

ОГЛЯДИ І РЕЦЕНЗІЇ

УДК 617.3-022

БІОПЛІВКОВА ІНФЕКЦІЯ, СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ В АСПЕКТІ ТРАВМАТОЛОГІЇ ТА ОРТОПЕДІЇ (огляд літератури)

С. І. Бідненко, О. Б. Лютко

ДУ “Інститут травматології та ортопедії НАМН України”, м. Київ

BIOFILM INFECTION, MODERN STATE OF THE PROBLEM IN THE ASPECT OF TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS (literature review)

S. I. Bidnenko, O. B. Liutko

Generalization in modern literature on conformities of origin and development of biofilms has been presented. High actuality of the problem has been shown. The bases of complex treatment of biofilm infection have been expounded. Special attention is given to information concerning microorganisms sensitivity of biofilm to different groups of antibiotics in aspect of antibioticotherapy optimization of biofilm infections.

Key words: biofilm, properties of biofilm microorganisms, sensitivity to antibiotics, biofilm infection in orthopedics, etiologic diagnosis, treatment.

БИОПЛЕНОЧНАЯ ИНФЕКЦИЯ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В АСПЕКТЕ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ (обзор литературы)

С. И. Бидненко, О. Б. Лютко

Представлено обобщение современной литературы о закономерностях возникновения и развития биопленок. Показана высокая актуальность проблемы. Изложены основы комплексного лечения биопленочной инфекции. Особое внимание уделено информации о чувствительности микроорганизмов биопленки к разным группам антибиотиков в аспекте оптимизации антибиотикотерапии биопленочных инфекций.

Ключевые слова: биопленка, свойства микроорганизмов биопленки, чувствительность к антибиотикам, биопленочная инфекция в ортопедии, этиологическая диагностика, лечение.

Терміни “біоплівка”, “біоплівкова інфекція” з’явилися у медицині близько двох десятиліть тому. Актуальність проблеми стрімко зростає, що супроводжувалося величезною кількістю досліджень, публікацій, доповідей на спеціальних міжнародних конференціях, конгресах, а також міжнародних симпозіумах з усіх галузей медицини [15, 16, 19, 20, 23, 25, 33, 35, 40].

У медиків зростає переконання, що біоплівки мають особливу клінічну функцію — зумовлюють етіопатогенез хронічних інфекцій та інфекційно-запальних процесів, до числа яких відносять як побутові (комунікативні) інфекції — середній отит, інфекції жовчних шляхів, остеомиєліт, ендокардит та ін., так і нозокоміальні інфекції — пневмонія нозокоміальна, перитоніт після діалізу тощо. Вважають, що від 60 до 80% випадків нозокоміальних інфекцій пов’язані з біоплівкою [3, 5, 11, 15, 16, 37, 46].

Особливо актуальні біоплівки в етіології так званих біоматеріал-асоційованих інфекцій, пов’язаних з застосуванням медичних засобів, як катетери (венозні, сечові, пуповинні, легеневої артерії та ін.), трубки (ендотрахеальна, назогастральна, трахеостомна тощо), імпланти (кардіостимулятори, шунти, спинні, грудні, кохлеарні імпланти, ортопедичні протези тощо), а також пристосування, серед яких суглобові протези, механічні клапани серця, внутрішньочерепні та внутрішньосечовивідні пристрої, конструкції МОС та ін. [14, 18, 20, 22, 23, 31, 32]. Так, формування бактеріальної біоплівки на матеріалі імплантата широко визнане як провідна причина локальної прогресуючої деструкції тканини, що призводить до остеомиєліту та нестабільності протеза [20].

Ураховуючи важливість проблеми **біоплівкової інфекції** для травматології та ортопедії, **завданням** нашого огляду літератури є спроба узагальнити сучасну

інформацію про основи розуміння природи біоплівки, її будову, стадії розвитку, властивості мікроорганізмів у біоплівці та загальні засади етіологічної діагностики біоплівкової інфекції та її лікування.

Біоплівка — це колонія мікроорганізмів, прикріплених до живої чи інертної поверхні і оточених екстрацелюлярним полімерним матриксом, який вони самі продукують. Це давній спосіб адаптації, який дозволяє бактеріям пережити у ворожому оточенні. Він є дуже частим як у природі (імовірно, домінуючим у масштабах планети), так і в організмі людини [4, 9, 16, 35].

