



**БИОПЛЕНКИ МИКРООРГАНИЗМОВ И ИХ РОЛЬ В
ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЯХ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ**

Уктамова Чарос Шодлик кизи-

Студентка ТГМУ 2-лечебного факультета

Научный руководитель: **Алиев Шавкат Рузиматович-**

К.м.н., Доцент кафедры микробиологии ТГМУ

Ташкентский государственный медицинский университет

***Аннотация.** Биопленки микроорганизмов представляют собой высокоорганизованные многоклеточные структуры, формирующиеся в результате адгезии микробных клеток к биологическим или абиотическим поверхностям с последующей продукцией экстрацеллюлярного полимерного матрикса. В последние десятилетия биопленки рассматриваются как ключевой патогенетический механизм, лежащий в основе развития и персистенции хронических инфекционных заболеваний.*

Микроорганизмы, находящиеся в составе биопленок, демонстрируют выраженные фенотипические изменения, включая снижение метаболической активности, активацию генов вирулентности и повышение устойчивости к антибактериальной терапии и иммунным факторам. Это обуславливает хроническое течение инфекционного процесса, склонность к рецидивам и значительные трудности в лечении.

В данной обзорной статье представлен углубленный анализ механизмов формирования биопленок, их роли в патогенезе хронических инфекций, особенностей клинического течения, а также современных и перспективных методов терапии, направленных на разрушение биопленок и преодоление антибиотикорезистентности.



Ключевые слова: биопленки, хронические инфекции, quorum sensing, антибиотикорезистентность, персистирующие клетки, экстрацеллюлярный матрикс, микробные сообщества.

Введение Биопленки микроорганизмов представляют собой одну из наиболее адаптивных форм существования бактерий в природных и клинических условиях. В отличие от планктонных форм, микроорганизмы в составе биопленок функционируют как организованное сообщество, обладающее координированной регуляцией и функциональной специализацией клеток (Costerton et al., 1999; Hall-Stoodley et al., 2004).

По данным современных исследований, от 65 до 80 % всех инфекционных заболеваний человека связаны с образованием биопленок. Они играют ключевую роль в развитии хронических инфекций, таких как инфекции дыхательных путей при муковисцидозе, хронические раневые процессы, инфекции мочевыводящих путей и инфекции, ассоциированные с медицинскими устройствами (Bjarnsholt, 2013; Нøiby et al., 2015).

Особую актуальность проблема биопленок приобретает в условиях глобального роста антибиотикорезистентности, что делает традиционные подходы к терапии малоэффективными и требует разработки новых стратегий лечения.

Целью данной статьи является комплексный анализ роли биопленок в развитии хронических инфекций и оценка современных подходов к их лечению.

Формирование биопленок и их структура



Формирование биопленки представляет собой сложный многоэтапный процесс, включающий начальную адгезию микроорганизмов, образование микроколоний, синтез экстрацеллюлярного матрикса и формирование зрелой трёхмерной структуры (Flemming & Wingender, 2010).

На первом этапе происходит обратимое прикрепление бактерий к поверхности, обусловленное физико-химическими взаимодействиями. В дальнейшем адгезия становится необратимой за счёт экспрессии специфических адгезинов и образования межклеточных связей. Следующий этап характеризуется активной пролиферацией клеток и формированием микроколоний.

Ключевым компонентом биопленки является экстрацеллюлярный полимерный матрикс, состоящий из полисахаридов, белков, липидов и внеклеточной ДНК. Этот матрикс обеспечивает механическую стабильность структуры, защиту от внешних воздействий и создание микросреды, благоприятной для выживания микроорганизмов (Flemming & Wingender, 2010).

Зрелые биопленки обладают сложной архитектурой с наличием каналов, обеспечивающих транспорт питательных веществ и удаление продуктов метаболизма, что делает их функционально аналогичными тканям многоклеточных организмов.

Биопленка представляет собой динамическую, самоорганизующуюся систему, обеспечивающую адаптацию микроорганизмов к неблагоприятным условиям среды.

Молекулярные механизмы и quorum sensing



Ключевую роль в регуляции формирования и функционирования биопленок играет механизм межклеточной коммуникации — quorum sensing. Данный процесс основан на синтезе, высвобождении и восприятии сигнальных молекул, концентрация которых зависит от плотности бактериальной популяции (Davies, 2003; Parsek & Singh, 2003).

