких пациентов с муковисцидозом неизвестен. Высказываются предположения, что это связано с увеличением псевдомональных рецепторов на дыхательном эпителии или со сниженным клиренсом реснитчатого эпителия [16]. При начальной колонизации микроорганизмами сохраняется немуккоидное состояние. Результатом персистенции микроорганизмов в легких является мукоидный фенотип [17]. При этом нет четкого интервала между начальной колонизацией *P. aeruginosa* и образованием мукоида, он может колебаться от нескольких месяцев до нескольких лет. Такая вариабельность указывает на случайные мутации у мукоидных штаммов в легких пациентов с муковисцидозом [16].

Мокрота у пациентов с муковисцидозом обычно содержит большое количество нейтрофилов и антител [24]. В отличие от *P. aeruginosa*, *Burkholderia (B.) cepacia* обычно не продуцирует альгинатоподобные соединения, хотя некоторые исследователи сообщали о продукции других экзополисахаридов. Морфология мукоида у *B. cepacia* как у экологических, так и у клинических штаммов встречается редко. Наличие биопленок или микроколоний *Burkholderia* не наблюдалось у пациентов, инфицированных исключительно этим микроорганизмом [16].

Неясно, почему мукоид при инфицировании *P. aeruginosa* является настолько устойчивым для иммунной системы макроорганизма. С. Koch и N. Hoiby [17] показали, что биопленки, как способ роста, защищают микроорганизмы от антимикробных средств и факторов иммунной защиты. Альгинатный слой мукоида предотвращает воздействие антигенов и блокирует иммунологические антигенные детерминанты, необходимые для фагоцитоза. Очевидно, что мукоидные штаммы более устойчивы к фагоцитозу по сравнению с немучоидными. Вероятно, альгинат может вызвать адгезию мукоидных штаммов к эпителиоцитам в бронхиальном дереве, ингибируя его дренаж. Эксперименты *in vivo* с зараженными крысами подтвердили это — мукоидные штаммы *P. aeruginosa* медленнее удалялись из легких по сравнению с немучоидными [2].

H. Anwar и соавт. [3] предположили, что возраст биопленки является критическим фактором в выживании *P. aeruginosa*. В экспериментальной системе показано, что более старые клетки этого микроорганизма в биопленке менее восприимчивы к системам иммунной защиты по сравнению с более молодыми клетками биопленки или планктонными микроорганизмами.

Возможности успешного лечения муковисцидоза могут, в конечном счете, зависеть от раннего антимикробного лечения, что позволяет предотвратить хроническое инфицирование *P. aeruginosa*. С. Koch и N. Hoiby [17] отметили, что раннее пероральное лечение ципрофлоксацином и ингаляции колестилина могут отсрочить хроническую инфекцию *P. aeruginosa* на несколько лет. Они также предположили, что вакцинация против этого микроорганизма могла бы быть эффективной в предотвращении начальной колонизации легких пациентов с муковисцидозом.

Периодонтит

Заболевания периодонта варьируют от умеренного и обратимого воспаления десны (гингивит) до хронической деструкции периодонтальной ткани, десен, связки и альвеолярной кости. Хронический периодонтит может привести к эксфолиации зубов. Канал между зубным корнем и десной, который называют десневой бороздой, является пер-

вичным очагом периодонтальной инфекции, которая распространяется в периодонтальный карман с прогрессированием заболевания [20].

W. E. Moore и соавт. [5] выделили от пациентов с умеренным периодонтитом *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Eubacterium timidum*, *Eubacterium brachy*, *Lactobacillus sp.* штамм D2, *Actinomyces naeslundii*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Eubacterium sp.* штамм D8, *Bacteroides intermedius* штамм 8944, *Fusobacterium spp.*, *Selenomonas sputigena*, *Eubacterium sp.* штамм D6, *Bacteroides pneumosintes*, *H. aphrophilus*, которые положительно коррелировали с гингивитом. При этом преобладающие микроорганизмы в десневой борозде пациентов с умеренным периодонтитом не были обнаружены у здоровых пациентов.

Беловатого цвета пленки развиваются на эмали почти немедленно после очистки зубной поверхности в пределах ротовой полости. Тонкая пленка включает белок, лизоцим, гликопротеиды, фосфопротеины, липиды и жидкость десневой борозды [23]. В течение нескольких часов после формирования тонкой пленки эту поверхность колонизируют разрозненные грамположительные кокки и бактерии — представители нормальной флоры ротовой полости, а также стрептококки, актиномицеты и, в меньшей степени, бактерии рода *Haemophilus* [23]. У этих микроорганизмов есть способность связываться непосредственно с тонкой пленкой вследствие продукции внеклеточных гликанов [18]. Через несколько дней выявляется преобладание актиномицетов и начинает развиваться характерная матрица полисахарида биопленки [23].