Якщо до цього часу традиційно уявляли бактерії як строго одноклітинні організми, то зараз спостерігається перехід до уявлення про мікробні спільноти як цілісні структури, які регулюють свої поведінкові реакції залежно від зовнішніх умов існування [4, 9, 14, 15].

Бактерії, як і інші одноклітинні мікроорганізми, можуть мати два способи життя: ізольований (планктонний) та суспільний (сидячий), який відповідає біоплівці, і переходити від одного способу до іншого — циклічний процес.

Розвиток біоплівки має **5 стадій**:

- *I стадія* — прикріплення оборотне — відбувається на різних типах поверхонь. Ідеальна поверхня — нерівна, гідрофобна, на межі твердої та рідкої фаз (вода, кров). Сприяють прикріпленню адгезини бактерій: флагаєли, пілі, глікокалікс. Вони ж заважають елімінації бактерій з поверхні. Стадія триває секунди. На цій стадії феномен оборотний: бактерії можуть відриватись від поверхні [4, 9, 35].

- *II стадія* — бактерії розмножуються, починають формувати мікроколонію — фіксація стає необоротною, триває секунди — хвилини.

- *III стадія* — мікроколонії, яка триває години — дні. Прикріплені бактерії ініціюють синтез полімерного екстрацелюлярного матриксу, що обумовлено особливими генами [7]. Саме цей матрикс визначає наявність біоплівки. Він становить 50–90% маси біоплівки. Склад матриксу в різних бактерій варіює, але головними компонентами є полісахариди, асоційовані з протеїнами та ДНК [7, 9, 23].

Формування та функціонування біоплівки після утворення мікроколонії контролюється спеціальним міжбактеріальним зв'язком, який за допомогою хімічних медіаторів “кворумонів” сприяє адаптації бактерій до оточення. Цей зв'язок між мікробами називається феноменом “*quorum sensing* (QS) — відчуття кворуму”. Він означає, що бактеріальні клітини сприймають зміни середовища, які настають за досягнення бактеріальною культурою певної порогової чисельності, та реагують на ці зміни [4, 17, 33, 46].

- *IV стадія*. Феномен “кворум-сенсинг” регулює процес визрівання біоплівки: вона потовщується від 10–100 μm у *III стадії*, до декількох сотен μm у *IV стадії*.

Дозріла біоплівка — розвинута структура, має вирости у вигляді грибів, у яких циркулюють рухливі бактерії. Вона охоплена полісахаридним матриксом, пронизана каналами, по яких проходять поживні речовини та кисень, необхідні для росту інкапсульованих бактерій, і видаляються продукти метаболізму, її клітини фізіологічно

неоднорідні: у глибині вони ростуть значно повільніше, стійкі до бактерицидних агентів.

- *V стадія* настає після дозрівання біоплівки — відділення клітин від біоплівки та їх розповсюдження — частинки біоплівки, що відриваються від спільноти, та планктонні клітини розповсюджуються в організмі, колонізуючи інші локуси та поверхні. Це і провокується наявністю надпопуляції і потребами нових поживних ресурсів. Тобто біоплівка — це комплексна структура, жива, динамічна, яка завдяки феномену “кворум-сенсинг” постійно еволюціонує, щоб адаптуватись до свого оточення [4, 9, 15, 45].

Біоплівку можуть утворювати різні **види бактерій**: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. pyogenes*, *Enterococcus spp.*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *H. influenza*, *Propionibacterium spp.* Біоплівка може бути утворена одним видом бактерій, але можуть бути і багатовидові бактеріальні біоплівки [19, 25, 27, 30, 34, 43, 44, 46]. Клітини в біоплівці можуть значно змінюватись і дуже відрізнятись від типових морфологічно та біохімічно. У деяких видів мікроорганізмів вони, залишаючись вегетативними клітинами зі зниженою метаболічною активністю, переходять в особливий стан — VBNC (viable but not cultivable — життєздатні, але некультивабельні) [4, 9, 15, 25, 27]. Інколи за наявності хронічної інфекції виділити збудника взагалі неможливо. Деякі дослідники навіть вважали, що хронічні запальні захворювання — це асептичні запалення після ліквідації мікроорганізмів — збудників. Але молекулярні методи показали, що мікроби присутні [4]. Є дані про те, що переходу збудника у стан VBNC сприяє за суглобових інфекцій необґрунтоване доопераційне застосування антибіотиків [27].

Головними, клінічно важливими, властивостями біоплівки є зміни її чутливості до антибіотиків та імунного захисту хазяїна.

