© Климнюк С. І., Романюк Л. Б., 2025
УДК 579.262
DOI 10.11603/1681-2727.2025.1.15155

С. І. Климнюк, Л. Б. Романюк

БІОПЛІВКИ ЯК ФОРМА ІСНУВАННЯ МІКРООРГАНІЗМІВ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

В останні десятиліття у мікробіологічній науці відбувається значний прогрес уявлення про існування мікроорганізмів у складі багаторівневих біологічних систем, що отримали назву біоплівок.

В огляді представлена структурована, систематизована інформація про дослідження будови та функціонування біоплівок, які утворюються як на біологічних, так і на синтетичних субстратах, характеристика мікроорганізмів, що беруть участь у їх формуванні, механізми взаємного впливу представників цього угруповання одне на одного, різницю між властивостями окремо взятого штаму та такого ж мікроорганізму, що знаходиться у складі біоплівки. Докладно описані стадії формування та спосіб «спілкування» представників угруповання, використовуючи «Quorum Sensing». Розкрито роль біоплівкових представників у патогенезі інфекційних хвороб, набуття бактеріями стійкості до антимікробних препаратів і толерантності до дії факторів імунного захисту макроорганізму, через обмін інформацією у складі біоплівок.

Стаття дозволяє практикуючим спеціалістам усіх галузей медицини об'єктивно оцінити місце біоплівок у фізіологічному функціонуванні організму людини та їх роль у розвитку патологічних станів різної локалізації, а також способи запобігання їх формуванню шляхом впливу на біоплівкових представників.

Ключові слова: *біоплівки, формування, властивості бактерій.*

Перехід від консервативного, банального уявлення про мікроорганізми як про хаотичне співтовариство одноклітинних організмів, до розгляду мікробних кооперацій як складноорганізованих цілісних структур із специфічними комунікативними механізмами регуляції життєдіяльності симбіонтних систем за рахунок синтезу широкого спектра молекул став значним прогресом у галузі мікробіології [1–3].

Протягом тривалого часу аж до кінця минулого століття мікробіологія розвивалася, головним чином, на основі досліджень, які стосувалися виділення чистих культур бактерій та їх ідентифікації. Цей традиційний шлях, що склався на загальноприйнятих уявленнях про те, що в природних умовах бактерії існують як вільно плаваючі (планктонні форми) клітини, дозволив отримати інформацію про основні життєво важливі процеси, які відбуваються в мікробних клітинах. Практично всі наші знання про морфологію, фізіологію, генетику, адаптаційні можливості бактерій були отримані при вивченні їх планктонних форм.

Зараз доведено, що понад 99 % бактерій існують у природних екосистемах не як вільно плаваючі клітини, а у вигляді прикріплених до субстрату біоплівок (фото 1). А біоплівка розглядається як синтрофне співтовариство мікроорганізмів, у якому клітини прилипають одна до одної, а часто – й до поверхні. Отже, бактерійні біоплівки – це скупчення бактерій, які прикріплені до поверхні та/або одна до одної та вбудовані в ними самостійно синтезовану матрицю. Матриця біоплівки складається з білків (наприклад фібрину), полісахаридів (наприклад альгінату), а також навколишньої екологічної ДНК (еДНК). Остання описує генетичний матеріал, присутній у зразках навколишнього середовища, таких як осад, вода та повітря, включаючи цілі клітини, позаклітинні елементи, клітини крові.

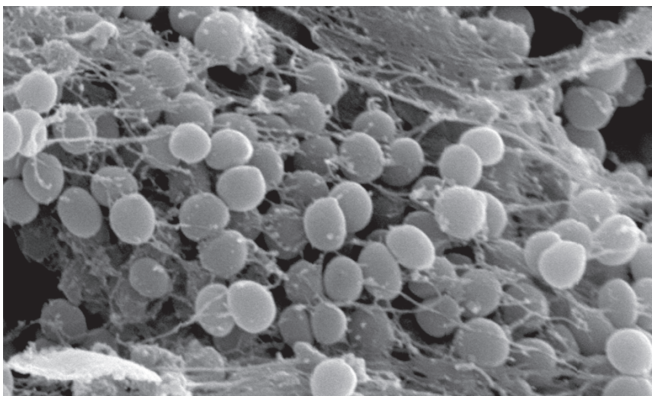


Фото 1. Бактерійна біоплівка [2].

Бактерії утворюють біоплівки як частину реалізації механізмів їх виживання, і, таким чином, біоплівки всюдисущі в природі. Вже в 1683 р. Антоні ван Левенгук спостерігав і описав біоплівки за допомогою свого примітивного мікроскопа на власних зубах [3]. Однак біоплівковий спосіб життя мікроорганізмів не цікавив медичних мікробіологів до початку 1970-х років, коли Hoiby N. виявив зв'язок між етіологією персистуючої інфекції та накопиченням бактерій у хворих з муковісцидозом [4]. Відтоді було визнано, що біоплівки відіграють значну роль у виникненні багатьох клінічних інфекцій, і поступово з'являються докази того, що біоплівки сприяють патогенезу хронічних інфекцій [5, 6].

Зараз вважається, що планктонну форму можна розглядати лише як спосіб переміщення мікробної клітини від однієї поверхні до іншої, тобто як короткочасний стан у житті бактерій. Більше того, для жодного виду бактерій не описано його існування тільки в планктонному стані за всіх можливих умов росту. Той факт, що бактерії здатні утворювати складні бактерійні спільноти, що відіграють важливу роль у природі, був відомий давно, проте феномен колективної поведінки бактерій був описаний тільки на початку 1990-х років.

Утворення біоплівок та їх функціонування – приклад складної соціальної поведінки бактерій, що регулюється і керується не тільки сигналами з навколишнього середовища, а й міжклітинними зв'язками. Досі розшифровано та описано явище міжклітинного спілкування бактерій, що отримало назву відчуття кворуму – «Quorum Sensing» – QS [7].

Відчуття кворуму – це тип сигналізації між клітинами, що залежить від щільності популяції, яка викликає зміни в поведінці, коли вона досягає критичної щільності. QS системи покладаються на генерацію та сприйняття позаклітинних сигналів. Як правило, бактерії постійно генерують сигнал, починаючи з низької сили у свіжій культурі, і він підсилюється в середовищі зі збільшенням щільності популяції. Після досягнення порогової концентрації сигнал взаємодіє з рецепторним білком, викликаючи скоординовану зміну експресії генів у популяції. Є декілька типів сигналів QS, наприклад, багато протеобактерій використовують сигнали ацил-гомосерин-лактону, а грампозитивні види – короткі олігопептидні сигнали, які часто хімічно модифіковані.

Багато продуктів, що регулюються QS, є спільними надбаннями, якими може користуватися будь-який член мікробної спільноти [8]. Як правило, це секретовані або екскретовані продукти, наприклад секретовані протеази [9]. Синтез спільних благ спричиняє метаболічні витрати для окремої клітини, але є корисним для всіх інших клітин у популяції. Такий тип взаємодії може сприяти збільшенню числа або виживанню окремих бактерій [7, 10]. Оскільки такі «сміливці» процвітають за рахунок спільного ефекту бактерій, їхня присутність може дестабілізувати кооперацію, і популяція може розпастись. Хоча така ситуація зазвичай описується як внутрішньовидова взаємодія, види-суперники також можуть використовувати кооперативну поведінку мікробів [7]. Отже, розуміння взаємодії всередині популяцій служить основою для розширення наших знань про кооперацію бактерійних спільнот.

Зараз відносно багато відомо про те, як популяції бактерій використовують системи QS для спілкування та координації різноманітної поведінки. Отримані дані послужили основою для побудови підходів до вивчення QS у полімікробних спільнотах. Це нове поле дослідження стосується нашого розуміння того, як QS сприяє розмноженню бактерій у різноманітних середовищах – від полімікробних інфекцій до природних спільнот – і як цими системами можна маніпулювати, щоб стимулювати отримання певних результатів, наприклад, змінювати динаміку спільноти мікробіомів або екологічно важливих ґрунтових угруповань. Досягнення в цій галузі спиралися на лабораторні моделі *in vivo* неклональних бактерійних популяцій для моделювання природних спільнот, які можуть бути надзвичайно складними для безпосереднього вивчення. Вивчаючи полімікробні модельні системи, вчені дізналися, що QS важливий і для співпраці та конкуренції між видами. Ці моделі також були корисними для перевірки прогнозів щодо еволюції QS і поведінки мікробів. Очікується, що існуючі моделі продовжуватимуть розширювати розуміння спілкування за QS. Результати досліджень у нещодавно розроблених моделях *in vitro* дозволили застосувати їх для планування досліджень природних екосистем та розвитку інфекцій. Ключові питання включають розуміння того, як QS керує полімікробними взаємодіями в різних середовищах і як ці взаємодії стимулюють еволюцію QS і врешті-решт коригують структуру та поведінку бактерійних спільнот.

Численні дослідження продемонстрували, що системи QS є кооперативними (табл. 1), тому нижче пропонується таблиця моделей, які використовуються для вивчення проблеми QS.

Визнання того факту, що бактерійна біоплівка може відігравати певну роль у патогенезі захворювання, привело до збільшення уваги до визначення захворювань, які можуть бути пов'язані саме з біоплівкою. Біоплівкові інфекції зазвичай є хронічними, оскільки бактерії, що живуть у біоплівці, можуть бути стійкими до впливу імунної системи, антибіотиків та інших методів лікування. Сучасні знання про те, як біоплівка може сприяти патогенезу захворювання, вказують на низку різних механізмів. Вони охоплюють ситуації від того, що біоплівка є

Таблиця 1

Моделі для вивчення QS при спільних і конкурентних бактерійних взаємодіях

Модель	Штам	Функція
Рідка культура в казеїновому бульйоні	*P. aeruginosa*	Спільний синтез протеази
	V. cholerae	Спільний синтез протеази
	C. violaceum	Спільний синтез протеази
	V. harveyi	Спільний синтез протеази
Роїння	*B. subtilis*	Спільний синтез рамноліпідів
	P. aeruginosa	Спільний синтез рамноліпідів
Біоплівки	*P. aeruginosa*	Спільний синтез протеази
Ex vivo інфекція	*P. aeruginosa*	Спільний синтез протеази
In vivo інфекція	*P. aeruginosa*	Спільний синтез фактора вірулентності
	S. aureus	Спільний синтез фактора вірулентності
	B. thailandensis	Контакт-залежний синтез токсину
	P. aeruginosa-A. tumefaciens	Синтез антимікробних субстанцій,
	S. plymuthica-E. coli	Синтез антимікробних субстанцій
	S. gordonii-P. gingivalis	Ріст біоплівки
	S. oralis-A. naeslundii	Ріст біоплівки
Конкуренція та моделі багатовидових взаємодій		
Двовидова рідка культура	*B. thailandensis-C. violaceum*	Ацилгомосерил-залежний синтез антимікробних субстанцій
	Serratia plymuthica-Escherichia coli	Синтез антимікробних субстанцій
	P. aeruginosa-B. cepacia штами	Синтез антимікробних субстанцій
	P. aeruginosa-A. tumefaciens	Синтез антимікробних субстанцій
	P. aeruginosa-S. aureus	Синтез антимікробних субстанцій
Біоплівка	*B. thailandensis*	Контакт-залежний транспорт
	P. aeruginosa-A. tumefaciens	Синтез антимікробних субстанцій та роїння
	S. plymuthica-E. coli	Синтез антимікробних субстанцій
	S. gordonii-P. gingivalis	Ріст біоплівки
	S. oralis-A. naeslundii	Ріст біоплівки
In situ	*P. aureofaciens/P. fluorescens-Gaeumannomyces graminis*	Продукція феназину
Імітація росту *in vivo*	*P. aeruginosa-S. aureus*	Ацилгомосерил-залежна конкуренція

простим резервуаром патогенних бактерій, до більш активної ролі, наприклад, сприянні запаленню. Крім того, наявність біоплівки може сприяти розвитку раку. Отже, біоплівка формується при багатьох, ймовірно, більшості хронічних інфекцій. Це має важливе значення для розробки ефективних стратегій їх лікування [3].