При достижении критической концентрации аутоиндукторов происходит активация генов, регулирующих синтез экстрацеллюлярного матрикса, факторов вирулентности и систем устойчивости к антибиотикам. Это позволяет бактериям координировать своё поведение и функционировать как единая система.

Важным аспектом является фенотипическая гетерогенность клеток внутри биопленки. Различные субпопуляции клеток выполняют специализированные функции, включая защиту, метаболическую активность и выживание в стрессовых условиях (Stewart & Franklin, 2008).

Кроме того, quorum sensing участвует в формировании персистирующих клеток — особой популяции бактерий с крайне низкой метаболической активностью, обладающих высокой устойчивостью к антибиотикам (Lewis, 2005).

Молекулярные механизмы регуляции биопленок обеспечивают их устойчивость, адаптивность и способность к длительной персистенции в организме хозяина.

Роль биопленок в патогенезе хронических инфекций

Биопленки играют ключевую роль в хронизации инфекционного процесса, обеспечивая длительное существование микроорганизмов в



организме хозяина. В составе биопленки бактерии переходят в состояние сниженной метаболической активности, что делает их менее чувствительными к действию антибиотиков и иммунных факторов (Costerton et al., 1999).

Экстрацеллюлярный матрикс препятствует проникновению антибактериальных препаратов и иммунных клеток, включая нейтрофилы и макрофаги. Это приводит к снижению эффективности фагоцитоза и формированию хронического воспалительного процесса.

Внутри биопленки формируются персистирующие клетки, способные выживать даже при высоких концентрациях антибиотиков. После прекращения терапии эти клетки могут активироваться и инициировать рецидив инфекции (Lewis, 2005).

Хронические инфекции, ассоциированные с биопленками, характеризуются длительным течением, низкой эффективностью терапии и высокой частотой рецидивов.

Биопленки являются центральным звеном патогенеза хронических инфекционных заболеваний.

Клиническое значение биопленок

Биопленки имеют важное клиническое значение, поскольку участвуют в развитии широкого спектра хронических заболеваний. К ним относятся инфекции дыхательных путей, особенно при муковисцидозе, хронические инфекции мочевыводящих путей, остеомиелит, хронические раны и стоматологические заболевания (Donlan & Costerton, 2002).



Особое значение имеют инфекции, связанные с медицинскими устройствами, включая катетеры, протезы и имплантаты. Биопленки, формирующиеся на их поверхности, являются источником персистирующей инфекции и часто требуют удаления устройства.

Клинически такие инфекции характеризуются устойчивостью к терапии, латентным течением и склонностью к рецидивам. Это значительно усложняет диагностику и лечение.

Биопленки являются важным фактором, определяющим тяжесть и длительность инфекционного процесса.

Антибиотикорезистентность биопленок

Одной из ключевых проблем, связанных с биопленками, является их высокая устойчивость к антибактериальной терапии. Микроорганизмы в составе биопленок могут быть в 10–1000 раз менее чувствительны к антибиотикам по сравнению с планктонными формами (Mah & O’Toole, 2001).

Механизмы устойчивости включают ограниченное проникновение антибиотиков через матрикс, снижение метаболической активности клеток, активацию генов резистентности и наличие персистирующих клеток.

Кроме того, внутри биопленок происходит активный горизонтальный перенос генов, включая гены устойчивости к антибиотикам, что способствует распространению резистентности (Davies, 2003).

Биопленки являются важным резервуаром антибиотикорезистентности и серьёзной проблемой современной медицины.

Современные подходы к терапии



В связи с высокой устойчивостью биопленок разрабатываются новые терапевтические подходы, направленные на их разрушение и повышение эффективности лечения.

К таким стратегиям относятся использование ферментов, разрушающих матрикс, ингибиторов quorum sensing, комбинированной антибиотикотерапии, бактериофагов и нанотехнологий (Koo et al., 2017).

Особое внимание уделяется разработке препаратов, способных нарушать структуру биопленки и повышать чувствительность микроорганизмов к антибиотикам.

Перспективным направлением является применение антимикробных пептидов и иммуномодулирующих средств.

Современные подходы к терапии направлены не только на уничтожение микроорганизмов, но и на разрушение биопленок.