На планктонні бактерії діють механізми захисту хазяїна — природного, специфічного (антитіла) та неспецифічного (фагоцити) [9, 20, 45]. Установлено, що мікроорганізми біоплівки значно менш чутливі до імунного захисту хазяїна. В експерименті показано, що введені у черевну порожнину імунних кролів біоплівкові мікроорганізми персистували тижні і навіть місяці. Активовані поліморфноядерні нейтрофіли прилипали до біоплівок, водними каналами пенетрували глікокалікс на глибину 5–10 μm, але убити бактерію навіть на відстані 3–5 μm не могли [16, 45].

Що стосується специфічного імунітету, то біоплівка протягом 10 днів після початку колонізації поверхні стимулює антитіла як до специфічних детермінант мікроорганізмів, так і до антигенних субстанцій глікокаліксу. Але ці антитіла не можуть або дуже слабо досягають клітини мікроорганізмів через екстрацелюлярний матрикс. Спроба збільшити кількість антитіл для боротьби зі сформованою біоплівкою, наприклад, введенням імуноглобулінів чи застосуванням вакцин проти планктонних псевдомонад, тільки погіршувала стан ряду хворих, бо не знайшовши своєї мішені, антитіла формують імунні комплекси, які своєю руйнівну дію спрямовують на тканини хазяїна, поєднуючи її з такою ж шкідливою дією невикористаних ферментів

фагоцитівіпоглиблюючипитимсамимпатологічнийпроцес у тканинах хазяїна [16].

Велику увагу в літературі приділено взаєминам біоплівки з антибактеріальними препаратами. Мікроорганізми біоплівки зменшують свою чутливість до антибіотиків. Сама наявність біоплівки як механічного захисту, гетерогенність клітин біоплівки за властивостями, легкість передачі між клітинами факторів резистентності — головні причини цього явища. Але явище значно складніше [9]. До того ж декілька механізмів резистентності можуть поєднуватись.

Активно вивчалась чутливість біоплівкових клітин мікроорганізмів порівняно з планктонними до всіх класів і груп антибіотиків [21, 29, 30, 32, 36, 40].

Найбільша резистентність біоплівкових клітин різних мікроорганізмів була виявлена до бета-лактамних антибіотиків. За наявності нормальної чутливості планктонних бактерій, мінімально інгібуюча концентрація (МІК) відповідних біоплівкових зростала у 100 і більше разів, що пов'язують, насамперед, з іменню цих антибіотиків — клітинною стінкою мікроорганізмів, яка найбільш змінена у біоплівкових бактерій [29, 30, 35, 40].

Щодо бактерицидних антибіотиків, здатних діяти не тільки на клітинну стінку, а й проникати внутрішньоклітинно, було доведено, що до фторхінолонів, ванкомицину, лінезоліду, тігекікліну, даптоміцину, аміноглікозидів резистентність біоплівкових мікроорганізмів порівняно з планктонними також суттєво зростає, але не такою мірою, як до бета-лактамів. До того ж біоплівка різного ступеня зрілості неоднаково резистентна до цих антибіотиків [19, 32, 39, 40]. Так, ципрофлоксацин, ванкоміцин, лінезолід інгібували адгезію клітин *S. aureus* навіть у субінгібіторній концентрації, але на одноступеневу сформовану біоплівку не діяла концентрація 2–4-х МІК жодного з цих антибіотиків. Навіть 6-годинну біоплівку метицилінрезистентний *S. aureus* (MR SA) на 100% не убивав жоден з таких антибіотиків, як кліндаміцин, тігекіклін та ванкоміцин, до яких були чутливі планктонні культури [21, 39, 40, 42].

Подібні дані існують і стосовно інших мікроорганізмів у біоплівках [19, 30, 43].

В останні роки присвячено багато експериментальних та клінічних досліджень з біоплівкової інфекції макрорідами, особливо азітроміцину і кларитроміцину [18, 28, 29, 34, 36, 41].

Так, показано, що азітроміцин у субінгібіторній концентрації і в дуже низьких дозах діє на біоплівку, утворену навіть такими мікроорганізмами, які не чутливі до макролідів, як *P. aeruginosa*, а також резистентними до азітроміцину штамами інших мікроорганізмів (стафілококів, гемофілів тощо), зменшуючи біомасу біоплівки, її товщину. Інгібіторна дія азітроміцину не тільки на розвиток біоплівки, але й на сформовану біоплівку посилюється в комбінації з етіотропним антибіотиком, до якого чутливі планктонні клітини біоплівкового штаму. Тому дослідники вважають дію субінгібуючих концентрацій азітроміцину специфічно антибіоплівковою, яка сприяє проникненню відповідного антибіотика до бактерій біоплівки через зменшений шар глікокаліксу [28–30, 43].