Зараз вже остаточно доведено, що основна маса симбіонтної мікрофлори біотопів людини знаходиться в особливих біологічних структурах – приепітеліальних біоплівках – конгломератах мікроорганізмів, розташованих на будь-якій поверхні, клітини яких прикріплені одна до одної, та в які за нормальних умов практично не проникають чужорідні мікроорганізми і сполуки.

Приепітеліальна біоплівка – це життєво необхідний орган людини і важливий компонент захисного слизового бар'єра. Головними її складовими є угруповання симбіонтних мікроорганізмів і специфічний біологічний матрикс, в якому воно закріплюється (фото 2).

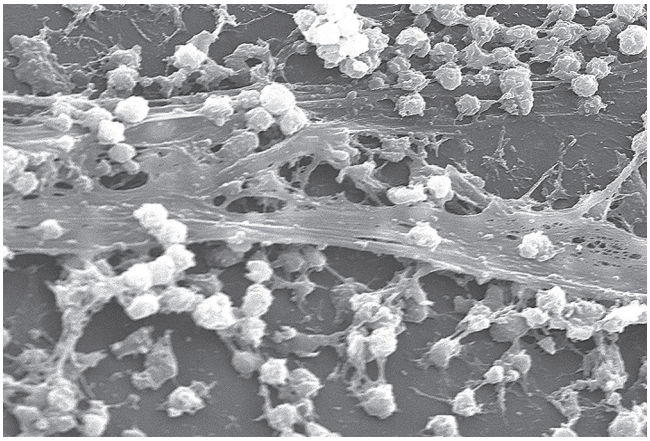


Фото 2. Біоплівка *Staphylococcus aureus* [2].

Така біоплівка є специфічною цілісною структурою, в якій сконцентровані численні мікробні популяції нормальної мікрофлори, її метаболіти, а також продукти, що синтезуються епітеліоцитами, імунні клітини, молекули, ензими, цитокіни та ін. Незважаючи на те, що товщина біоплівок складає всього десятки мікрометрів (10–50 мкм), у нормі вони представляють найпотужніший біологічний бар'єр, специфічний «мікробний фільтр», що запобігає колонізації епітелію патогенними мікроорганізмами і транслокації їх у внутрішнє середовище організму. Біоплівка є також важливою метаболітною та детоксикаційною системою, що забезпечує макроорганізм цінними живильними субстратами та біологічно активними сполуками, які руйнують токсини, алергени, мутагени, канцерогени, ксенобіотики та інші, небезпечні для організму речовини. За своєю знешкоджувальною функцією біоплівку можна порівняти з печінкою. Припускають, що 50 % детоксикаційних функцій в організмі людини виконує мікробіота і 50 % – печінка. Принциповою відмінністю метаболізму, що перебігає в мікробних екосистемах, є те, що там домінують реакції гідролізу та відновлення, тоді як у печінці – окислення та синтезу з утворенням водорозчинних продуктів [2].

Порівняно з чистими культурами мікроорганізмів, у біоплівці по-іншому відбуваються численні фізіолого-біологічні процеси. Поведінкові функції мікроорганізмів у складі біоплівки також суттєво відрізняються від реакції кожного окремого виду в монокультурі. Біоплівкова мікробна асоціація у складі біотопів людини формує єдину генетичну систему (метагеном), що встановлює правила поведінки для кожного члена угруповання, які забезпечують оптимізацію трофічних, енергетичних та інших взаємостосунків усередині біоплівки та мікробної спільноти в цілому з макроорганізмом. Біоплівкова організація симбіонтної мікробіоти людини забезпечує функціональну багатогранність і стабільність органів мікробної екологічної системи.

Таким чином, вже доведено, що біоплівка – це цілісна структура, конгломерат мікроорганізмів, розташованих на будь-якій поверхні, наприклад, на епітеліальних клітинах, ендоваскулярних катетерах, які прикріплені один до одного. Зазвичай, клітини занурені в позаклітинну полімерну субстанцію (позаклітинний матрикс, слиз). Мікроорганізми утворюють біоплівки під впливом ряду факторів, включаючи клітинне розпізнавання місць прикріплення до поверхні, наявність живильних або агресивних речовин, кисню тощо.

Біоплівки можуть бути непроникними для антибіотиків і відігравати роль резервуара збудників хронічної інфекції. Вони дозволяють обмінюватись генетичним матеріалом у спільноті бактерій, а це, у свою чергу, може призводити до поширення резистентності до антибіотиків і розповсюдження інших факторів вірулентності, які сприяють інфікуванню. З функціональної точки зору біоплівку можна порівняти з плацентою. Якщо остання регулює взаємостосунки плода і організму матері, то біоплівка виконує схожу роль, регулюючи взаємостосунки між організмом хазяїна і навколишнім середовищем.

Мікробна біоплівка, нерозривно пов'язана зі слизовими оболонками біотопів, ілюструє унікальний, пов'язаний широкою мережею міцних симбіонтних зв'язків, взаємовигідний симбіоз людини та її полікомпонентної мікробіоти. Приепітеліальна біоплівка людини має величезну площу та вирізняється дивовижною багатофункціональністю. Тільки в кишечнику загальна площа біоплівки у дорослої людини становить близько 400 м^2.

А основним резервуаром індигенної мікрофлори в організмі людини є приепітеліальна біоплівка товстої кишки, що містить біліони життєздатних клітин.

Приепітеліальна біоплівка – це життєво необхідний орган людини та важливий компонент захисного слизового бар'єра. Головними її складовими є угруповання симбіонтних мікроорганізмів і специфічний біологічний матрикс, в якому ця мікробна асоціація закріплюється.

Перехід від консервативного, банального уявлення про мікроорганізми як про хаотичне співтовариство одноклітинних організмів, до розгляду мікробних кооперацій, як складно організованих цілісних структур зі специфічними комунікативними механізмами регуляції життєдіяльності симбіонтних систем за рахунок синтезу широкого спектра факторів молекул став значним прогресом у галузі мікробіології. Цілісний багатоклітинний організм відрізняється від накопичення незалежних клітин особливою формою внутрішньопопуляційної взаємодії, коли окремі клітини активно й погоджено взаємодіють, реагуючи на сигнали один одного, аби забезпе-

чити виживання всього організму, а не окремих клітин. Здатність мікроорганізмів до кооперації є одним з еволюційних факторів, який, безперечно, заклав основи для появи в біосфері багатоклітинних організмів [2, 3].

Порівняно з чистими культурами мікроорганізмів, у біоплівці інакше перебігають численні фізіолого-біологічні процеси. Поведінкові функції мікроорганізмів у складі біоплівки також суттєво відрізняються від реакції кожного окремого виду в монокультурі. Біоплівкова організація симбіонтної мікробіоти людини забезпечує функціональну багатогранність і стабільність органів мікробної екологічної системи.

Біоплівка включає будь-який синтрофний консорціум мікроорганізмів, в якому клітини прилипають одна до одної, а також до поверхні, на якій знаходяться. Ці адгезивні клітини вбудовуються у слизовий позаклітинний матрикс, який складається з позаклітинних полімерних речовин (ППР). Клітини в біоплівці синтезують компоненти ППР, які, як правило, є полімерним конгломератом позаклітинних полісахаридів, білків, ліпідів і ДНК. Оскільки вони мають тривимірну структуру та демонструють спосіб життя спільноти мікроорганізмів, їх метафорично описують як «міста для мікробів».

Боплівки можуть утворюватися на живих або неживих поверхнях і можуть бути поширеними в природних, промислових і лікарняних умовах (фото 3).

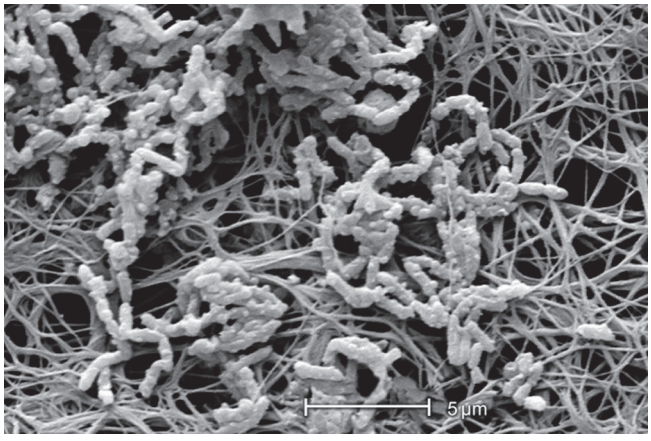


Фото 3. Біоплівка, утворена на поверхні внутрішньовенного катетера [2].

Як було зазначено, мікробні клітини, що ростуть у біоплівці, фізіологічно відрізняються від планктонної форми клітин того ж організму, які, навпаки, є поодинокими клітинами, можуть плавати в рідкому середовищі. Біоплівки утворюються на яснах, викликаючи їх захворювання, на зубах у вигляді зубного нальоту, де вони спричиняють карієс (фото 4).

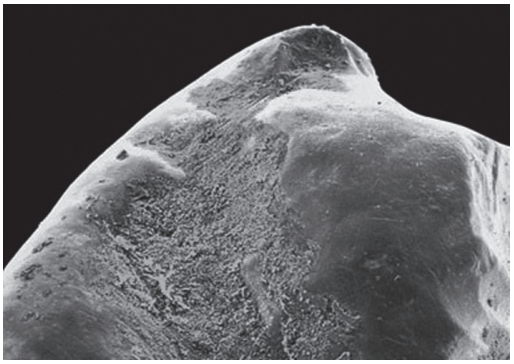


Фото 4. Біоплівка зубної бляшки [2].

Мікроби утворюють біоплівку у відповідь на дію різних факторів, які можуть включати клітинне розпізнавання специфічних або неспецифічних місць прикріплення на поверхні, живильні сигнали або, в деяких випадках, шляхом впливу на планктонні клітини субінгібіторного впливу концентрації антибіотиків. Клітина, яка перемикається на біоплівковий режим росту, зазнає фенотипного зрушення в поведінці, при якому великі набори генів диференційовано регулюються.

Біоплівка також може вважатися гідрогелем, який є складним полімером. Вона є не просто шаром бактерійного слизу, а біологічною системою в якій бактерії організовуються у скоординоване функціональне співтовариство. Субпопуляції клітин у біоплівці диференціюються, щоб виконувати різноманітні дії щодо їх рухливості, синтезу матриксу та спороутворення, підтримуючи загальний гомеостаз біоплівки. Бактерії з біоплівки можуть ділитися поживними речовинами і бути захищеними від шкідливих факторів навколишнього середовища, наприклад антибіотиків, дезінфектантів та імунної системи організму хазяїна. Є переконливі докази участі біоплівок у формуванні різноманітних захворювань.

Вважається, що біоплівки виникли дуже давно як захисний механізм для прокаріотів, оскільки умови в той час були надто суворими для їхнього виживання. Їх можна знайти дуже рано в літописах скам'янілостей Землі (близько 3,25 млрд років тому) як в археїв, так і у бактерій. І вони зазвичай захищають прокаріотичні клітини, забезпечуючи їм гомеостаз, стимулюючи розвиток складних взаємодій між клітинами в біоплівці [8].

