

ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВОК ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ЯК КЛЮЧОВИЙ ФАКТОР ХРОНІЧНИХ ІНФЕКЦІЙ: НОВІ МЕТОДИ ІНГІБУВАННЯ

Кошеля І.В., Красилова А. І.

КПІ ім. Ігоря Сікорського, koshelia.ilona@iit.kpi.ua

Abstract

This article examines one of the causes of chronic infections – biofilm. Due to biofilm, chronic infections are difficult to treat and tend to recur. Therefore, the article presents an analysis of research on methods for inhibiting biofilm formation, particularly through the use of ultrasound and nanoparticles, which show promising results in disrupting biofilm structure.

Keywords: *biofilm, antibiotic resistance, microbiology, biotechnology.*

Вступ. Хронічні інфекції є одними з головних проблем сучасної медицини. Постійний нежить, головний біль, запалення тощо – такі симптоми значно знижують працездатність людини, спричиняють виснаження організму. Збудниками деяких хронічних інфекцій є патогенні бактерії. Боротьба з цими мікроорганізмами складна, через їх стійкість до антибіотиків і клітин імунної системи [1].

Однією з причин такої стійкості є біоплівка – мультивидовий шар, який утворює організоване угруповання мікроорганізмів, які занурені в ними ж синтезований матрикс. Матрикс складається переважно з екзополісахаридів, білків, нуклеїнових кислот і ліпідів. Він формує щільну мембрану з каналами для транспорту води та метаболітів. Захищає мікроорганізми від механічних пошкоджень, впливу УФ-випромінювання, що ускладнює стерилізацію поверхонь. Матрикс стає основою для формування quorum sensing (QS), використовуючи сигнальні пептиди (AgrD у *S. aureus* та ComX у *B. subtilis*) у грампозитивних бактерій та N-ацилгомосеринлактон у грамнегативних бактерій. Цей шар значно підвищує виживаність патогенів у несприятливих умовах, слугуючи джерелом вуглецю в умовах дефіциту поживних речовин. Основною проблемою є горизонтальне перенесення генетичного матеріалу в середині біоплівки, розвиваючи антибіотикорезистентність у патогенів [2].

Метою нашої роботи є аналіз сучасних методів інгібування біоплівки задля протидії розвитку мультирезистентності штамів бактерій щодо антибіотичних препаратів.

Матеріали та методи. При підготовці застосовувалися теоретичні методи: аналіз, синтез, індукція, дедукція та узагальнення. Інформаційною базою слугували публікації у рецензованих наукових виданнях, офіційні документи ВООЗ, оглядові статті та результати експериментальних досліджень з відкритого наукового доступу.

Результати та обговорення. У 2013-ому році були проведені дослідження стосовно впливу ультразвукового випромінювання на здатність до формування біоплівок. Біоб'єктом досліджень стала бактерія *K. pneumoniae* [3]. Ця паличка вражає слизові оболонки ротової порожнини і шлунково-кишковий тракт, здатна спричиняти сепсис та післяопераційні ускладнення [4].

Ультразвукове випромінювання спричиняє механічні коливання, які частково пошкоджують структуру біоплівки, утворюючи пори та додаткові ходи, тим самим підвищуючи проникність антимікробних засобів. Такий метод не є самодостатнім і має застосовуватися у складі комбінованої терапії з антибіотиками. У дослідженні наведено порівняльний аналіз ефективності ультразвукових хвиль у межах частотного діапазону 20-1000 кГц, де найбільш виражений біодеструктивний ефект і підвищену чутливість до антибіотиків спостерігали при 70 кГц. При таких даних товщина біоплівки *Ps. aeruginosa* була найменшою й ефективність препарату еритроміцину найвищою. Крім того, дослідники встановили, що ультразвук здатен впливати на метаболічну активність бактерій, знижуючи їх вірулентність і продукування токсичних речовин [5].

Ця теорія підтверджується дослідження Мозгова Ю. А. [3]. У зразку спостерігається зниження щільності добових біоплівок за контрольні значення у 1,7 рази; зниження у 4 рази здатності до формування нових біоплівок та агрегацій у добових сформованих біоплівках ізолятів; пригніченням здатності добової біомаси до формування біоплівок у 3,6 рази порівняно з контролем. Ці результати свідчать про позитивний вплив ультразвукових хвиль на біоплівки.

Однак, по результатах дослідження 2021-го року, виявили початковий розвиток резистентності *Ps. aeruginosa* на вплив високо інтенсивного фокусованого ультразвуку. Бактерії починали реагувати біологічно, активізуючи вироблення сигналу c-di-GMP, який сприяє відновленню біоплівки. Це свідчить про адаптацію сучасних штамів і необхідність моніторингу з боку ВООЗ та інших компетентних установ щодо ризиків та можливих наслідків мутацій [6].

