

# МИКРОБНЫЕ БИОПЛЕНКИ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ, АРХИТЕКТОНИКА, СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ГРАНУЛЕМАТОЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

**Гладко  
Виктор  
Владимирович**

д.м.н., профессор,  
директор  
Московского  
института  
усовершенствования  
врачей, Москва



**Измайлова  
Ирина  
Валентиновна**

дерматовенеролог,  
доцент кафедры  
кожных и венери-  
ческих болезней  
Московского  
института усовер-  
шенствования  
врачей, Москва.  
Клиника Bellari,  
Гамбург, Германия



### История открытия микробных биопленок

Воспалительные заболевания кожи и мягких тканей известны с незапамятных времен. Известные врачи древности Авиценна и Гиппократ оставили подробные описания клинических проявлений многих воспалительных заболеваний кожи, в том числе связанных с микробной инфекцией. Однако лишь с изобретением микроскопа изобретателем очков Хансом Янсен и его сыном Захарием в Голландии в 1590 году было открыт мир микроорганизмов. В 1683 году Антони ван Левенгук, усовершенствовав уже имеющиеся модели микроскопов, впервые описывает бактерии, положив начало микробиологии. В последующие два столетия различными выдающимися учеными будут описаны возбудители чумы, сибирской язвы, пневмонии и сифилиса. Казалось, что к середине XX века не осталось ни одного микроскопического объекта, который бы не удалось разглядеть в микроскоп и описать его морфологические свойства, но с изобретением в 1931 году Эрнстом Руской электронного микроскопа ученым открывается другой мир, который был невидим в обычный световой микроскоп. Появление электронного микроскопа положило начало исследованиям феномена биопленок и планктонной формы жизни микроорганизмов.

Впервые феномен биопленок был описан Хекеликайном и Хеллером в 1940 году в планктоне на поверхности воды [1]. До середины 80-х годов XX века микробные биопленки изучались в экологической сфере с точки зрения биологического загрязнения окружающей среды. В 1995 году с описания феномена бактериальных биопленок в эмали зубов и их возможной роли в развитии пародонтоза и кариеса Маршем [2] начались исследования бактериальных биопленок в медицине.

### Определение бактериальных биопленок

Биопленка определяется как конгломерат или колония микроорганизмов, расположенных на какой-либо поверхности (жидкой или твердой), обладающей пространственной и метаболической структурой и погруженной в внеклеточный матрикс (рис. 1) [3].

С точки зрения патогенеза особую роль в развитии острых воспалительных процессов кожи, мягких тканей, костей, сепсиса играют твердые поверхности имплантатов: зубные протезы, искусственные суставы, внутрисердечные клапаны сердца, эндопротезы сосудов и стенок кишечника, уретральные и внутривенные центральные катетеры [4, 5].

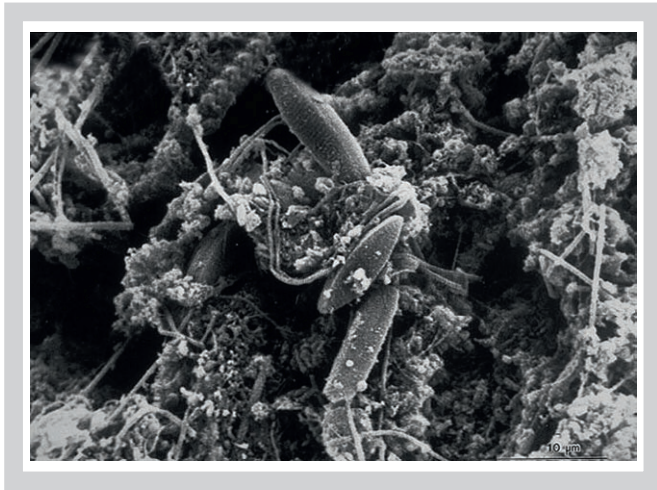


Рис. 1.  
Вид биопленок при электронной микроскопии [6]

## Строение и архитектура бактериальных биопленок

Донланом в начале 2000-х годов были подробно описаны структурные особенности биопленок [6]: экстрацеллюлярный биополимерный матрикс и стадии развития биопленок. Экстрацеллюлярный биополимерный матрикс состоит из самих бактерий, их ДНК, полисахаридов и гликопротеинов.