На стафілококових, синьогнійних, ешерихіозних біоплівках *in vitro* була продемонстрована ефективність комбінованої дії відповідного антибіотика з кларитроміцином [18, 36, 41]. Існують і клінічні підтвердження такої дії, коли у строго контрольованому дослідженні на 200 пацієнтах з пневмонією та грамнегативним (*P. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*) сепсисом, зафіксовано ефективність комбінованої етіотропної антибіотикотерапії з кларитроміцином, який вводили внутрішньовенно всього 3 дні поспіль у дозі 1 г на добу. Існує також інформація про антибіоплівкову дію рокситроміцину [34].

Біоплівкова концепція етіопатогенезу хронічних інфекцій, включно з біоматеріал-асоційованими та парaproтезними, важлива для розуміння їх перебігу і рецидивування. Вона вимагає якісно нових підходів до діагностики та лікування цих інфекцій.

M. Parsek та **P. K. Singh** у 2003 р. запропонували **критерії інфекції, пов'язаної саме з наявністю біоплівки** [37]:

- 1) бактерії прикріплені чи асоційовані з поверхнею;
- 2) пряме мікроскопічне дослідження інфікованої тканини виявляє бактерії, організовані в мікроколонії в оточенні екстрацелюлярного матриксу, часто створеного елементами бактерії та хазяїна;
- 3) інфекція локалізована на певному місті, можлива дисемінація як другорядний феномен;
- 4) інфекцію важко чи неможливо викоринити антибіотиками, ефективними для тих же бактерій у стані планктону.

В етіологічній діагностиці біоплівкової інфекції мікробіологічні дослідження не втрачають своєї цінності, але звичні методи виділення чистої культури з клінічного матеріалу з наступною ідентифікацією та визначенням чутливості до антибіотиків можуть дати позитивний результат тільки у випадку перебування збудника у планктонній формі з типовими властивостями клітин. Така ситуація спостерігається у *V стадії* біоплівки — відкріплення та дисемінації [3, 9]. Матеріалом для дослідження може служити пунктат з ділянки ураження.

Під час перебування збудника у *II–IV стадіях* біоплівки взяти матеріал для дослідження значно складніше, оскільки збудник фіксований до поверхні та покритий екстрацелюлярним матриксом [3, 9, 23, 31].

Однозначно доведено, що взяття матеріалу тампоном неефективне в усіх стадіях біоплівки, особливо у *II–IV стадіях*. Лише операційний матеріал, а саме — шматочки тканини, яка прилягає до поверхонь з біоплівкою, можуть дати позитивні результати. Особливо ж цінним у разі біоматеріал-асоційованих інфекцій, є дослідження зрізків з матеріалу [10, 31].

Але навіть за найкращого взяття матеріалу для дослідження результативність посіву може бути мінімальною через уже згадану раніше некультивабельність біоплівкових бактерій та зміни у властивостях мікроорганізмів, що ускладнюють ідентифікацію [4, 9, 25, 27].

Так, відомий частий феномен негативного результату посіву крові хворих з усіма ознаками явної бактеріальної інфекції [16].

Вважають, що у *II–IV стадіях* особливо важливою є мікроскопія препаратів нативного матеріалу, фарбова-

ного за Грамом: у препаратах знаходять фрагменти біоплівки з морфологічно зміненими мікроорганізмами [4, 9, 16].

У хворих на остеомієліт та в експериментальних тварин клітини стафілококів перебували у величезних біоплівках, іноді до 3 млн бактеріальних клітин, вставлених у товсті шари матриксу [16].

Виявлені бактеріальні біоплівки у ряду ортопедичних хворих з імплантатами, яким був поставлений діагноз “асептична нестабільність” протезів кульшових суглобів, тому що мікроорганізми від них не були виділені ні з крові, ні з тканини, ні з самих протезів змивом [16].

В операційному матеріалі за парaproтезної інфекції та пунктах за хронічних артритів ми також неодноразово спостерігали такі біоплівки з коків, а іноді — з корінеформних грампозитивних бактерій, які при посіві на середовище давали 1–2 колонії, а часто на твердому середовищі взагалі не виростили.

Є повідомлення про те, що для збагачення збудниками досліджуваного матеріалу перед його взяттям варто зруйнувати біоплівку чи екстрацелюлярний матрикс вібрацією, ультразвуком (особливо при дослідженні видалених елементів ендопротеза чи фрагментів кістки), протеолітичними ферментами [16].