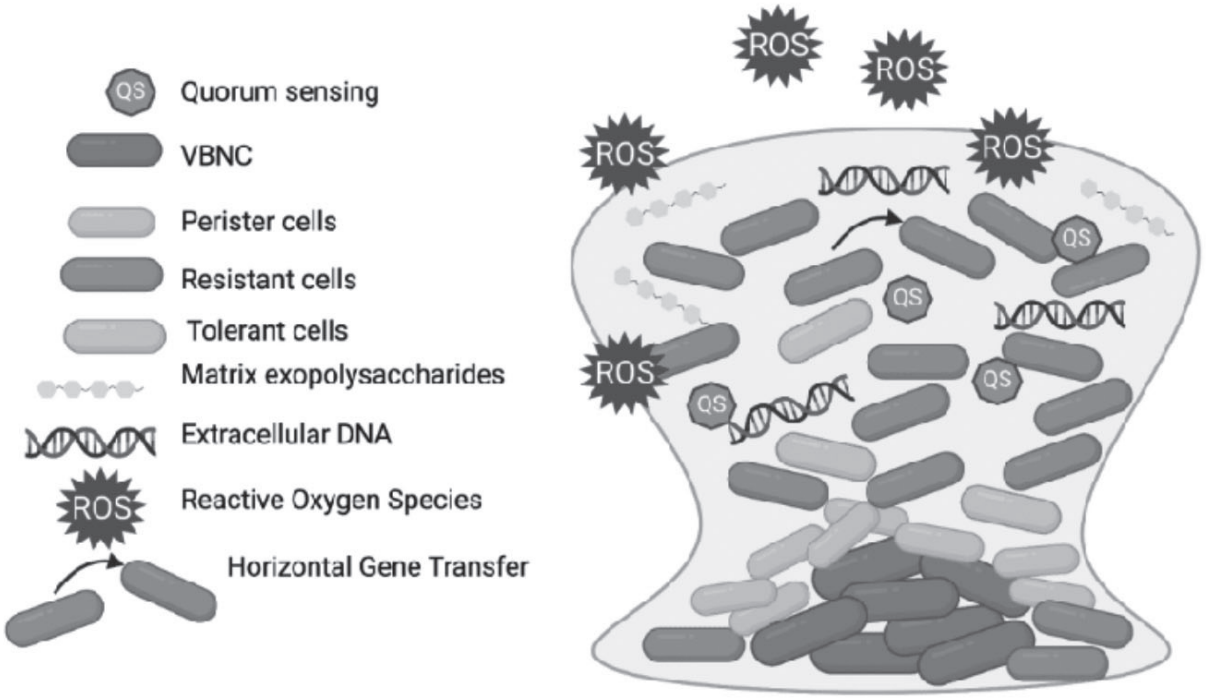
Формування біоплівки починається з адгезії вільно плаваючих мікроорганізмів до поверхні. Перші бактерії-колоністи біоплівки повинні спочатку прилипнути до поверхні завдяки слабким силам Ван-дер-Ваальса та гідрофобним ефектам. Якщо колоністів відразу не відокремити від поверхні, вони можуть міцніше закріпитися за допомогою структур клітинної адгезії, наприклад пілей. Унікальна група архей, які населяють безкисневі

підземні води, мають подібні структури, які називаються хамус [8]. Кожен хамус є довгою трубкою з трьома гачками, які використовуються для кріплення один до одного або до поверхні, що дозволяє спільноті розвиватися. Гідрофобність також впливає на здатність бактерій утворювати біоплівки. Бактерії з підвищеною гідрофобністю мають зменшене відштовхування між субстратом і бактерією. Деякі види бактерій не можуть самостійно прикріплюватися до поверхні через свою обмежену рухливість, але натомість здатні прикріплюватися до матриці або безпосередньо до інших мікроорганізмів.

Під час поверхневої колонізації бактерійні клітини здатні спілкуватися за допомогою продуктів відчуття кворуму, наприклад N-ацилгомосерин-лактону. Як було зазначено, «відчуття кворуму» означає сприйняття клітинами змін середовища, які настають при досягненні бактерійною культурою деякої граничної чисельності, та реакцією на ці зміни. Після початку колонізації біоплівка росте, враховуючи клітинний поділ. Полісахаридні матриці зазвичай містять бактерійні біоплівки. Екзополісахариди матриці можуть захоплювати автоіндуктори QS у біоплівці, щоб запобігти виявленню бактерій антагоністів і забезпечити собі виживання. Окрім полісахаридів, такі матриці можуть також містити матеріал із навколишнього середовища, включаючи мінерали, частинки ґрунту та компоненти крові, наприклад еритроцити та фібрин. Остання стадія утворення біоплівки відома як дисперсія, і це стадія, на якій утворена біоплівка може змінюватися лише за формою та розміром.

Розвиток біоплівки може дозволити колонії (або колоніям) агрегатних клітин стати все більш толерантною або стійкою до антибіотиків. Було показано, що комунікація клітина-клітина або відчуття кворуму беруть участь у формуванні біоплівки у кількох видів бактерій.

Біоплівка характеризується гетерогенним середовищем і наявністю різноманітних субпопуляцій. Структура біоплівки складається з метаболічно активних (як стійких, так і толерантних) і неактивних клітин (життєздатних, але тих, що не культивуються, та клітин-персистерів, а також полімерної матриці, що формується з полісахариду, позаклітинної ДНК і білків [8]. Збільшення біоплівки пов'язане з підвищеним рівнем мутацій і горизонтальним перенесенням генів, якому сприяє сформована та щільна структура. Бактерії в біоплівках спілкуються, при цьому активуються гени, що беруть участь у синтезі факторів вірулентності (мал. 1).

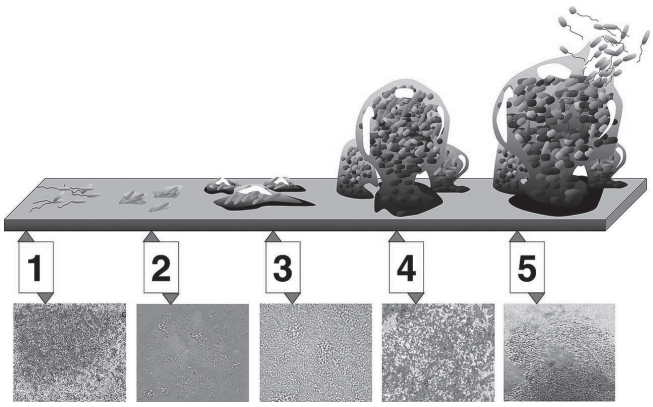


Мал. 1. Природна структура біоплівки [2].

Примітки: QS – відчуття кворуму; VBNC – a Viable but non-culturable – живий, але не культурабельний; Persisters cells – клітини персистери; Resistant cells – резистентні клітини; Tolerant cells – толерантні клітини; Extracellular DNA – позаклітинна ДНК; ROS – Reactive oxygen species – активні форми кисню; Horizontal gene transfer – горизонтальний перенос генів.

Клітини-персистери – це сплячі варіанти звичайних клітин, які формуються стохастично (випадково) в мікробних популяціях і дуже толерантні до антимікробних засобів. Толерантність, виявлена у персистерних клітинах, відрізняється від антимікробної резистентності тим, що толерантність не успадковується і є зворотною. Після припинення лікування стан спокою може бути скасований, і клітини здатні реактивуватися та розмножуватися.

Отже, біоплівки є продуктом розвитку мікробного процесу. Їх формування узагальнюється такими основними етапами розвитку (мал. 2).



Мал. 2. Основні етапи розвитку біоплівки *P. aeruginosa* [2].

Примітки: 1 – початкове прикріплення, 2 – незворотне прикріплення, 3 – дозрівання I, 4 – дозрівання II, 5 – дисперсія або викид бактерій (5).

Початком розвитку біоплівок є прикріплення бактерій до поверхні подальшого існування. У цьому процесі велику роль відіграють поверхневі органели – пілі. Найчастіше саме вони визначають взаємодію з різними поверхнями. Наприклад, колонізація кишечника холерними вібріонами зумовлена Tcp-пілями, а прикріплення до абіотичних поверхонь – пілями, що кодуються локусом msh і не належать до факторів патогенності. Процес переходу бактерій від планктонного до біоплівкового існування ініціюється сигналами, що надходять з навколишнього середовища. Такі сигнали можуть суттєво відрізнятися не тільки для різних видів бактерій, але й штамів одного виду. Наприклад, штам *E. coli* 0157:H7 утворює біоплівки тільки при нестачі поживних речовин, а штами *E. coli* K12 створюють біоплівки тільки при додаванні амінокислот до мінімального живильного середовища [2].

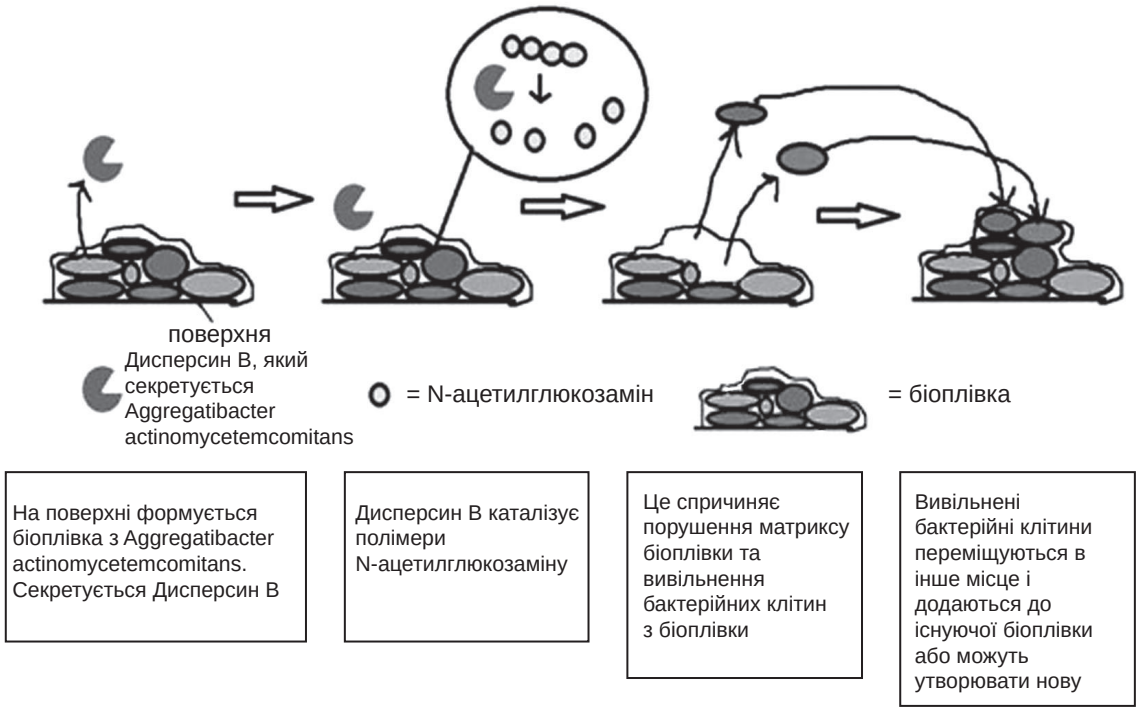
Під час початкового прикріплення планктонні бактерії контактують із субстратом і фіксуються, але ця фіксація зворотна. Наступна стадія утворення біоплівок поділяється на два етапи: на першому клітини втрачають рухливість, прикріплення стає незворотним, утворюються мікроколонії, шар біоплівки потовщується, на другому – утворюються кластери мікроколоній, що досягають максимальної щільності. Через 9 діб після початку утворення біоплівки структура кластерів змінюється і починається остання стадія – дисперсії (розсіювання), під час якої бактерії здатні активно залишати біоплівку. Дисперсія клітин з колонії біоплівки є важливою стадією життєвого циклу біоплівки. Воно дозволяє біоплівкам поширюватися та колонізувати нові поверхні. Ферменти, які руйнують позаклітинний матрикс біоплівки, такі як дисперсин B і дезоксирибонуклеаза, можуть сприяти розповсюдженню біоплівки. Ферменти, які руйнують матрикс біоплівки, можуть бути використані як протибіоплівкові агенти (мал. 3).