Метаболизм биопленок происходит по циклической схеме (рис. 2):

1-я стадия – адгезия микроорганизма на субстрате. Эта стадия обратима. Бактериальная клетка может физически не удержаться на субстрате, например на поверхности искусственного

клапана сердца, и быть удалена током крови;

2-я стадия – фиксация. В результате сложного взаимодействия экзогенных и эндогенных факторов происходит экспрессия регуляторных генов и секреция адгезивных биополимеров, которые формируют матрикс биопленки. Бактерии закрепляются с помощью биополимеров на поверхности, например искусственного сустава, и начинают формировать колонию;

3-я стадия – созревание. Эта стадия необратима. Колонии выстраиваются в виде причудливых пирамид в результате экспрессии геномов клеток микроорганизмов. Бактерии активно размножаются, обеспечивая колонии интенсивный рост;

4-я стадия – рост. Колонии биопленок формируют свою архитектуру,

защищаясь от факторов окружающей среды, экспрессируя синтез внехромосомного плазмиды, регулирующего рост биопленок через процесс конъюгации cell to cell [7]. На данной стадии возможна экспрессия генов регуляторных белков, подавляющих иммунные механизмы защиты макроорганизма-хозяина, и проявление клинических признаков воспалительного процесса;

5-я стадия – дисперсия. Молодые клетки колонии способны отрываться от зрелой биопленки и вновь фиксироваться на новых поверхностях с последующим формированием новой биопленки.

## Возможная этиопатогенетическая роль биопленок в гранулематозном воспалении

Как попадают микроорганизмы во внутренние среды человека? Наиболее вероятным способом проникновения бактерий во внутренние среды человека из внешней среды является преодоление барьерной защиты слизистых и кожи. На поверхности кожи и слизистых имеется система сосуществования микроорганизмов (бактерий и дрожжевых грибов), которые формируют микробиоту кожи и слизистых человека. Различают следующие формы

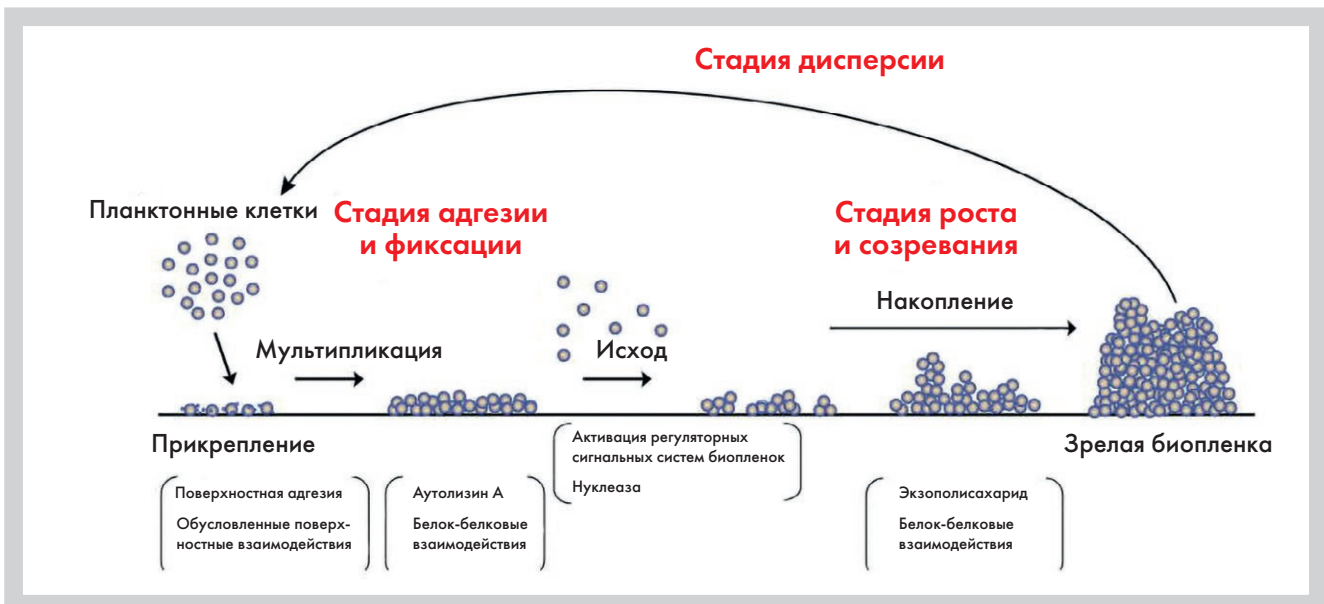


Рис. 2. Жизненный цикл биопленок [7]

сосуществования микро- и макроорганизмов: синатропную и коменсальную (когда микроорганизмы живут параллельно с макроорганизмом, не вмешиваясь в метаболические процессы друг друга и не нанося вред), условно-патогенную (когда при определенных изменениях экзо- и эндогенных факторов синатропная флора начинает вызывать патологические процессы в макроорганизме) и патогенную (когда макроорганизм с начала попадания его на слизистые или кожу человека вызывает патологический процесс).