В етіологічній діагностиці біоплівкової інфекції суттєво зростає діагностична цінність серологічних реакцій, особливо реакції аглютинації з виділеною раніше аутокультурою та С-РБ [12, 16, 26, 30].

Виявлення специфічних антитіл у діагностичних титрах за наявності ознак біоплівкової інфекції не тільки допомагає, як нами неодноразово доведено за парaproтезних інфекцій [1, 2], встановити її етіологію, а й диференціювати інфекцію від можливої колонізації, особливо у комплексі з визначенням концентрації С-РБ.

Ще результативнішим має бути серологічне дослідження, зокрема імуноферментного аналізу, з виявлення так званих “антибіоплівкових” антитіл проти складових компонентів матриксу біоплівки. Наприклад, для стафілокової інфекції це антитіла проти екстрацелюлярної тейхоевої кислоти та протеїнового комплексу. Таке дослідження високо специфічне, оскільки ці антитіла не можуть утворюватись за відсутності біоплівкової інфекції [16, 23].

Біоплівкова концепція етіопатогенезу хронічних інфекцій вимагає особливих підходів і до їх лікування. *Головний принцип лікування — комплексність* [3, 11, 16].

Терапія має бути спрямована на такі ланки:

- 1) механізми адгезії мікроорганізмів до поверхні;
- 2) блокування синтезу чи руйнування сформованого полімерного екстрацелюлярного матриксу;
- 3) блокування “кворум-сенсінгу” — міжклітинного обміну інформацією;
- 4) підсилення та оптимізація ефективності власне антибактеріальних агентів;
- 5) підвищення імунного захисту хазяїна.

Так, для *пригнічення адгезії мікроорганізмів та формування біоплівки* у рані (I фаза раневого процесу) випробуване застосування спеціальних покриттів біоматеріалів, лактобацил, флуїмуцилу, бактерицидних

антибіотиків, ультразвукової низькочастотної обробки рани тощо [3, 9, 16, 18, 22, 31, 32, 40].

Для *руйнування сформованого біоплівкового матриксу* перспективна ферментна деградація, наприклад, ін'єкційне введення панкреатичного ензимного препарату “Мезим”, який містить амілазу, ліпазу та комплекс протеаз, або хеморсин (трипсин + хемосин), ферменти деградації головного компонента біоплівки у комплексі з протеазами [3, 6, 13, 23].

Як інгібітори “кворум-сенсінгу”, який керує формуванням біоплівки, випробувували вібрацію, електричне поле, дезінфектанти, препарат фарнезол. В умовах експерименту особливо обнадійливим було використання інгібітора “кворум-сенсінгу” — РІП (рибонуклеїнова кислота — III інгібуючого пептиду), який попереджував формування біоплівок всіма видами стафілококів, включно з метицилінрезистентними [8, 9, 16, 24, 33].

Як правило, це поки що експериментальні розробки. Реальними пропозиціями для боротьби з біоплівковою інфекцією є якомога раннє після її діагностики хірургічне втручання там, де це можливо, — з видаленням біоматеріалу (наприклад, ендопротезу) чи періодичною очисткою його у супроводі антибіотиків, бажано з антиадгезивними препаратами [16].

В інших ситуаціях — застосування обґрунтованої для біоплівкової інфекції **антибіотикотерапії**, яка відповідає двом різним напрямкам.

1. Застосування етіотропних, лише бактерицидних препаратів як можна раніше і в максимальних дозах звичайним курсом тривалості або періодично повторюваним під час загострення. Останнє збігається з IV–V стадією біоплівки і супроводжується виходом планктонних клітин, а також ростом показників запалення, насамперед — С-РБ. Антибіотик знищує планктонні клітини й одночасно є профілактикою їх розповсюдження та розширення біоплівки в організмі. У комбінації з етіотропним антибіотиком доцільно використовувати субінгібовані концентрації згадуваних вище макролідів [9, 16, 36, 38].

2. Тривале, переривисте (імпульсне) застосування низьких доз бактериостатичних антибіотиків (насамперед, тетрациклінів) відповідно чутливості збудника, обов'язкове поєднання з дуже низькими дозами азітроміцину як антибіоплівкового препарату та спеціальним активатором імунної системи — препаратом Бенікар [28, 29].