Доведено, що передвісник жирних кислот – цис-2-деценова кислота, здатна індукувати дисперсію та пригнічувати ріст колоній біоплівки. Коли вона продукується *P. aeruginosa,* ця сполука індукує циклогетероморфні клітини у деяких видів бактерій і грибів *Candida albicans.* Також було показано, що оксид азоту викликає розсіювання біоплівок певних видів бактерій у субтоксичних концентраціях. Отже, оксид азоту в перспективі може бути використаний для лікування осіб, які страждають від хронічних інфекцій, спричинених біоплівками.

Раніше вважалося, що клітини, розсіяні з біоплівок, негайно переходять у фазу планктонного росту. Однак доведено, що фізіологія дисперсних клітин з біоплівок *P. aeruginosa* сильно відрізняється від фізіології планктонних і біоплівкових клітин. Отже, процес розповсюдження є унікальною стадією переходу від біоплівки до планктонного способу життя бактерій. Виявлено, що дисперсні клітини дуже вірулентні, наприклад, для макрофагів і вільно живучих нематод *Caenorhabditis elegans*, але дуже чутливі до дефіциту заліза, порівняно з планктонними клітинами.

Прогрес у вивченні феномену біоплівок пов'язаний з удосконаленням техніки мікроскопування, насамперед із застосуванням конфокального скануючого лазерного мікроскопа та атомно-силового мікроскопа, але механізми утворення біоплівок досі остаточно незрозумілі.

Зокрема, вважається, що феномен колективної поведінки бактерій забезпечується різними олігопептидними сигнальними молекулами, за допомогою яких клітини набувають здатності контактувати одна з одною і утворювати біоплівки. Наприклад, у грампозитивних бактерій механізм утворення біоплівки реалізується так: спочатку синтезується попередник сигнального пептиду, який потім модифікується, перетворюючись на сигнальний олігопептид. Цей пептид транспортується із клітини за допомогою білкового комплексу (ABC-транспортера) в міжклітинний простір.



Мал. 3. Дисперсія біоплівки [2].

При досягненні певного рівня позаклітинної концентрації пептиду фермент гістидинкіназа (ензим, що передає фосфатні групи іншим молекулам сигнальної системи) об'єднується з ним, і комплекс, що утворився (гістидинкіназа-пептид), ініціює процес каскадного фосфорилювання. Він приводить до формування комунікативних реакцій у бактерій, їх об'єднання та утворення біоплівок.

Згідно з однією з концепцій, деякі бактерії, наприклад *E. coli*, здатні перешкоджати розмноженню фагів. Коли профаг проникає в клітину, бактерії включають фагову ДНК у свої хромосоми і можуть бути більш життєздатними, порівняно з подібними бактеріями але без інтегрованих фагів. Це дозволило припустити, що утворення біоплівок базується на генах профагів.

Розглядаючи механізм цього процесу, виявили, що бактерії мають білок Hha, здатний контролювати збереження вірусних генів у бактеріях. Коли Hha «включено», бактерії позбавляються від вірусних генів, стають високорухливими і не здатні утворювати біоплівки. Коли Hha не активований, бактерії втрачають рухливість і формують біоплівки з великою швидкістю. Іншими словам, знайдений регулятор Hha, який контролює гени, відповідальний за утворення біологічних плівок.

Подальше вивчення механізмів формування біоплівки та її функцій відкриває нові можливості для лікування та профілактики низки захворювань. Натепер є переконливі докази участі біоплівок у формуванні різноманітних захворювань. Показано роль і значення мікробних біоплівок в етіології та патогенезі багатьох гострих і, особливо, хронічних бактерійних інфекцій людини. До таких захворювань належать інфекції сечовивідних шляхів (*E. coli* та ін.), середнього вуха (*H. influenzae)*, муковісцидоз (*P.* aeruginosa), інфекційний ендокардит, інфекції протезних клапанів, катетер-асоційовані інфекції кровоплину (коагулазопозитивні та коагулазонегативні стафілококи, гриби роду *Candida*) і стоматологічні захворювання – карієс, пародонтит, гінгівіт (табл. 2).

Певний інтерес становить участь бактерійних біоплівок у формуванні атеросклерозу. Як відомо, при атеросклерозі жирові відкладення та кальцій накопичуються у вигляді бляшок на артеріальній стінці. Це призводить до зниження еластичності артерій, звуження просвіту артерії, а згодом і до серцево-судинних захворювань, спричинених зниженням кровоплину. Крім того, раптовий розрив бляшки може бути небезпечним для життя. Ряд досліджень, у тому числі два недавніх метааналізи, показують, що захворювання пародонта та серцево-судинні захворювання, включаючи атеросклероз, суттєво пов'язані. Тобто, у кількох дослідженнях в атеросклеротичних бляшках були виявлені оральні бактерії [7]. Бактерійні біоплівки в атеросклеротичних

Таблиця 2

Захворювання різних систем організму та уражених органів, асоційовані з біоплівками

Локалізація в організмі	Уражений орган	Хвороба
Слухова система	Середнє вухо	Середній отит
Серцево-судинна система	Клапани серця	Інфекційний ендокардит
	Артерії	Атеросклероз
Травна система	Слинні залози	Сіалолітіаз (камені в слинних протоках)
	Жовчний міхур	Черевний тиф, затяжний перебіг і схильність до раку гепатобіліарної системи
	Травний канал, особливо тонка і товста кишки	Тяжкий черевний тиф, схильність до раку гепатобіліарної системи
Репродуктивна система	Піхва	Бактерійний вагіноз
	Матка і маткові труби	Хронічний ендометрит
	Молочні залози	Мастит
Дихальна система	Порожнина носа і приносові синуси	Хронічний риносинусит
	Ротоглотка – глотка з мигдаликами, аденоїди, гортань з голосовими зв'язками	Тозиліт, фарингіт, ларингіт
	Верхні та нижні дихальні шляхи	Кашлюк та інші інфекції, спричинені бордетелами
	Нижні дихальні шляхи	Муковісцидоз (кістозний фіброз)
Сечовивідна система	Передміхурова залоза	Хронічний бактерійний простатит
	Уретра, сечовий міхур, сечоводи, нирки	Інфекції сечовивідних шляхів
Шкіра	Шкіра та підлеглі тканини	Ранова інфекція

артеріях були ідентифіковані за допомогою флуоресцентної мікроскопії та флуоресцентної гібридизації *in situ* [8, 9]. Це дозволяє висловити припущення, що біоплівки беруть участь у патогенезі атеросклерозу, і навіть є гіпотеза, що наявність біоплівки може сприяти підвищеному ризику розриву бляшки [3, 9].

Мікроорганізмами, які найчастіше ізолюють при інфекційному ендокардиті, – це стафілококи, стрептококи та ентерококи. Загальновизнано, що біоплівки відповідальні за розвиток інфекційного ендокардиту, спричиненого насамперед стрептококами групи *viridans* [10]. Ця біоплівка, що складається як з матриці, бактерійних складових, так і з компонентів хазяїна – тромбоцитів і фібрину, отриманих із кровообігу, локалізується на серцевому клапані. Вона фізично порушує функцію клапана, викликаючи витік, коли клапан закритий, і сприяючи турбулентності крові, а також зменшенню її потоку, коли клапан відкритий. Крім того, біоплівка є джерелом майже безперервної інфекції кровоплину, яку важко ліквідувати при лікуванні антибіотиками, а шматки біоплівки починають прилипати до тромбу перед утворенням мікроколоній, можуть відриватися і переноситися до кінцевої точки кровообігу, що робить мозок, нирки та кінцівки особливо вразливими до виникнення емболії [11].

Враховуючи те, що бактерії біоплівки рідко потрапляють у кров як планктонні бактерії, і з цієї причини посів крові може бути негативним при виділенні гемокультури, були розроблені імунодіагностичні тести ІФА для виявлення сироваткових антитіл проти компонентів матриці біоплівки, проти полісахаридних антигенів стафілококового слизу. Але на сьогодні вони ще не мають достатньої чутливості та специфічності, щоб самостійно визначити інфекції, пов'язані з біоплівкою [11, 12].

Середній отит – це запалення порожнини середнього вуха. Це одна з найпоширеніших причин інфекції у дітей дошкільного віку і одна з найпоширеніших причин призначення антибіотиків і хірургічного втручання в розвинених країнах [13].

Сприятливі фактори, пов'язані з розвитком середнього отиту, достатньо вивчені. Колонізація носоглотки

отопатогенними бактеріями, такими як *Streptococcus pneumoniae* та нетиповою *Haemophilus influenzae,* у ранньому дитинстві значно підвищує ризик наступних епізодів отиту у подальшому житті [14]. Незважаючи на негативні посіви гною з вуха є все більше доказів того, що бактеріям належить значна роль у патогенезі хвороби. ПЛР і ПЛР із зворотною транскрипцією довели наявність бактерійної ДНК за відсутності позитивних культур, а остання показала присутність метаболічно активних бактерій при негативній культурі від хворих на середній отит. Це стало основою для гіпотези, що біоплівки є частиною патогенезу хронічного середнього отиту [14]. Подальші дослідження виявили біоплівки, розташовані в середньому вусі людей за допомогою різноманітних методів, наприклад скануючої електронної мікроскопії, конфокальнаої лазерної скануючої мікроскопії. Тому сьогодні біоплівки, розглядаються як невід'ємна частина патогенезу отиту [15–17].

Холестеатома – це стан, при якому зроговілий плоский епітелій затримується в середньому вусі та/або в соскоподібному відростку, де було доведено існування біоплівки [18, 19]. Коли біоплівка утворюється в холестеатомі, це може призвести до тривалих рецидивних інфекцій із дренуванням вуха, що зазвичай спостерігається при холестеатомі вуха.

Біоплівки можуть бути однією з причин рецидиву хронічного середнього отиту, незважаючи на відповідну антибіотикотерапію. Перорально введені антибіотики не досягають концентрації в середньому вусі, необхідної для знищення біоплівкових мікроорганізмів [20].

Сіалолітіаз – це стан, при якому в слинній залозі утворюються кальцифіковані маси (так звані сіалоліти). Ранні дослідження показали, що бактерії можуть бути залучені до сіалолітіазу, а нові спостереження з використанням конфокальної лазерної скануючої мікроскопії тепер пов'язують цей процес з утворенням біоплівки [21, 22]. Повідомляється про наявність структур біоплівки в центрі каменів, що вказує на те, що вона може бути частиною етіологічного механізму утворення каменів у слині, що може вказувати на наявність бактерійних біоплівок, які сприяють розвитку тяжчих випадків сіаладеніту [23, 24].

Експериментальними дослідженнями доведено, що хронічна колонізація жовчного міхура *S. typhi* включає прикріплення та інвазію епітеліальних клітин і утворення біоплівки на жовчних каменях (фото 5) [25]. *S. typhi* адаптується до середовища жовчного міхура, збільшуючи здатність до формування біоплівки і підвищуючи свою стійкість та одночасно зменшуючи здатність викликати гострі інфекції [26].