Рост микроорганизмов в этой ранней биопленке обусловлен процессом коагрегации, которая представляет собой межклеточное узнавание, в результате которого микроорганизмы в биопленке могут прилегать к бактериям других классов, родов и семейств посредством адгезинов. Адгезины распознают белок, гликопротеид или полисахариды на других бактериях [18]. Кульминацией этого является развитие в течение 2–3 нед пятна толщиной 50–100 мкм [5]. В дополнение к матричным полисахаридам наблюдается накопление полимеров слюнного происхождения [25].

Минерализованное пятно с ионами кальция и фосфата называют конкрементом или зубным камнем [31]. В дополнение к развитию на зубных поверхностях (в пределах трещин) пятно может развиваться более интенсивно в защищенных областях, включая смежные области (между зубами) и десневую борозду (между зубом и десной). Поскольку эти области защищены от антимикробного действия слюны, развивается кариес зубов или периодонтит [18]. Это подтверждают данные E. F. Corbet и W. I. Davies [8], которые показали, что контроль пятна профессиональной зубной чисткой предотвратил гингивит и периодонтит.

Контроль периодонтита состоит в удалении биопленок (пятен) из поддесневых областей в комбинации с антимикробными средствами. T. Larsen и N. E. Fiehn [21] установили, что *Str. sanguis* в биопленке на поверхности зубов в 500 раз более устойчив к амоксициллину, доксициклину и хлоргексидину по сравнению со своим аналогом в свободноживущем состоянии. M. Quirynen и соавт. [15] показали, что полоскание хлоргексидином после механической очистки значительно улучшает состояние десен, судя по сокращению глубины десневой борозды. При оценке применения хлоргексидина для профилактики образования биопленок на эмали зубов S. L. Kinniment и соавт. [33] установлена инактивация 0,125 % раствором хлоргексидина в биопленках *Actinomyces naeslundii*,

ингибирование на три порядка стрептококков, *Fusobacterium nucleatum* и *Porphyromonas gingivalis* и незначительная эффективность по отношению к *Veillonella dispar*. M. A. Reynolds и соавт. [7] установили, что поддесневая ирригация хлоргексидином в сочетании с обработкой ультразвуком обеспечила высокую эффективность по сравнению с необработанной контрольной группой. S. N. Jeong и соавт. [14] свидетельствуют, что сочетание смеси тетрациклина и содержащего лимонную кислоту геля наиболее эффективно в уменьшении глубины поддесневых карманов. В этом случае происходит механическое удаление пятна и конкремента с поверхности обнаженного корня зуба. Лимонная кислота удаляла минеральные отложения с поверхности корня.

Выводы

В настоящее время очевидно существование ассоциации между возникновением биопленок и инфекцией при определенных патологиях. Микроорганизмы, внеклеточные компоненты биопленки, ее природа и тип патогенности изменяются от одной болезни к другой. Однако в каждом обсужденном случае есть определенные неизменные основные процессы: продукция внеклеточного матричного полимера, резистентность к антимикробным средствам, которая увеличивается с возрастом биопленки, и устойчивость к факторам иммунной системы.