Заключение

Биопленки микроорганизмов представляют собой одну из наиболее значимых и сложных проблем современной микробиологии и клинической медицины, играя ключевую роль в развитии, поддержании и рецидивировании хронических инфекционных процессов. В отличие от планктонных форм бактерий, микроорганизмы в составе биопленок функционируют как высокоорганизованные сообщества с координированной регуляцией генов, функциональной дифференциацией клеток и выраженной адаптационной способностью.

Современные исследования убедительно демонстрируют, что формирование биопленок является многоэтапным процессом, включающим



адгезию микроорганизмов, синтез экстрацеллюлярного матрикса и развитие зрелых трёхмерных структур. Ключевую роль в регуляции этих процессов играют механизмы межклеточной коммуникации, в частности quorum sensing, обеспечивающие согласованное поведение бактериальных популяций и активацию генов вирулентности.

Особое значение биопленки приобретают в патогенезе хронических инфекций, поскольку они обеспечивают персистенцию микроорганизмов в организме хозяина, снижая эффективность иммунного ответа и антибактериальной терапии. Наличие экстрацеллюлярного матрикса, фенотипическая гетерогенность клеток и формирование персистирующих форм обуславливают высокую устойчивость биопленок к воздействию антибиотиков. В результате даже длительная и адекватная терапия нередко оказывается недостаточно эффективной, что приводит к хронизации процесса и развитию рецидивов.

Клиническое значение биопленок чрезвычайно велико, поскольку они лежат в основе широкого спектра заболеваний, включая хронические инфекции дыхательных путей, мочевыводящей системы, хронические раны, остеомиелит, а также инфекции, ассоциированные с медицинскими устройствами. Эти состояния характеризуются длительным течением, устойчивостью к стандартной терапии и значительным снижением качества жизни пациентов.

В условиях глобального роста антибиотикорезистентности биопленки рассматриваются как важнейший резервуар устойчивых форм микроорганизмов, что существенно осложняет борьбу с инфекционными



заболеваниями. Это определяет необходимость пересмотра традиционных терапевтических подходов и разработки новых стратегий лечения, направленных не только на уничтожение микроорганизмов, но и на разрушение структуры биопленки.

Перспективные направления терапии включают использование ферментов, разрушающих матрикс, ингибиторов quorum sensing, бактериофагов, нанотехнологий и антимикробных пептидов. Особое внимание уделяется комбинированным подходам, сочетающим разрушение биопленок с антибактериальной терапией, что позволяет повысить эффективность лечения.

Таким образом, биопленки микроорганизмов представляют собой фундаментальный фактор, определяющий хроническое течение инфекционных заболеваний. Их изучение имеет важное значение для разработки инновационных методов диагностики и терапии. Дальнейшие исследования должны быть направлены на углублённое изучение молекулярных механизмов формирования биопленок, поиск новых терапевтических мишеней и внедрение междисциплинарных подходов, объединяющих достижения микробиологии, иммунологии и клинической медицины.

Комплексный подход к проблеме биопленок позволит значительно повысить эффективность лечения хронических инфекций, снизить уровень антибиотикорезистентности и улучшить клинические исходы, что является одной из приоритетных задач современной медицины.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999.
2. Flemming H.C., Wingender J. The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology*. 2010.
3. Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology*. 2004.
4. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*. 2002.
5. Høiby N. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015.
6. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS*. 2013.
7. Mah T.F., O'Toole G.A. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends in Microbiology*. 2001.
8. Lewis K. Persister cells and the riddle of biofilm survival. *Biochemistry*. 2005.
9. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003.
10. Parsek M.R., Singh P.K. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Annual Review of Microbiology*. 2003.



11. Stewart P.S., Franklin M.J. Physiological heterogeneity in biofilms. Nature Reviews Microbiology. 2008.

12. Kaplan J.B. Biofilm dispersal: mechanisms, clinical implications, and potential therapeutic uses. Journal of Dental Research. 2010.

13. Koo H., Allan R.N., Howlin R.P. et al. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. Nature Reviews Microbiology. 2017.

14. Singh R., Ray P., Das A., Sharma M. Role of persisters and small colony variants in antibiotic resistance of planktonic and biofilm-associated Staphylococcus aureus. Indian Journal of Medical Microbiology. 2009.

15. Lebeaux D., Ghigo J.M., Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2014.