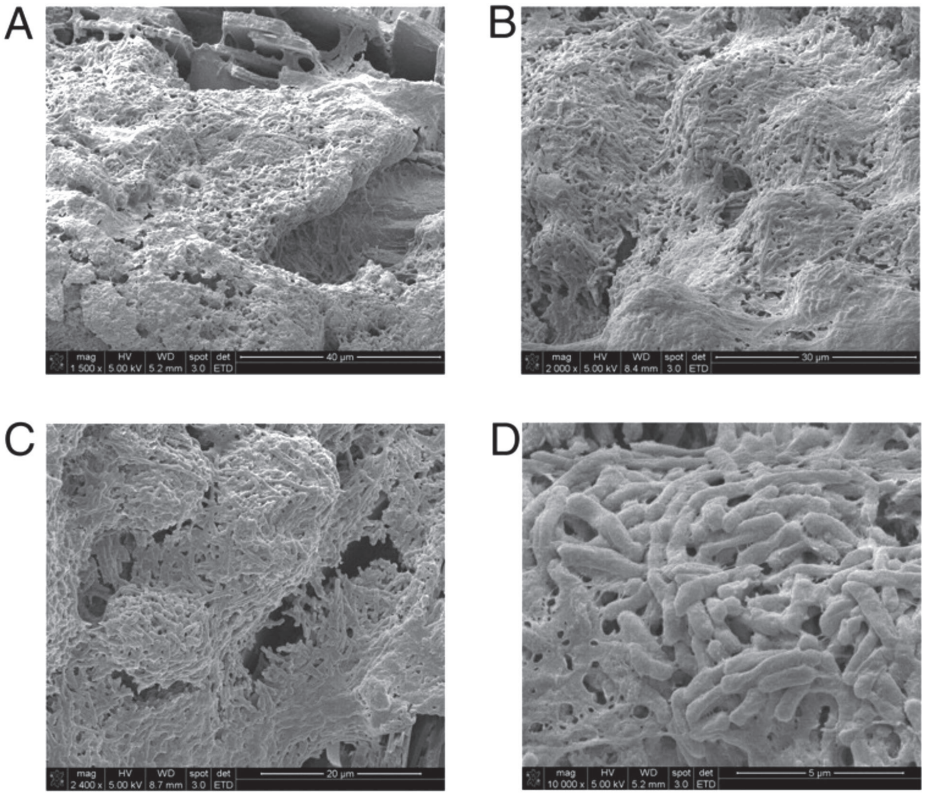


Фото 5. Біоплівки на камені в жовчному міхурі від безсимптомного носія черевнотифозних бактерій [2].

Мікрофотографії SEM показують, що *S. typhi* інтегрована в біоплівки на поверхні жовчних каменів при збільшенні 1500× (A), 2000× (B), 2400× (C) і 16 000× (D) [27].

У здорових людей захисний шар слизової оболонки покриває епітелій товстої кишки і відокремлює його від порожнинної мікробіоти. Порушення цього захисного шару призводять до збільшення контакту між мікробами та епітеліальними клітинами, що може призвести до утворення біоплівки на епітелії. Ці зміни зумовлюють стан, який призводить до розвитку запального захворювання кишечника. Дослідження також свідчать про зв'язок між утворенням біоплівки товстої кишки, дисбактеріозом і колоректальним канцерогенезом [28–30].

Показано що 10–30 % хворих, які страждають на запальні захворювання кишечника, мають сукупний ризик розвитку колоректального раку протягом 30 років від початку недуги [27]. Це захворювання пов'язують із виникненням біоплівок, що прилипають до епітелію, і дисбактеріозом на поверхні слизової оболонки, що призводить до стимуляції запальної відповіді. За допомогою флуоресцентної гібридизації *in situ* і флуоресцентної мікроскопії було виявлено значно більшу кількість бактерій, пов'язаних зі слизовою оболонкою пацієнтів із запальним захворюванням кишечника, порівняно з хворими із синдромом подразненого кишечника – хворобою, як правило, не пов'язаною із запаленням, і здоровими особами контрольної групи.

Бактерії, що прилипають до епітелію товстої кишки, були виявлені лише у пацієнтів із запальним захворюванням кишечника, і в цих біоплівках переважали *Bacteriodes fragilis* і представники родини *Enterobacteriaceae* [32].

За допомогою скануючої електронної мікроскопії та флуоресцентної гібридизації *in situ* полімікробні біоплівки, що прилипають безпосередньо до епітелію, були виявлені в колоректальних пухлинах [33]. Tomkovich S. et al. (2019) відзначили, що біоплівки слизової оболонки товстої кишки людини були канцерогенними в моделях мишей [34], а Yu J. F et al. (2016) тими ж методами виявили біоплівки, пов'язані з колоректальним раком, аденомами та поліпами, і показали, що поширеність *F. nucleatum* була значно вищою в біоплівках хворих на колоректальний рак, ніж в інших групах зразків [35]. Хоча зв'язок між складом колоректальної мікробіоти та колоректальним раком стає все більш очевидним, необхідні додаткові дослідження, щоб визначити точну роль мікробних популяцій біоплівки у канцерогенезі.

Бактерійний вагіноз є найпоширенішою інфекцією жіночих статевих шляхів у репродуктивному періоді зі схильністю до частих рецидивів. Типовим для нього є збільшення кількості популяцій анаеробних бактерій, наприклад, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* та ін., та паралельним зменшенням чисельності популяцій лактобактерій, які беруть участь у забезпеченні колонізаційної резистентності біотопу [36].

Натепер не викликає сумніву, що щільна, структурована, полімікробна біоплівка, яка в основному складається з груп *G. vaginalis*, міцно прикріплених до епітелію піхви, є у всіх вагінальних біоптатах [37]. Саме ці *G. vaginalis*, найімовірніше, є першим видом бактерій, який адгезується до вагінального епітелію, створюючи каркас для майбутнього приєднання інших видів.

Однак недавні дослідження транскриптомів показали, що на експресію генів *G. vaginalis* здатні суттєво впливати інші види бактерій у біоплівках. Отже, склад біоплівки також зумовлює патогенез патологічного процесу [38, 39]. Допускається також, що тиск навколишнього середовища або екологічні порушення вагінальної ніші можуть бути суттєвішим визначальним фактором у формуванні біоплівки та розвитку бактерійного вагінозу, ніж генотип гарднерел [40].

Традиційно вважалося, що матка вільна від бактерій, але останні дослідження виявили функціональний мікробіом ендометрію за фізіологічних умов [41]. *Lactobacillus spp*. виявилася найпоширенішими, але присутні також і *Gardnerella spp., Prevotella spp., Atopobium spp., Sneathia spp.*

При хронічному ендометриті слизова оболонка ендометрію може бути колонізована звичайними бактеріями, такими як *Enterococcus faecalis, E. coli*, *G. vaginalis, Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa, Proteus spp., Staphylococcus spp.* і *Streptococcus spp.* [42].

Було виявлено, що структурована полімікробна біоплівка *G. vaginalis* присутня при бактерійному вагінозі, часто супроводжується появою подібної біоплівки в ендометрії або фаллопієвих трубах [43]. У жодної жінки без бактерійного вагінозу таких біоплівок не виявлено. Однак клінічне значення цих ендометріальних біоплівок досі не з'ясоване.

Мастит – запалення молочної залози, яке переважно виникає під час лактації. Основним збудником інфекційного маститу вважається *S. aureus*, а також можуть бути виявлені коагулазонегативні стафілококи, кишкова паличка та стрептококи. Механізм персистенції *S. aureus* у свого хазяїна ще не вивчений. Було показано, що *S. aureus* здатний прилипати до епітеліальних клітин молочної залози та проникати в них *in vitro* [45].

Мікроскопічне дослідження *S. aureus* у тканині молочної залози довело наявність біоплівки [45]. Як на ранніх, так і на хронічних стадіях інфекції скупчення *S. aureus* спостерігалися в просвіті альвеол або молочних протоків, асоційованих з епітелієм. Скупчення з'являлися приблизно через 24 год після впливу збудника, також там часто були поліморфноядерні нейтрофіли.

In vitro було продемонстроівано, що і лактоза, і молоко збільшують утворення біоплівки *S. aureus* [46].

«Bap» є поверхневим білком, який бере участь у формуванні біоплівки, і дослідження присутності та експресії гена bap можуть сприяти з'ясуванню можливої ролі біоплівки в патогенезі маститу. Ген bap був ідентифікований у 25 % ізолятів *S. aureus* і 95 % ізолятів коагулазонегативних стафілококків при маститі великої рогатої худоби [47], а посилена регуляція гена bap за наявності низьких концентрацій молока або лактози на середовищі для росту була показана *in vitro* [48]. Zuniga E. et al. (2015) вивчали наявність генів, що кодують bap і групу адгезинів, у стафілококів, виділених при субклінічному маститії [48].

Наявність біоплівок у пацієнтів із хронічним риносинуситом доведена з використанням скануючої електронної мікроскопії та конфокальної лазерної мікроскопії біоптатів [49, 50].

Дослідження хворих, здійснене Tan N. et al. (2013), показали зв'язок між внутрішньоклітинним *S. aureus* і колонізацією біоплівки, вказуючи на те, що біоплівка також може сприяти клітинній інвазії патогенів [51].

Вважається, що колонізація у формі біоплівки відіграє певну у роль у патогенезі інфекцій, викликаних *S. pneumoniae*. Разюча різниця між пневмококами, що знаходяться в біоплівці, і диспергованими пневмококами свідчить про те, що фаза біоплівки служить непатологічним резервуаром [52].

Більшість випадків фарингіту мають вірусну етіологію, але близько 10–25 % їх спричинені бактеріями, найчастіше *Streptococcus spp., Haemophilus spp., S. aureus.*

Біоплівки були ідентифіковані *in situ* після адено- та тонзилектомії в деяких дослідженнях за допомогою скануючої електронної мікроскопії, конфокальної мікроскопії та світлової і трансмісійної електронної мікроскопії [53–56]. Невідомо, чи вони також можуть сприяти розвитку клінічних симптомів, хоча деякі дослідження повідомляють, що такі симптоми, як хрипи, гіпертрофія мигдаликів та аденоїдів, апное та аденопатії були пов'язані саме з наявністю біоплівки на мигдаликах [54].

Деякі дослідження показують, що аденоїдні біоплівки також можуть служити резервуарами для інфекцій в інших частинах дихальної системи, а також у середньому вусі. Було виявлено, що у дітей з рецидивним гострим середнім отитом значні частини слизової оболонки аденоїдів вкриті полімікробними біоплівками, що містять збудники [57]. Подібні особливості були виявлені в дітей із середнім отитом. З другого боку, експерименти *in vitro* показали, що коли епітеліальні клітини були покриті біоплівками *S. oralis* і *S. salivarius*, клітини були захищені від інтерналізації та цитотоксичних ефектів [58]. Це може свідчити про захисні ефекти біоплівок, які утворюються такими стрептококами дихальних шляхів.

При дослідженні біоптатів голосових складок за допомогою конфокальної скануючої лазерної мікроскопії та ПЛР при хронічному ларингіті, справжня біоплівка була виявлена у 62 % пацієнтів із хронічним ларингітом, але лише у 20 % осіб з контрольної групи, що підтверджує гіпотезу про те, що хронічний ларингіт також може бути пов'язаний із біоплівкою [59].

Біоплівки, що утворюють бордетели, були продемонстровані на моделях мишей [60]. Спостерігали чіткі архітектурні особливості, приєднання до миготливого епітелію у формі килимків, веж або стовпів для *B. bronchiseptica*, і кластерів і макроколоній для B. *pertussis*.

Під час біоплівкового способу життя бордетел можна спостерігати підвищений синтез проміжного білка A (BipA). Експресія гена BipA також була показана під час інфекції дихальних шляхів, а антитіла до BipA були у пацієнтів з кашлюком [61, 62]. Виявлено, що антитіла до BipA опсонізують бактерії. Отже, специфічні білки біоплівки можуть бути антигенами-кандидатами для вдосконалених кашлюкових вакцин [63].

Муковісцидоз (МВ) був чи не першим захворюванням, де біоплівка була визнана як частина етіології захворювання. І він, ймовірно, на сьогодні є найретельніше вивченою патологією за участю біоплівки [64]. МВ – це генетичне захворювання, що уражає головним чином дихальну та травну системи й характеризується утворенням в'язкого слизу і хронічними інфекціями.

У молодих хворих *S. aureus* і *H. influenzae* переважно колонізують дихальні шляхи, а *P. aeruginosa* домінує на пізніших стадіях, але й інші види бактерій також утворюють біоплівку в легенях таких хворих [65].

Біоплівкоподібні структурии H. influenzae спостерігали у зразках легеневих змивів дітей із муковісцидозом [66]. Крім того, клінічні ізоляти утворювали біоплівки на апікальній поверхні епітелію дихальних шляхів і це стимулювало епітелій до посилення секреції факторів, які опосередковують запалення.