Така схема для лікування хронічних біоплівкових інфекцій, а також зумовлених внутрішньоклітинними збудниками та L-формами детально розроблена групою дослідників на чолі з Тревором Маршалом спочатку на прикладі лікування саркоїдозу — “Протокол Маршала” [10, 28, 29, 43]. Перевагою бактериостатичних антибіотиків вважають за імпульсної терапії поступовість їх дії без різкого зростання антибіотикорезистентності і формування особливо резистентних клітин — персистерів, які сприяють рецидивуванню інфекції. Активатор імунної системи Бенікар або Медоксиміл, також активує імунну систему не прямою дією, підвищуючи активність клітинного імунітету чи антитілогенезу, що малоефективно за наявності біоплівки. Бенікар блокує рецептори ангіотензину I та II, тим самим порушує продукцію запальних

цитокінів і звільняє рецептори вітаміну D, який і активує імунну систему.

Автори довели клінічну ефективність своєї схеми і поступове зменшення товщини біоплівки — аж до її елімінації.

Таким чином, узагальнюючи наведену інформацію, можна констатувати, що вивчення різних аспектів формування біоплівки та біоплівкової інфекції досягло значних успіхів, але розробка конкретних рекомендацій з діагностики та лікування цієї патології знаходиться на початковому етапі. Тому медики мусять знати про цю проблему, урахувати можливість зустрічі з нею у своїй повсякденній роботі, стежити за появою нової інформації та використовувати в лікувальній роботі конкретні, найбільш прийнятні пропозиції з аналізом отриманих результатів.