Окремо від цих досліджень, у 2019-ому році колективом авторів вийшла публікація на тему взаємодії наночастинок (НЧ) з біоплівкою та ролі позаклітинної полімерної речовини (ППР) матриксу [7].

Заявлено, що задля покращення антимікробної дії наночастинок необхідно враховувати коронарний ефект НЧ, які потрапляють до матриксу. Оскільки після їхнього потрапляння відбувається адгезія компонентами матриксу – білками, ліпідами, полісахаридами тощо. Довкола НЧ формується прошарок, що змінює її розмір, біосумісність, заряд поверхні, гідрофільність або гідрофобність. Через це можлива поява ферментів, що деактивують антимікробні властивості. Наприклад, втрата активності ZnO та Ag-наночастинок при синтезі антиоксидантів. Додаткова складність антимікробних стратегій – це залишок компонентів ППР на місці після руйнування біоплівки та загибелі бактерій. Оскільки залишковий матрикс здатний сприяти повторній колонізації іншими мікроорганізмами. Наразі, щоб запобігти повторному зараженню, використовуються антибіотичні препарати [2, 7].

Чудовою альтернативою антибіотикам у медицині та сільському господарстві можуть слугувати антимікробні пептиди (АМП), виділені з еукаріотів. До прикладу, людський кателіцидін АМП, LL-37 та індоліцидін проявляють антибіоплівкові властивості, інгібуючи транскрипцію Las та Rhl QS-систем у *P. aeruginosa* або ж палички синьогнійної. Це опортуністичний патоген

для людей та деяких тварин з рослинами. Спричиняє нозокоміальні інфекції, лікування яких щороку ускладнюється через резистентність до антибіотиків. Своєчасна локалізація і руйнування ППР може у рази підсилити лікування хворих на неї пацієнтів [2].

Висновки. Проаналізовані дослідження свідчать про можливість інгібування біоплівки. Найкраще себе, як метод, проявив низько інтенсивний ультразвук – 70 Гц. Він не руйнує колонії, зменшує об'єм біоплівки, але мікроорганізми швидко виробляють резистентність до нього. Тому його варто використовувати з обережністю. Ультразвук, як метод, краще проявляє себе у комплексі з антибіотиками через свій механізм дії. Також позитивні результати показала дія наночастинок, які проникають у матрикс і руйнують його. Проте для застосування таких технологій потрібно досліджувати їх безпечність та тривалість ефекту. Ще складність додає утворення НЧ-корон, що істотно змінює біологічну дію наночастинок – це потрібно враховувати при розробці фармакокінетики наноматеріалів у середовищі, де суттєву роль грають ферменти, позаклітинні білки та антиоксиданти.

Отже, комплексний огляд підходів до інгібування бактеріальних біоплівок у контексті зростаючої резистенції мікроорганізмів засвідчив, що ефективність антимікробної терапії залежить не лише від активності речовин, а й від розуміння багатофакторної природи біоплівкової стійкості. Проблема не зводиться до подолання фізичного бар'єра, яким є матрикс. Необхідно комбінувати дві стратегії: первинне інгібування біоплівки, щоб запобігати її утворенню та дисперсію біоплівки й компонентів матриксу. Саме тому особливу увагу слід надавати агентам, що здатні порушувати QS, унеможливаючи комунікації між клітинами. А також речовини, що змінюють фізико-хімічну природу ППР.

Список використаної літератури:

1. World Health Organization. WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics. Geneva: World Health Organization; 2024. Table A2.1, p. 29.
2. Recent strategies to combat biofilms using antimicrobial agents and therapeutic approaches / L. Shrestha et al. *Pathogens*. 2022. Vol. 11, no. 3. P. 292. URL: <https://doi.org/10.3390/pathogens11030292>.
3. Мозгова Ю. А. Вивчення впливу ультразвукового випромінювання на здатність до формування біоплівок та на сформовані біоплівки *Klebsiella pneumoniae*. *Аннали Мечниковського інституту*. 2013. № 4. С. 37-40.
4. General overview of *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology and the role of siderophores in its pathogenicity / R. Abbas et al. *Biology*. 2024. Vol. 13, no. 2. P. 78. URL: <https://doi.org/10.3390/biology13020078>.
5. Rediske A. M., Rapoport N., Pitt W. G. Reducing bacterial resistance to antibiotics with ultrasound. *Letters in Applied Microbiology*. 1999. Vol. 28, no. 1. P. 81–84. URL: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.1999.00461.x>.
6. Bharatula, L. D. Understanding the physical and biological effects of ultrasound on *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: дис. ... д-ра філософії. Nanyang Technological University, 2021. 212 с.
7. Nanoparticle–Biofilm Interactions: The Role of the EPS Matrix / S. Fulaz et al. *Trends in Microbiology*. 2019. Vol. 27, no. 11. P. 915–926. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.07.004>.