Колонізація *P. aeruginosa* часто починається з утворення біоплівки в навколоносових пазухах, що є резервуаром для повторних легеневих інфекцій, які зрештою стають хронічними. Утворення біоплівки *P. aeruginosa* спостерігалася в легеневій тканині, абсцесі легені та мокротинні пацієнтів з МВ [67]. У відповідь на наявність біоплівки велика кількість поліморфноядерних лейкоцитів проникає в цю ділянку, викликаючи хронічне запалення з подальшим пошкодженням тканин, втратою функції легень і обструкцією дихальних шляхів. Метаболічно активні бактерії та клітини споживають доступний кисень і створюють умови, які, на жаль, ще більше сприяють поширенню біоплівки *P. aeruginosa* [68].

Діагностичні критерії щодо виявлення біоплівки *P. aeruginosa* у пацієнтів з муковісцидозом рекомендовані в настанові Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних захворювань (ESCMID) [69]. Одним із критеріїв є виявлення бактерійних агрегатів, вбудованих у матрицю, що містить альгінат, у мокротинні чи інших зразках із нижніх дихальних шляхів. Мукоїдний ріст із гіперпродукцією альгінату бактеріями, виділеними з легеневої тканини та мокротиння, також вважається діагностичним для інфекційної біоплівки. Наявність альгінату в харкотинні є добрим показником. Подібним чином sIgA в слині або на слизовій оболонці навколоносових пазух вказує на біоплівку в цьому місці.

Бактерійний простатит (БП) зазвичай проявляється інфекцією сечовивідних шляхів, з болем у ділянці таза та геніталій, а також появою бактерій у виділеннях передміхурової залози. Гострий процес може прогресувати до хронічного простатиту або синдрому хронічного тазового болю. Подібно до інфекцій сечовивідних шляхів, *E. coli, Proteus mirabilis, P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.* та іншими представниками родини *Enterobacteriaceae*, а також *E. faecalis* найчастіше асоціюються з хронічним простатитом. Бактерії, що беруть участь у його розвитку, утворюють біоплівки. Ця гіпотеза обґрунтовується спостереженнями того, що бактерії можуть зберігатися в передміхуровій залозі протягом тривалого періоду часу, а високий відсоток випадків не піддається лікуванню антибіотиками, і, навіть, якщо лікування успішне, судячи з негативних мікробіологічних тестів, симптоми можуть залишатися [70]. Nickel J. C. et al. (1990) при моделюванні експериментального простату в тварин довели, що хронічні симптоми корелюють з наявністю мікроколоній бактерій, оточених глікокаліксом, усередині протоків і ацинусів простати. Поява мікроколоній може бути пов'язана з хронічним запаленням залози. І дійсно, скануюча електронна мікроскопія кальцифікатів передміхурової залози пацієнтів із хронічним простатитом показала структури, що нагадують бактерійні мікроколонії на поверхні кальцифікатів і вбудовані в них [71, 72]. Ці спостереження були пов'язані з виділенням бактерій з поверхні кальцифікатів, здатних утворювати біоплівки *in vitro* [73]. Крім того, простатит корелює з наявністю в сечі *E. coli* з високою здатністю утворювати біоплівки *in vitro*.

Інфекції сечовивідних шляхів дуже поширені у людей і виникають, коли бактерії з прямої кишки та промежини потрапляють в уретру, колонізують її, сечовий міхур, сечоводи та/або нирки. Скануюча електронна мікроскопія, трансмісійна електронна мікроскопія та конфокальна лазерна скануюча мікроскопія в поєднанні з флуоресцентною з використанням мічених компонентів та специфічними методами фарбування для фімбрій і полісахаридів типу I, виявили великі виступи на уротелії, які складалися з бактерійних популяцій, оточених матрицею полісахаридів і фімбріальних білків, тобто справжні біоплівки [74].

Більшість ран, які містять мікроорганізми, успішно загоюються. Однак інколи мікроорганізми, особливо бактерії, розмножуються, загоєння порушується і тканини рани пошкоджуються, що призводить до розвитку інфікування [75].

Загальновизнано, що хронічні ранові інфекції спричиняються асоціаціями різних бактерій, а кількість їх видів недооцінена через обмеження техніки культивування. Щоб уникнути цієї проблеми, можна використовувати молекулярні методи для ідентифікації життєздатних бактерій, що не культивуються. Використовуються також нові методи мікроскопії, які вже неодноразово згадувалися, наприклад, конфокальна скануюча електронна мікроскопія, флуоресцентна мікроскопія та електронна мікроскопія, якими можна візуалізувати й ідентифікувати бактерії в ранах [76, 77].

Вважалося, що ранові інфекції викликаються планктонною формою бактерій. Але зараз доведено, що ранові інфекції насправді є інфекціями біоплівки, а спостереження вказують на наявність біоплівок також при гострих інфекціях [78–80].

Стверджують, що бактерійні біоплівки розташовані на поверхні ран, і вони причетні до недостатнього загоєння ран, сприяючи виникненню хронічного запалення. Було припущено, що *P. aeruginosa* може сприяти запаленню рани, продукуючи рамноліпіди. Тому вважають, що біоплівка є причиною частого переходу, наприклад, венозних виразок ніг і пролежнів, у хронічну стадію [76].

Біоплівкові інфекції в ранах також часто оцінюють макроскопічно через відсутність сучасного мікроскопічного обладнання та відповідних знань лікарів про них. Як клінічний маркер біоплівки запропоновано використовувати макроскопічне дослідження самої рани в поєднанні з мікроскопією виділень з рани. «Блискучий» вигляд рани також використовується як ознака наявності біоплівки, але такі макроскопічні спостереження мають обмеження тому, що вони дуже суб'єктивні [76]. Потрібен швидкий і простий у виконанні метод діагностики інфекцій біоплівки в ранах.

Вважається, частота інфекцій, обумовлених біоплівкою, сягає 65-80 %, а понад 60 % внутрішньолікарняних інфекцій пов'язані з мікроорганізмами, які знаходяться в біоплівках [2].

Доведено участь біоплівок у контамінації медичних імплантатів. Найчастіше вони формуються на катетерах, наприклад, серцевих, внутрішньовенних, сечовивідних, на штучних суглобах, контактних лінзах, штучних кла-

панах серця, будучи основною причиною інфекційних ендокардитів. Вони часто є причиною кератитів. Видовий склад біоплівок у більшості випадків представлений: *S. aureus*, *E. coli, Enterococcus spp., Streptococcus spp., Klebsiella spp., Pseudomonas spp.* [2]

Крім того, багато збудників, зокрема, *E. coli, Salmonella spp., Y. enterocolitica, Listeria spp. Campylobacter spp.* існують у вигляді біоплівок на поверхні харчових продуктів або на поверхні обладнання для їх зберігання.

В останні роки відбулося значне розширення можливості вивчення формування мікробних біоплівок. Основний напрямок цих досліджень пов'язаний з розробкою методів культивування мікроорганізмів за динамічних (імітація природних умов утворення біоплівок) і статичних умов. Суть динамічних методів полягає в інокуляції бактерій у планктонній формі в рідкі живильні середовища, що циркулюють у закритій системі (лабораторні ферментери). Вони забезпечують постійне переміщення живильного середовища, що стикається з пластинами, на поверхні яких є адгезовані мікробні клітини. За умов постійного доступу живильних речовин та аерації утворюється біоплівка.

Прикладом статичного методу вивчення біоплівок є культивування мікроорганізмів у 96-лункових пластикових планшетах. Суть методу полягає в тому, що суспензію бактерій вносять у лунки планшета і після інкубації за оптимальних умов планктонна фаза популяції бактерій видаляється разом з живильним середовищем, а біоплівку, що утворилася, виявляють різними методами.

Наприклад, до методів, які візуалізують структуру мікробних угруповань і дозволяють ідентифікувати мікроорганізми у складі біоплівок, належать електронна мікроскопія, конфокальна лазерна скануюча мікроскопія, метод флуоресцентної гібридизації *in situ* та ін. Проте слід підкреслити, що всі зазначені методи зараз застосовуються фактично тільки для наукових досліджень і не адаптовані для використання в рутинній практичній роботі. За кордоном розроблені та стандартизовані методи виявлення біоплівок лише для невеликої кількості клінічно значущих видів мікроорганізмів [2].

Головна проблема бактерій у біоплівках, яка хвилює медиків всіх рангів, полягає в тому, що лікування інфекцій, асоційованих з біоплівками, становить значні труднощі. Насамперед це стосується хронічних інфекцій. Підвищити ефективність лікування таких захворювань можна, мабуть, лише відмовившись від традиційної антибіотикотерапії. Пов'язано це з тим, що в складі біоплівок бактерії набувають якісно нових властивостей, порівняно з мікроорганізмами в планктонній формі. Це стосується передусім здатності біоплівкових бактерій захищатися від стресових впливів, включаючи стійкість до антибіотиків, дезінфектантів і ефекторів (гуморальних і клітинних) імунної системи людини [2].

Резистентність біоплівкових бактерій до перелічених стресових впливів обумовлена, напевно, багатьма факторами. По-перше, зниженням можливості проникнення антибактерійних препаратів усередину біоплівки тому, що матрикс біоплівки, яким оточені бактерійні клітини, може зв'язувати або не пропускати та/або інактивувати антибіотики. Наприклад, аміноглікозиди повільно проникають у біоплівки, утворені псевдомонадами, оскільки зв'язуються полісахаридними компонентами матриксу. Встановлено, що у біоплівки, сформовані *K. pneumoniae,* погано проникає ампіцилін, а в утворені *E. faecalis* – ампіцилін, ко-тримаксазол, ванкоміцин. Полісахаридний матрикс, створений *S. aureus* і *S. epidermidis,* знижує антибактерійний ефект глікопептидів (ванкоміцину та тейкопланіну) і β-лактамів (оксациліну і цефотаксиму). Інактивація антибіотиків продемонстрована на прикладі біоплівкових *P. aeruginosa*, які мають підвищену здатність продукувати β-лактамази [2].

По-друге, виявилося, що на периферії біоплівок знаходяться метаболічно активні клітини, а всередині – метаболічно неактивні. Оскільки відомо, що мішенями дії антибіотиків є клітини, що активно ростуть, то клітини, які знаходяться всередині біоплівок, виявляються захищеними від впливу антибіотиків.

По-третє, зменшенням вільної поверхні бактерій за рахунок контактів одна з одною, формуванням популяцій мікробних клітин, що залишилися життєздатними після впливу антибіотиків і здатних до персистенції. Такі клітини, що називаються персистори, виявилися стійкими практично до всіх антибактерійних препаратів. Вважається, що кількість персисторів у біоплівках різного походження коливається в межах 1–10 % [2].

Відомі також генетичні фактори, відповідальні за рівень стійкості біоплівкових бактерій до стресових факторів. Наприклад, ген ndvB експресується тільки біоплівковими клітинами *P. aeruginosa*, а мутації в цьому гені роблять біоплівку на порядок чутливішою до антибіотиків, порівняно з дикими штамами. Можливість утворення біоплівки *B. subtilis* визначає білок DegU, а білок SasG, що розташовується на поверхні *S. aureus*, разом із іонами цинку, необхідний для утворення біоплівки. Білок CagD *E. coli* активує ріст фімбрій та синтез позаклітинних полісахаридів, сприяючи утворенню біоплівок.

Представлені механізми резистентності біоплівкових бактерій до антибактерійних засобів дозволяють їм зберегти життєздатність при концентрації антибіотиків у десятки і сотні разів вище терапевтичних доз, що пригнічують планктонні форми.

Особливий інтерес становить антибіотикорезистентність полімікробних біоплівок не тільки тому, що ізоляти різних видів бактерій, які утворюють біологічну плівку, несуть різне поєднання генів резистентності, але й тому, що здатні передавати ці гени один одному в умовах тісного контакту всередині біоплівки.

Наприклад, показана можливість передачі генів стійкості до ванкоміцину (van A) та тетрацикліну (tet S, tetU) від *E. faecium* до *S. aureus*.