Література

1. Биопленки патогенных бактерий и их роль в хронизации инфекционного процесса. Поиск средств борьбы с биопленками / Романова Ю. М., Диденко Л. В., Толордава Э. П. [и др.] // Вест. Рос. акад. мед. наук. — 2011. — № 10. — С. 31–39.
2. Бідненко С. І. Перспективи використання показників специфічного гуморального імунітету в етіологічній діагностиці паропротезної інфекції / С. І. Бідненко, О. Б. Лютко // Актуальні питання ортопедії та травматології: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Київ, 24–25 вересня 2009 р). — К., 2009. — С. 24–26.
3. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на бактерии / Тец В. В., Кнорринг Г. Ю., Артеменко Н. К. [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — Т. 48, № 3. — С. 30–33.
4. Вознесенский Н. А. Биопленки — терапевтическая мишень при хронических инфекциях / Н. А. Вознесенский // Атмосфера (Пульмонология и аллергология). — 2008. — № 3. — С. 11–14.
5. Грузина В. Д. Коммуникативные сигналы бактерий / В. Д. Грузина // Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — Т. 48, № 10. — С. 32–39.
6. Мікробіологічні та серологічні показники у хворих з асептичною нестабільністю елементів ендопротеза кульшового суглоба та їх діагностична оцінка / Бідненко С. І., Лютко О. Б., Рябоконь Л. В. [та ін.] // Сучасні дослідження в ортопедії та травматології: тези доп. наук.-практ. конф. (Харків, 6–7 жовтня 2011 р). — Х., 2011. — С. 97–98.
7. Activities of High-Dose Daptomycin, Vancomycin and Moxifloxacin Alone or in Combination with Clarithromycin or Rifampin in a Novel in vitro Model of S. aureus Biofilm / Parra-Ruiz J., Vidaillac C., Rose W. E. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2010. — Vol. 54, № 10. — P. 4329–4334.
8. Activity of daptomycin, levofloxacin, clindamycin and rifampicin against *Propionibacterium acnes* in planktonic and biofilm state / Furustrand U., Zimmerli W., Borens O., Trampuz A. // 2nd European Congress on Microbial Biofilms — Basic and Clinical Aspects: Abstracts of Eurobiofilms (6–8 July, 2011). — Copenhagen (Denmark), 2011. — Post. 57.
9. Antibiotic resistance of bacterial biofilms / Hoiby N., Bjarnsbolt T., Qivskov M. [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2010. — Vol. 35, № 4. — P. 322–332.
10. Antimicrobial susceptibility of S. aureus and S. epidermidis biofilms isolated from infected total hip arthroplasty cases / Nishimura S., Tsurumoto T., Yonekura A. [et al.] // J. Orthop. Sci. — 2006. — Vol. 11, № 1. — P. 46–50.
11. Biofilm. Les consequences de la vie bacterienne en communauté. / Guide pratique. La Lettre de l'infectiologue. Coordination: Francois Jehl (Strasbourg), Novartis // Depot legal U4529: (Decem. 2010). — P. 1–23.
12. Bjerkan G. B. Release of Bacteria from Biofilm on Metal Surfaces / Bjerkan G. B., Witso E. W., Bergh K. B. // Abstracts of Conf. — Budapest (Hungary). — Bact. II. — 2006. — P. 4.
13. Bordie C. Hacking into bacterial biofilms: a new therapeutic challenge / C. Bordie, S. Bentzmann // Annals of Intensive Care. — 2011. — № 1. — P. 19.
14. Cashman J. Diagnosing periprosthetic infection with C-reactive protein / Cashman J., McKenzie J., Parvisi J. // Annual meeting of EBJIS. — § 12 (Prosthesis infection). — Copenhagen (Denmark), 2011. — P. 81.
15. Clinically Feasible Biofilm Susceptibility Assay for Isolates of P. aeruginosa / Moskowitz S. M., Foster J. M., Emerson J., Burns J. L. // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42. — P. 1915–1922.
16. Coenye T. Response of sessile cells to stress: from changes in gene expression to phenotypic adaptation / T. Coenye // FEMS Immunology and Medical Microbiol. Spec. Issue: Biofilms. — 2010. — Vol. 59 (Issue 3). — P. 239–252.
17. Combined efficacy of claritromycin plus cefazolin or vancomycin against S. aureus biofilms formed on titanium medical devices / Fujimura S., Sato T., Mikami T. [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2008. — Vol. 32, № 6. — P. 481–484.
18. Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of MRSA biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linesolid, tigeciclin and vancomycin / Smith K., Perer A., Ramage G. [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2009. — Vol. 33, № 4. — P. 374–378.
19. Costerton J. W. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections / Costerton J. W., Stewart P. S., Greenberg E. P. // Science. — 1999. — Vol. 284. — P. 1318–1322.
20. Costerton J. W. Biofilm in implant infections: its production and regulation / Costerton J. W., Montanaro L., Arciola C. R. // Int. J. Artif. Organs. — 2005. — Vol. 28, № 11. — P. 1062–1068.
21. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in infected total hip arthroplasties / Lutro O., Lang Vatb H., Schrama J. C. [et al.] // Annual meeting of EBJIS. — § 5 (Host Def. and Nat. J. Infect). — Copenhagen (Denmark), 2011. — P. 52.
22. Deep A. Quorum sensing and Bacterial Pathogenicity: from Molecules to Disease / Deep A., Chaudhary U., Gupta Varsba. // J. Lab. Physicians. — 2011. — Vol. 3, № 1. — P. 4–11.
23. Detection of biomaterial associated infections in orthopaedic joint implants / Neut D., Horn J. R., Kooten T. D. [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. — 2003. — Vol. 413, № 8. — P. 261–268.
24. Enterococcal Surface Protein, Esp, Enhances Biofilm Formation by Enterococcus faecalis / Tendolkar P. M., Baghdayan A. S., Gilmore M. S. [et al.] // Inf. and Immunity. — 2004. — Vol. 72, № 10. — P. 6032–6039.
25. Immune Defence Against Bacterial Biofilms: a Matter of Time / Quentner F., Wagner C., Pior B. [et al.] // Abstracts of Conference (25–27 May, 2006). — Bact. II. — Budapest (Hungary). — Abs. 7.
26. Inhibitory action of clarithromycin on glycocalyx produced by MRSA / Sano M., Hirose T., Nishimura M. [et al.] // J. Infect. Chemother. — 1998. — № 5. — P. 10–15.
27. Inhibitory effect of Roxitromycin on biofilm formation of P. aeruginosa / Qzeki M., Miyamoto N., Hashiba M. [et al.] // Acta Otolaryngol (Suppl.). — 1996. — Vol. 61. — P. 3.