Микробиота зависит от целостности кожного покрова и слизистых, скорости процессов десквамации, pH среды, активности факторов неспецифического и специфического иммунитета.

Необходимо отметить, что система равновесия в микробиоте кожи и слизистых очень подвижна. Например, токсины, которые выделяет условно патогенная *Pseudomonas aurogenosa*, способны подавлять рост колоний *Staphylococcus aureus*.

Патогенетическими механизмами в развитии тяжелых инфекционных пиелонефритов и инфекций кожи при длительном нахождении уретральных катетеров являются механические повреждения слизистой мочевыводящих путей и торможение механизмов неспецифического и специфического иммунного ответа при длительной персистирующей хронической инфекции. Твердая полимерная поверхность катетера служит идеальной поверхностью для фиксации бактерий, в том числе патогенных штаммов *Staphylococcus aureus*, образования биопленок, их созревания и подавления факторов специфического и неспецифического иммунитета, способных распознать и нейтрализовать патогенные микроорганизмы.

## Патогенетическая роль биопленок в развитии гранулем инородного тела и их роль в эстетической медицине

В качестве вероятной причины возникновения гранулемы инородного

тела в ответ на введение внутрикожных имплантатов могут также рассматриваться биопленки микробного происхождения, длительно существующие и фиксирующиеся, например, на зубных имплантатах и способные формировать новые колонии биопленок на поверхности внутрикожных имплантатов с последующей манифестацией клинических признаков острой воспалительной гранулематозной реакции.

Наиболее хорошо изучены патологические свойства биопленок штамма *Staphylococcus aureus*, который наряду с эндотоксинами А, В и дельта способен синтезировать лимфокиноподобные факторы, запускающие каскадный механизм синтеза воспалительных цитокинов.

Доказаны механизмы, ингибирующие активность гранулоцитарных лейкоцитов и макрофагов. Регуляторные сигнальные системы биопленок *Staphylococcus aureus*, например *agr*, способны активировать факторы, цитотоксичные для макрофагов и, таким образом, способствовать распространению биопленок [8]. Роль триггерных факторов в организме «хозяина», таких как генные мутации, обуславливающие нарушение иммунного ответа на

бактериальные антигены биопленок, недостаточно изучены. Возможно, сами антигены бактериальных биопленок являются триггерными механизмами, запускающими каскад патологических иммунных реакций, например, при аутоиммунных заболеваниях, в том числе гранулематозных и нейтрофильных дерматозах.

## И в заключение

Таким образом, появившиеся в инфектологии, микробиологии и дерматологии новые результаты научных исследований, касающиеся роли биопленок и патофизиологических механизмов в формировании гранулематозных заболеваний, в том числе гранул инородного тела, создает, по нашему мнению, новую парадигму в алгоритме клинического, бактериологического и иммунологического обследования пациентов в дерматологических клиниках, клиниках эстетической медицины и пластической хирургии, что позволит дифференцировать гранулематозные дерматозы и создаст наилучшие перспективы их лечения и профилактики. ■

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Lopez D., Vlamakis H., Kolter R. *Biofilms. Cold Spring Harb Perspect Biology* 2010. July; 2(7).
- [2] Vadyvaloo V., Otto M. *Molecular genetics of Staphylococcus epidermidis biofilms on indwelling medical devices. Int J Artif Organs* 2005. Nov; 28(11): 1069–1078.
- [3] Vuong C., Gerke C., Somerville G.A., Fischer E.R., Otto M. *Quorum – sensing control of biofilm factors in Staphylococcus epidermidis. J Infect Dis* 2003. Sep 1; 188(5): 706–718.
- [4] Marrie T.J., Costerton J.W. *Scanning and transmission electron microscopy of in situ bacterial colonization of intravenous and intraarterial catheters. J Clinical Microbiol* 1984. – May; 19(5): 687–693.
- [5] Costerstrom J.W., Rozee K.R., Cheng K.J. *Colonization of particulates, mucous, and intestinal tissue. Proq Food Nutr Sci* 1983. 7(3–4): 91–105.
- [6] Donlan R.M. *Role of biofilms in antimicrobial resistance. ASAIO J* 2000. Nov–Dec. 46(6): 47–52.
- [7] Paharik A.E., Horswill A.L. *The staphylococcal biofilms: adhesins, regulation, and host response. Microbiol Spectr* 2016. Apr; 4(2): 10.
- [8] Thurlow L.R., Hanke M.L., Fritz T., Angle A., Aldrich A., Williams S.H., Engebretsen I.L., Bayles K.W., Horswill A.R., Kielian T. *Staphylococcus aureus biofilms prevent macrophage phagocytosis and attenuate inflammation in vivo. Journal of immunology* 2011. 186: 6585–6596.