Сучасні уявлення про роль біоплівок в етіопатогенезі гострих і, особливо, хронічних інфекційних захворювань вимагають абсолютно нових підходів до їх діагностики та лікування. Стає очевидним, що для підвищення ефективності лікування інфекцій, асоційованих з біоплівками, необхідно визначити не тільки антибактерійні характеристики антибіотиків, але їх здатність перешкоджати адгезії бактерій до поверхні клітини, проникати в біоплівки, пригнічувати їх утворення або сприяти дезорганізації позаклітинного матриксу [2].

Зараз відомий ряд антибактерійних засобів, які певною мірою відповідають вищеперерахованим властивостям. Наприклад, використання мупіроцину при хронічному риносинуситі приводить до руйнування біоплівки, утвореної метицилінрезистентними стафілококами хворих, а N-ацетилцистеїн дестабілізує структуру позаклітинного матриксу, сформованого *P. aeruginosa* та пригнічує продукцію слизу *S. epidermidis*. Ефективність азитроміцину у хворих на муковісцидоз пов'язана з його здатністю порушувати утворення біоплівки штамами *P. aeruginosa,* а субпригнічувальні дози цього антибіотика перешкоджають утворенню біоплівки *H. influenzae.* Відомо також, що ліпосомальний комплекс амфотерицину В має значну активність відносно біоплівок, утворених *Candida spp.* [2].

Таким чином, сучасні уявлення про роль біоплівкових бактерій в інфекційній патології людини припускають зміну підходів до лікування захворювань, асоційованих з біоплівками, оскільки традиційна антибіотикотерапія не дозволяє розв'язати цю проблему.

Як було зазначено, мікробні біоплівки пов'язані з понад 75 % усіх інфекцій і впливають на їх розвиток. Вплив біоплівок спостерігається головним чином у чотирьох аспектах: сприяючи появі резистентності до протимікробних препаратів, генерації хронічних інфекцій, модуляції імунної відповіді хазяїна та забрудненню медичних пристроїв. Біоплівковий спосіб життя також сприяє виживанню мікроорганізмів у несприятливих умовах навколишнього середовища.

Щороку виявляють все більше захворювань, виникнення яких пов'язують з біоплівками. У більшості випадків це ґрунтується на спостереженнях біоплівкоподібних структур у біоптатах та ексудатах хворих і/або дослідних тварин. Додатково або альтернативно наявність біоплівки підтверджують дослідження бактерійних фенотипів під час інфекції, імунної відповіді та експерименти з вакцинацією. Однак, навіть коли біоплівка є, залишається питання, чи дійсно бактерії, які входять до її складу, дійсно стали причиною захворювання, чи вони просто використовують сприятливе середовище для колонізації біотопа у планктонні формі?

Наявність біоплівки може бути пов'язана з тяжкістю та прогнозом захворювання, наприклад хронічного риносинуситу та муковісцидозу. Колонізація у формі біоплівки також може служити субклінічним резервуаром для патогенів, що передують клінічній інфекції планктонними бактеріями, як це спостерігається для *S. pneumoniae* у носоглотці та уропатогенних кишкових паличок у сечовому міхурі. Крім того, біоплівки непатогенних бактерій можуть навіть забезпечувати захист від патогенної інфекції, як це спостерігається для біоплівок *S. oralis* і *S. salivarius*.

Отож стає зрозуміло, що як діагностика, так і лікування низки хронічних захворювань повинні враховувати наявність і важливість біоплівки. Необхідно розробляти діагностичні критерії інфекцій, спричинених біоплівками, які вже були запропоновані для деяких захворювань, наприклад муковісцидозу і хронічної ранової інфекції.

Література

1. Янковський, Д. С., Широбоков, В. П., Димент, Г. С. (2017). Мікробіом: монографія. Київ: ФІП Верес, 640.

2. Климнюк, С. І., Волч, О. М., Загричук, Н. Я., Ткачук Н. І. (2023). Мікробіом організму людини: навч. посібник. Тернопіль: Осадна Ю.В, 416.

3. Vestby, L. K., Grønseth, T., Simm, R., & Nesse, L. L. (2020). Bacterial biofilm and its role in the pathogenesis of disease. *Antibiotics*, *9*(2), 59.

4. Høiby, N. (2017). A short history of microbial biofilms and biofilm infections. *Apmis*, *125*(4), 272-275.

5. Costerton, J. W., Stewart, P. S., & Greenberg, E. P. (1999). Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, *284*(5418), 1318-1322.

6. Bjarnsholt, T. (2013). The role of bacterial biofilms in chronic infections. *Apmis*, *121*, 1-58.

7. Abisado, R. G., Benomar, S., Klaus, J. R., Dandekar, A. A., & Chandler, J. R. (2018). Bacterial quorum sensing and microbial community interactions. *MBio*, *9*(3), 10-1128.

8. Biofilm. *en.wikipedia.org*. Retrieved from https://en.wikipedia.org/wiki/Biofilm.

9. Seymour, G. J., Ford, P. J., Cullinan, M. P., Leishman, S., & Yamazaki, K. (2007). Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clinical Microbiology and infection*, *13*, 3-10.

10. Birlutiu, V., Birlutiu, R. M., & Costache, V. S. (2018). Viridans streptococcal infective endocarditis associated with fixed orthodontic appliance managed surgically by mitral valve plasty: A case report. *Medicine*, *97*(27), e11260.

11. Elgharably, H., Hussain, S. T., Shrestha, N. K., Blackstone, E. H., & Pettersson, G. B. (2016, March). Current hypotheses in cardiac surgery: biofilm in infective endocarditis. In *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* (Vol. 28, No. 1, pp. 56-59). WB Saunders.

12. Long, B., & Koyfman, A. (2018). Infectious endocarditis: an update for emergency clinicians. *The American Journal of Emergency Medicine*, *36*(9), 1686-1692.

13. DeAntonio, R., Yarzabal, J. P., Cruz, J. P., Schmidt, J. E., & Kleijnen, J. (2016). Epidemiology of otitis media in children from developing countries: A systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, *85*, 65-74.

14. Van Hoecke, H., De Paepe, A. S., Lambert, E., Van Belleghem, J. D., Cools, P., Van Simaey, L., ... & Dhooge, I. (2016). Haemophilus influenzae biofilm formation in chronic otitis media with effusion. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *273*, 3553-3560.

15. Daniel, M., Imtiaz-Umer, S., Fergie, N., Birchall, J. P., & Bayston, R. (2012). Bacterial involvement in otitis media with effusion. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, *76*(10), 1416-1422.

16. Fergie, N., Bayston, R., Pearson, J. P., & Birchall, J. P. (2004). Is otitis media with effusion a biofilm infection? *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, *29*(1), 38-46.

17. Lee, M. R., Pawlowski, K. S., Luong, A., Furze, A. D., & Roland, P. S. (2009). Biofilm presence in humans with chronic suppurative otitis media. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, *141*(5), 567-571.

18. Galli, J., Calò, L., Giuliani, M., Sergi, B., Lucidi, D., Meucci, D., ... & Paludetti, G. (2016). Biofilm's role in chronic cholesteatomatous otitis media: a pilot study. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, *154*(5), 914-916.

19. Gu, X., Keyoumu, Y., Long, L., & Zhang, H. (2014). Detection of bacterial biofilms in different types of chronic otitis media. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *271*, 2877-2883.

20. Belfield, K., Bayston, R., Birchall, J. P., & Daniel, M. (2015). Do orally administered antibiotics reach concentrations in the middle ear sufficient to eradicate planktonic and biofilm bacteria? A review. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, *79*(3), 296-300.

21 Teymoortash, A., Wollstein, A. C., Lippert, B. M., Peldszus, R., & Werner, J. A. (2002). Bacteria and pathogenesis of human salivary calculus. *Acta oto-laryngologica*, *122*(2), 210-214.

22. Teymoortash, A., Wollstein, A. C., Lippert, B. M., Peldszus, R., & Werner, J. A. (2002). Bacteria and pathogenesis of human salivary calculus. *Acta oto-laryngologica*, *122*(2), 210-214.

23. Kao, W. K., Chole, R. A., & Ogden, M. A. (2020). Evidence of a microbial etiology for sialoliths. *The Laryngoscope*, *130*(1), 69-74.

24. Fusconi, M., Petrozza, V., Schippa, S., de Vincentiis, M., Familiari, G., Pantanella, F., ... & Gallo, A. (2016). Bacterial biofilm in salivary gland stones: cause or consequence? *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, *154*(3), 449-453.

25. Gonzalez-Escobedo, G., & Gunn, J. S. (2013). Gallbladder epithelium as a niche for chronic Salmonella carriage. *Infection and immunity*, *81*(8), 2920-2930.

26. González, J. F., Tucker, L., Fitch, J., Wetzel, A., White, P., & Gunn, J. S. (2019). Human bile-mediated regulation of Salmonella curli fimbriae. *Journal of bacteriology*, *201*(18), 10-1128.

27. Crawford, R. W., Rosales-Reyes, R., Ramirez-Aguilar, M. D. L. L., Chapa-Azuela, O., Alpuche-Aranda, C., & Gunn, J. S. (2010). Gallstones play a significant role in Salmonella spp. gallbladder colonization and carriage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(9), 4353-4358.

28. Dejea, C. M., & Sears, C. L. (2016). Do biofilms confer a pro-carcinogenic state? *Gut microbes*, *7*(1), 54-57.

29. Li S., Konstantinov, S. R., Smits, R., Peppelenbosch, M. P. (2017). Bacterial Biofilms in Colorectal Cancer Initiation and Progression. *Trends Mol. Med.*, 23, 18-30.

30. von Rosenvinge, E. C., O'May, G. A., Macfarlane, S., Macfarlane, G. T., & Shirtliff, M. E. (2013). Microbial biofilms and gastrointestinal diseases. *Pathogens and disease*, *67*(1), 25-38.

31. Kim, E. R., & Chang, D. K. (2014). Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World journal of gastroenterology: WJG*, *20*(29), 9872-9881.

32. Swidsinski, A., Weber, J., Loening-Baucke, V., Hale, L. P., & Lochs, H. (2005). Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of clinical microbiology*, *43*(7), 3380-3389.

33. Dejea, C. M., Wick, E. C., Hechenbleikner, E. M., White, J. R., Mark Welch, J. L., Rossetti, B. J., ... & Sears, C. L. (2014). Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(51), 18321-18326.

34. Tomkovich, S., Dejea, C. M., Winglee, K., Drewes, J. L., Chung, L., Housseau, F., ... & Sears, C. L. (2019). Human colon mucosal biofilms from healthy or colon cancer hosts are carcinogenic. *The Journal of clinical investigation*, *129*(4), 1699-1712.

35. Yu, J., Chen, Y., Fu, X., Zhou, X., Peng, Y., Shi, L., ... & Wu, Y. (2016). Invasive Fusobacterium nucleatum may play a role in the carcinogenesis of proximal colon cancer through the serrated neoplasia pathway. *International journal of cancer*, *139*(6), 1318-1326.

36. Jung, H. S., Ehlers, M. M., Lombaard, H., Redelinghuys, M. J., & Kock, M. M. (2017). Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation. *Critical reviews in microbiology*, *43*(6), 651-667.

37. Machado, A., & Cerca, N. (2015). Influence of biofilm formation by Gardnerella vaginalis and other anaerobes on bacterial vaginosis. *The Journal of infectious diseases*, *212*(12), 1856-1861.

38. Castro, J., França, A., Bradwell, K. R., Serrano, M. G., Jefferson, K. K., & Cerca, N. (2017). Comparative transcriptomic analysis of Gardnerella vaginalis biofilms vs. planktonic cultures using RNA-seq. *NPJ biofilms and microbiomes*, *3*(1), 3.

39. Castro, J., Machado, D., & Cerca, N. (2019). Unveiling the role of Gardnerella vaginalis in polymicrobial bacterial vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors. *The ISME journal*, *13*(5), 1306-1317.