28. *Jabbouri S.* Characteristics of the biofilm matrix and its role as a possible target for detection and eradication of *S. epidermidis* associated with medical implant infections / *S. Jabbouri, I. Sadovskaya* // FEMS Immun. and Medical Microbiology Special Issue : Biofilms. — 2010. — Vol. 59 (Issue 3). — P. 280–291.
29. *Lembke C.S.* Pyrogenic biofilm life style : identification of viable but nonculturable cells (VBNC) and transcriptional characterization of genes induced during biofilm development / *Lembke C., Podbielski A., Kreikemeyer B.* // Abstracts Biofilms III 3rd International Conference. — Munchen, 2008. — P. 49.
30. *Marshall T.G.* Antibacterial Therapy Induces Remission in Sarcoidosis / *Marshall T.G., Fenter B.J., Marshall F.E.* // JOIMR. — 2005. — Vol. 3, № 2. — P. 2.
31. *Marshall T.G.* Putative Antibacterial Mechanisms for Angiotensin II Receptor Blockers / *Marshall T.G., Fenter B.J., Marshall F.E.* // JOIMR (J. of Independent Medical Research). — 2004. — Vol. 2, № 2. — P. 1.
32. Metal-on-metal bearing in total hip arthroplasties. Influence of cobalt and chromium ions on bacterial growth and biofilm formation / *Hosman A.H., Mei H.C., Busscher H.J., Neut D.* // J. Biomed. Mater. Res. — 1. Mar. 2009. — Vol. 88, № 3. — P. 711–716.
33. Occurrence of *ica* genes for slime synthesis prosthesis in a collection of *S. epidermidis* strains from orthopedic prosthesis infections / *Arciola C.R., Campoccia D., Gamberini S. [et al.]* // Acta Orthop. Scand. — 2003. — Vol. 74, № 5. — P. 617–621.
34. *Opal S.* Quorum sensing and other cell signaling mechanisms between bacterial pathogens / *S. Opal* // Sepsis : Abstracts of Conf. (1–3. Sept. 2010). — Inst. Pasteur (Paris), 2010. — Post. 10. — S. 06.
35. *Page J.E.* Cell Wall Disruption in *S. aureus*, a Mechanism of Biofilms Formation / *Page J.E., Jenning S.A., Fawcett T.* // Abstracts of Conf. (25–27 May 2006). — Bact. 1. — Budapest (Hungary), 2006. — Abs. 8.
36. *Parsek M.R.* Bacterial biofilms : an emerging link to disease pathogenesis / *M.R. Parsek, P.K. Singh* // Ann.Rev. Microbiol. — 2003. — Vol. 57. — P. 677–701.
37. Prior use of Antimicrobial Therapy is Risk Factor for Culture-negative Prosthetic Joint Infection / *Malekzadek D., Osman R., Labr B.D. [et al.]* // Clin. Orthop. Relat. Res. — 2009. — Vol. 468, № 8. — P. 2039–2045.
38. *Proal A.D.* Autoimmune disease in the era of the Metagenome / *Proal A.D., Albert P.J., Marshall T.G.* // Autoimmunity Reviews. — 2009. — Vol. 8, № 7. — P. 639–644.
39. *Rose W.E.* Impact of biofilm on the in vitro activity of vancomycin alone and in combination with tigecycline and rifampicin against *S. aureus* / *W.E. Rose, P.T. Poppens* // J. Antimicrob. Chemother. — 2009. — Vol. 63, № 3. — P. 485–490.
40. *Sadowska B.* The influence of sub-inhibitory and inhibitory concentrations of selected antibiotics on *S. aureus* adherence and biofilm formation / *Sadowska B., Wieckowska-Szkiel M., Rozalska B.* // Abstracts Biofilms III : 3th Intern. Conf. — Munchen, 2008. — P. 59.
41. Subinhibitory concentrations of azithromycin decrease nontypeable *Haemophilus influenzae* biofilm formation and diminish established biofilms / *Starnier T.D., Sbrout J.D., Parsek M.R. [et al.]* // Antimicrob. Agents Chemother. — 2008. — Vol. 52, № 1. — P. 137–145.
42. Suppression of biofilm related, device-associated infections by Staphylococcal quorum sensing inhibitors / *Kizan M.D., Giacometti A., Cirioni O., Balaban N.* // Int.J. Artif. Organs. — 2008. — Vol. 31, № 9. — P. 761–780.
43. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections / *Costerton J.W., Weeb R., Shirtliff M. [et al.]* // J. Clin. Infect. — 2003. — Vol. 112. — P. 1466–1477.
44. Treatment of *S.aureus* Biofilm infection by the Quorum sensing inhibitor RIP / *Balaban N., Cirioni O., Giacometti A. [et al.]* // Antimicrob. Agents. Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 6. — P. 2226–2229.
45. *Wagner C.* Host defense and infections — is there a real chance? / *C. Wagner* // Abstracts of 30th An. Meet EBJIS (15–17. Sept. 2011). — Copenhagen (Denmark), 2011. — P. 46.
46. *Yarwood J.M.* Quorum Sensing and *S.aureus* biofilms / *Yarwood J.M., Bartels D.J., Volper E.M.* // J. Bact. — 2004. — Vol. 186, № 6. — P. 1838–1850.