Список литературы

1. Биопленки госпитальных экосистем: состояние проблемы и современные подходы к ее решению / Под ред. А. В. Мокиенко, В. А. Пушкиной, А. И. Гоженко. — Одесса : ТОВ ВНП «Интерсервис», 2014. — 578 с.
2. Alginate synthesis by *Pseudomonas aeruginosa*: a key pathogenic factor in chronic pulmonary infections of cystic fibrosis patients / T. B. May, D. Shinabarger, R. Maharaj [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. — 1991. — V. 4, N 2. — P. 191–206.
3. Anwar H. Susceptibility of biofilm cells of *Pseudomonas aeruginosa* to bactericidal actions of whole blood and serum / H. Anwar, J. L. Strap, J. W. Costerton // FEMS Microbiol. Lett. — 1992. — Vol. 71, N 3. — P. 235–242.
4. Bacterial biofilms: influence on the pathogenesis, diagnosis, and treatment of urinary tract infections / J. C. Nickel, J. W. Costerton, R. J. McLean, M. Olson // J. Antimicrob. Chemother. — 1994. — Vol. 33, Suppl. A. — P. 31–41.
5. Bacteriology of moderate (chronic) periodontitis in mature adult humans / W. E. Moore, L. V. Holdeman, E. P. Cato [et al.] // Infect. Immun. — 1983. — Vol. 42, N 2. — P. 510–515.
6. Biedlingmaier J. Resistance to biofilm formation on otologic implant materials / J. Biedlingmaier, R. Samaranyake, P. Whelan // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1998. — Vol. 118, N 4. — P. 444–451.
7. Clinical effects of simultaneous ultrasonic scaling and subgingival scaling and subgingival irrigation with chlorhexidine. Mediating influence of periodontal probing depth / M. A. Reynolds, C. K. Lavigne, G. E. Minah, J. B. Suzuki // J. Clin. Periodontol. — 1992. — Vol. 19, N 8. — P. 595–600.
8. Corbet E. F. The role of supragingival plaque in the control of progressive periodontal disease / E. F. Corbet, W. I. Davies // J. Clin. Periodontol. — 1993. — Vol. 20, N 5. — P. 307–313.
9. Davis B. D. Evolution of microbiology and of microbes / B. D. Davis / Microbiology // B. D. Davis, R. Dulbecco, H. N. Eisen, H. S. Ginsberg (ed.). — Philadelphia, Pa : Harper and Row, 1980. — (3rd ed.). — P. 7.
10. Domingue G. J. Prostatitis / G. J. Domingue Sr, W. J. Hellstrom // Clin. Microbiol. Rev. — 1998. — Vol. 11, N 4. — P. 604–613.
11. Donlan R. M. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms / R. M. Donlan, J. W. Costerton // Clin. Microbiol. Rev. — 2002. — Vol. 15, N 2. — P. 167–193.
12. Echocardiographic documentation of vegetative lesions in infective endocarditis: clinical implications / J. A. Stewart, D. Silimperi, P. Harris [et al.] // Circulation. — 1980. — Vol. 61, N 2. — P. 374–380.
13. Effect of antibiotic treatment on vegetation size and complication rate in infective endocarditis / S. Rohmann, R. Erhel, H. Darius [et al.] // Clin. Cardiol. — 1997. — Vol. 20, N 2. — P. 132–140.
14. Effects of tetracycline-containing gel and a mixture of tetracycline and citric acid-containing gel on non-surgical periodontal therapy / S. N. Jeong, S. B. Han, D. W. Lee, I. Magnusson // J. Periodontol. — 1994. — Vol. 65, N 9. — P. 840–847.
15. Full — vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations / M. Quirynen, C. M. Bollen, B. N. A. Vandekerckhove [et al.] // J. Dent. Res. — 1995. — Vol. 74, N 8. — P. 1459–1467.
16. Govan J. R. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* / J. R. Govan, V. Deretic // Microbiol. Rev. — 1996. — Vol. 60, N 3. — P. 539–574.
17. Koch C. Pathogenesis of cystic fibrosis / C. Koch, N. Høiby // Lancet. — 1993. — Vol. 341, N 8852. — P. 1065–1069.
18. Kolenbrander P. E. Adhere today, here tomorrow: oral bacterial adherence / P. E. Kolenbrander, J. London // J. Bacteriol. — 1993. — Vol. 175, N 11. — P. 3247–3252.
19. Kondoh K. Inhibitory effect of macrolide antibiotics on biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* / K. Kondoh, M. Hashiba // Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. — 1998. — Vol. 101, N 1. — P. 25–36.
20. Lamont R. J. Life below gum line: pathogenic mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* / R. J. Lamont, H. F. Jenkinson // Microbiol. Mol. Biol. Rev. — 1998. — Vol. 62, N 4. — P. 1244–1263.
21. Larsen T. Resistance of *Streptococcus sanguis* biofilms to antimicrobial agents / T. Larsen, N. E. Fiehn // APMIS. — 1996. — Vol. 104, N 4. — P. 280–284.
22. Livornese L. L. Pathogenesis of infective endocarditis / L. L. Livornese, O. M. Korzeniowski / Infective endocarditis.) // D. Kaye (ed.). — New York : Raven Press, 1992. — (2rd ed.). — P. 19–35.
23. Marsh P. D. Dental plaque / H. M. Lappin-Scott, J. W. Costerton (ed.) / Microbial biofilms // P. D. Marsh. — Cambridge, UK : Cambridge University Press, 1995. — P. 282–300.
24. Mucoid conversion of *Pseudomonas aeruginosa* by hydrogen peroxide: a mechanism for virulence activation in the cystic fibrosis lung / K. Mathee, O. Ciofu, C. Sternberg [et al.] // Microbiology. — 1999. — Vol. 145, Pt 6. — P. 1349–1357.
25. Nickel J. C. Coagulase-negative staphylococcus in chronic prostatitis / J. C. Nickel, J. W. Costerton // J. Urol. — 1992. — Vol. 147, N 2. — P. 398–401.
26. Nickel J. C. Bacterial localization in antibiotic-refractory chronic bacterial prostatitis / J. C. Nickel, J. W. Costerton // Prostate. — 1993. — Vol. 23, N 2. — P. 107–114.
27. Nickel J. C. Rat model of experimental bacterial prostatitis / J. C. Nickel, M. E. Olson, J. W. Costerton // Infection. — 1991. — Vol. 19, Suppl. 3. — P. 126–128.
28. Otitis media / R. D. Feigin, M. W. Kline, S. R. Hyatt [et al.] / Textbook of pediatric infectious diseases // R. D. Feigin and J. D. Cherry (ed.). — Vol. 1. — Philadelphia, Pa : W. B. Saunders Co., 1992. — (3rd ed.). — P. 174–189.
29. 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, N 1. — P. 47–54.
30. Penetration of amoxicillin, cefaclor, erythromycin-sulfisoxazole, and trimethoprim-sulfamethoxazole into the middle ear fluid of patients with chronic serous otitis media / P. J. Krause, N. J. Owens, C. H. Nightingale [et al.] // J. Infect. Dis. — 1982. — Vol. 145, N 6. — P. 815–821.
31. Shapiro L. Etiology of periodontal disease / L. Shapiro, R. E. Stallard / A textbook of preventive dentistry // R. C. Caldwell, R. E. Stallard (ed.). — Philadelphia, Pa : W. B. Saunders, 1977. — P. 74–80.
32. Stenfors L. E. Quantification of bacteria in middle ear effusions / L. E. Stenfors, S. Räisänen // Acta Otolaryngol. (Stockholm). — 1988. — Vol. 106, N 5–6. — P. 435–440.
33. The effect of chlorhexidine on defined, mixed culture oral biofilms grown in a novel model system // S. L. Kinniment, J. W. Wimpenny, D. Adams, P. D. Marsh // J. Appl. Bacteriol. — 1996. — Vol. 81, N 2. — P. 120–125.