40. Verstraelen, H., & Swidsinski, A. (2019). The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment: 2018 update. *Current opinion in infectious diseases*, *32*(1), 38-42.

41. Moreno, I., & Franasiak, J. M. (2017). Endometrial microbiota–new player in town. *Fertility and sterility*, *108*(1), 32-39.

42. Cicinelli, E., De Ziegler, D., Nicoletti, R., Tinelli, R., Saliani, N., Resta, L., ... & De Vito, D. (2009). Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecologic and obstetric investigation*, *68*(2), 108-115.

43. Swidsinski, A., Verstraelen, H., Loening-Baucke, V., Swidsinski, S., Mendling, W., & Halwani, Z. (2013). Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PloS one*, *8*(1), e53997.

44. Almeida, R. A., Matthews, K. R., Cifrian, E., Guidry, A. J., & Oliver, S. P. (1996). Staphylococcus aureus invasion of bovine mammary epithelial cells. *Journal of dairy science*, *79*(6), 1021-1026.

45. Hensen, S. M., Pavičić, M. J. A. M. P., Lohuis, J. A. C. M., De Hoog, J. A. M., & Poutrel, B. (2000). Location of Staphylococcus aureus within the experimentally infected bovine udder and the expression of capsular polysaccharide type 5 in situ. *Journal of dairy science*, *83*(9), 1966-1975.

46. Seixas, R., Varanda, D., Bexiga, R., Tavares, L., & Oliveira, M. (2015). Biofilm-formation by Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis isolates from subclinical mastitis in conditions mimicking the udder environment. *Polish journal of veterinary sciences*.

47. Vautor, E., Abadie, G., Pont, A., & Thiery, R. (2008). Evaluation of the presence of the bap gene in Staphylococcus aureus isolates recovered from human and animals species. *Veterinary Microbiology*, *127*(3-4), 407-411.

48. Zuniga, E., Melville, P. A., Saidenberg, A. B., Laes, M. A., Gonsales, F. F., Salaberry, S. R., ... & Benites, N. R. (2015). Occurrence of genes coding for MSCRAMM and biofilm-associated protein Bap in Staphylococcus spp. isolated from bovine subclinical mastitis and relationship with somatic cell counts. *Microbial pathogenesis*, *89*, 1-6.

49. Foreman, A., Boase, S., Psaltis, A., & Wormald, P. J. (2012). Role of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis. *Current allergy and asthma reports*, *12*, 127-135.

50. Ramakrishnan, Y., Shields, R. C., Elbadawey, M. R., & Wilson, J. A. (2015). Biofilms in chronic rhinosinusitis: what is new and where next?. *The Journal of Laryngology & Otology*, *129*(8), 744-751.

51. Tan, N. C. W., Foreman, A., Jardeleza, C., Douglas, R., Vreugde, S., & Wormald, P. J. (2013, April). Intracellular Staphylococcus aureus: the Trojan horse of recalcitrant chronic rhinosinusitis?. In *International forum of allergy & rhinology* (Vol. 3, No. 4, pp. 261-266).

52. Kadioglu, A., Weiser, J. N., Paton, J. C., & Andrew, P. W. (2008). The role of Streptococcus pneumoniae virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nature Reviews Microbiology*, *6*(4), 288-301.

53. Al-Mazrou K.A., Al-Khattaf A.S. (2008). Adherent Biofilms in Adenotonsillar Diseases in Children. *Arch. Otolaryngol.-Head Neck Surg., 134*(1), 20-23.

54. Diaz, R. R., Picciafuoco, S., Paraje, M. G., Villegas, N. A., Miranda, J. A., Albesa, I., ... & Paglini-Oliva, P. (2011). Relevance of biofilms in pediatric tonsillar disease. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, *30*, 1503-1509.

55. Roberts, A. L., Connolly, K. L., Kirse, D. J., Evans, A. K., Poehling, K. A., Peters, T. R., & Reid, S. D. (2012). Detection of group A Streptococcus in tonsils from pediatric patients reveals high rate of asymptomatic streptococcal carriage. *BMC pediatrics*, *12*, 1-9.

56. Woo, J. H., Kim, S. T., Kang, I. G., Lee, J. H., Cha, H. E., & Kim, D. Y. (2012). Comparison of tonsillar biofilms between patients with recurrent tonsillitis and a control group. *Acta oto-laryngologica*, *132*(10), 1115-1120.

57. Hoa, M., Tomovic, S., Nistico, L., Hall-Stoodley, L., Stoodley, P., Sachdeva, L., ... & Coticchia, J. M. (2009). Identification of adenoid biofilms with middle ear pathogens in otitis-prone children utilizing SEM and FISH. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, *73*(9), 1242-1248.

58. Fiedler, T., Riani, C., Koczan, D., Standar, K., Kreikemeyer, B., & Podbielski, A. (2013). Protective mechanisms of respiratory tract Streptococci against Streptococcus pyogenes biofilm formation and epithelial cell infection. *Applied and environmental microbiology*, *79*(4), 1265-1276.

59. Kinnari, T. J. (2015). The role of biofilm in chronic laryngitis and in head and neck cancer. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, *23*(6), 448-453.

60. Cattelan, N., Dubey, P., Arnal, L., Yantorno, O. M., & Deora, R. (2016). Bordetella biofilms: a lifestyle leading to persistent infections. *FEMS Pathogens and Disease*, *74*(1), ftv108.

61. Paddock, C. D., Sanden, G. N., Cherry, J. D., Gal, A. A., Langston, C., Tatti, K. M., ... & Zaki, S. R. (2008). Pathology and pathogenesis of fatal Bordetella pertussis infection in infants. *Clinical infectious diseases*, *47*(3), 328-338.

62. De Gouw, D., Serra, D. O., De Jonge, M. I., Hermans, P. W., Wessels, H. J., Zomer, A., ... & Mooi, F. R. (2014). The vaccine potential of Bordetella pertussis biofilm-derived membrane proteins. *Emerging microbes & infections*, *3*(1), 1-9.

63. Dorji, D., Graham, R. M., Singh, A. K., Ramsay, J. P., Price, P., & Lee, S. (2019). Immunogenicity and protective potential of Bordetella pertussis biofilm and its associated antigens in a murine model. *Cellular Immunology*, *337*, 42-47.

64. Hoiby, N., Ciofu, O., & Bjarnsholt, T. (2010). Pseudomonas aeruginosa biofilms in cystic fibrosis. *Future microbiology*, *5*(11), 1663-1674.

65. Hector, A., Frey, N., & Hartl, D. (2016). Update on host-pathogen interactions in cystic fibrosis lung disease. *Molecular and Cellular Pediatrics*, *3*, 1-3.

66. Starner, T. D., Zhang, N., Kim, G., Apicella, M. A., & McCray Jr, P. B. (2006). Haemophilus influenzae forms biofilms on airway epithelia: implications in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *174*(2), 213-220.

67. Høiby, N., Johansen, H. K., Moser, C., Song, Z., Ciofu, O., & Kharazmi, A. (2001). Pseudomonas aeruginosa and the in vitroand in vivo biofilm mode of growth. *Microbes and infection*, *3*(1), 23-35.

68. Yoon, S. S., Hennigan, R. F., Hilliard, G. M., Ochsner, U. A., Parvatiyar, K., Kamani, M. C., ... & Hassett, D. J. (2002). Pseudomonas aeruginosa anaerobic respiration in biofilms: relationships to cystic fibrosis pathogenesis. *Developmental cell*, *3*(4), 593-603.

69. Høiby, N., Bjarnsholt, T., Moser, C., Bassi, G. L., Coenye, T., Donelli, G., ... & Zimmerli, C. E. E. W. (2015). ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clinical microbiology and infection*, *21*, S1-S25.

70. Bartoletti, R., Cai, T., Nesi, G., Albanese, S., Meacci, F., Mazzoli, S., & Naber, K. (2014). The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study. *World Journal of Urology*, *32*, 737-742.

71. Nickel, J. C., Olson, M. E., Barabas, A., Benediktsson, H., Dasgupta, M. K., & Costerton, J. W. (1990). Pathogenesis of chronic bacterial prostatitis in an animal model. *British journal of urology*, *66*(1), 47-54.

72. Cai, T., Tessarolo, F., Caola, I., Piccoli, F., Nollo, G., Caciagli, P., ... & Johansen, T. E. B. (2018). Prostate calcifications: A case series supporting the microbial biofilm theory. *Investigative and clinical urology*, *59*(3), 187-193.

73. Mazzoli, S. (2010). Biofilms in chronic bacterial prostatitis (NIH-II) and in prostatic calcifications. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, *59*(3), 337-344.

74. Anderson, G. G., Palermo, J. J., Schilling, J. D., Roth, R., Heuser, J., & Hultgren, S. J. (2003). Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*, *301*(5629), 105-107.

75. Fijan, S., Frauwallner, A., Langerholc, T., Krebs, B., ter Haar, J. A., Heschl, A., ... & Rogelj, I. (2019). Efficacy of using probiotics with antagonistic activity against pathogens of wound infections: an integrative review of literature. *BioMed research international*, *2019*(1), 7585486.

76. Percival, S. L., Hill, K. E., Williams, D. W., Hooper, S. J., Thomas, D. W., & Costerton, J. W. (2012). A review of the scientific evidence for biofilms in wounds. *Wound repair and regeneration*, *20*(5), 647-657.

77. Davies, C. E., Wilson, M. J., HILL, K., Stephens, P., Harding, K., & Thomas, D. (2002). Use of molecular techniques to study microbial diversity in the skin: chronic wounds reevaluated. *JPC. Journal des plaies et cicatrisations*, (35), 35-43.

78. Parsek, M. R., & Singh, P. K. (2003). Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Annual Reviews in Microbiology*, *57*(1), 677-701.

79. James, G. A., Swogger, E., Wolcott, R., Pulcini, E. D., Secor, P., Sestrich, J., ... & Stewart, P. S. (2008). Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair and regeneration*, *16*(1), 37-44.

80. Davis, S. C., Ricotti, C., Cazzaniga, A., Welsh, E., Eaglstein, W. H., & Mertz, P. M. (2008). Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. *Wound repair and Regeneration*, *16*(1), 23-29.

BIOFILMS AS A FORM OF EXISTENCE OF MICROORGANISMS IN THE HUMAN ORGANISM

S. I. Klymnyuk, L. B. Romanyuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Microbiological science has made significant progress in understanding the existence of microorganisms in multi-level biological systems which are called biofilms during recent decades.

This review paper presents structured, systematized information about the study of the structure and functioning biofilms that form both on biological and synthetic substrates.

Microorganisms involved in the formation of biofilms, mechanisms of mutual influence of representatives of the group on each other, the difference between the properties of a single strain and the same bacteria that are part of the biofilm are characterized.

The stages of formation and the method of «communication» of group members using «Quorum Sensing» are described. The role of biofilm representatives in the pathogenesis of infectious diseases, the acquisition of bacteria resistance to antimicrobial drugs and tolerance to the action of immune defense factors of the macroorganism through the exchange of information within biofilms is revealed.

This review allows specialists of different fields of medicine to assess the place of biofilms in the physiological functioning of the human body and their role in the development of pathological conditions of various localization, as well as ways to prevent their formation by influencing biofilm representatives.

Key words: *biofilms; formation; properties of bacteria.*

Відомості про авторів:

Климнюк Сергій Іванович – д. мед. наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; e-mail: klymnyuk@tdmu.edu.ua

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1308-3250

Романюк Лідія Богданівна – канд. мед. наук, доцентка кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; e-mail romanyuk@tdmu.edu.ua

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4703-4438

Information about the authors:

Klymnyuk S. – DSc (Medicine), Professor, the Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: klymnyuk@tdmu.edu.ua

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1308-3250

Romanyuk L. – PhD (Medicine), Associated Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: romanyuk@tdmu.edu.ua

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4703-4438

Конфлікту інтересів немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 11.12.2024 р.