Резюме

Summary

**Биопленки
и инфекции:
к оценке
взаимосвязи**

*A. V. Мокиенко,
V. A. Пушкіна,
A. I. Гоженко*

В обзоре представлен краткий анализ взаимосвязи биопленок с некоторыми инфекционными заболеваниями. Показано, что биопленки являются основной причиной длительной персистенции возбудителей таких патологий, как эндокардит нативного клапана, муковисцидоз, простатит, средний отит, периодонтит. Сформулированы основные закономерности ассоциации биопленок с заболеваниями: продукция внеклеточного матричного полимера, устойчивость к антимикробным средствам, которая увеличивается с возрастом биопленки, и устойчивость к факторам иммунной системы. Обоснована необходимость учета роли биопленок при назначении фармакотерапии.

Ключевые слова: биопленки, инфекционные заболевания, взаимосвязь.

**Biofilms and
infection:
to an interrelation
assessment**

*A. V. Mokienko,
V. A. Pushkina,
A. I. Gozhenko*

The short analysis of relationship between biofilm formation and some infectious diseases is presented in the review. It is shown that biofilms are the main reason of a long persistence of causative agents of such pathologies, as native valve endocarditis, cystofibrosis, prostatitis, otitis media, periodontitis. The main patterns of association of biofilms with diseases are formulated that is production of extracellular matrix polymer, resistance to antimicrobial agents which increases with the age of biofilms, and resistance to factors of immune system. The necessity of taking biofilms into account at the purposes of pharmacotherapy is proved.

Key words: biofilms, infection, interrelation.

**Біоплівки
й інфекції:
до оцінки
взаємозв'язку**

*A. V. Мокієнко,
V. O. Пушкіна,
A. I. Гоженко*

В огляді представлений короткий аналіз взаємозв'язку біоплівок з деякими інфекційними захворюваннями. Показано, що біоплівки є основною причиною тривалої персистенції збудників таких патологій, як ендокардит нативного клапана, муковісцидоз, простатит, середній отит, періодонтит. Сформульовані основні закономірності асоціації біоплівок із захворюваннями: продукція позаклітинного матричного полімеру, стійкість до антимікробних засобів, яка збільшується з віком біоплівки, і стійкість до факторів імунної системи. Обґрунтована необхідність врахування ролі біоплівок при призначенні фармакотерапії.

Ключові слова: біоплівки, інфекційні захворювання, взаємозв'язок.