

Роль биопленки микроорганизмов в развитии раневого процесса

© Б.С. СУКОВАТЫХ, А.Ю. ГРИГОРЬЯН, А.И. БЕЖИН

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

В статье представлены сведения отечественной и мировой литературы, посвященные влиянию биопленки микроорганизмов на течение раневого процесса. Подробно описан состав биопленок различных микроорганизмов и их взаимоотношения внутри полисахаридного матрикса. Подчеркнута роль биопленок в развитии устойчивости микроорганизмов к антибактериальной терапии и пролонгации воспалительного процесса. Приведены доказательства, что под их влиянием происходит переход острой фазы раневого процесса в хроническую.

Ключевые слова: рана; микроорганизмы; биопленка; переход острой фазы в хроническую

Microbial Biofilm in the Development of Wound Process

© B.S. SUKOVATYKH, A.Y. GRIGORYAN, A.I. BEZHIN

Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

The article reviews data from Russian and international literature highlighted the effect of microbial biofilms on the course of the wound process. The composition of biofilms of various microorganisms and their relations within the polysaccharide matrix are given in detail. The role of biofilms in the development of microorganism resistance to antibacterial therapy and prolongation of the inflammatory process is emphasized. It is evidenced that they cause transition of the acute phase of the wound process into the chronic one.

Keywords: wound; microorganisms; biofilm; transition of acute phase to chronic

Частота гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей достигает 30-35% в структуре стационаров хирургического профиля [1,2]. Кроме этого, нагноение ран после плановых операций встречается в 2-5% случаев [3,4]. В системе амбулаторного звена обращаемость по поводу раневых дефектов составляет 35-60%. В поликлиниках, по поводу гнойных заболеваний кожи и мягких тканей, ежегодно лечатся около 2 миллионов больных. Подавляющее большинство (более 75%) - это люди трудоспособного возраста. Срок потери трудоспособности при амбулаторном лечении составляет 13,6-17,6, а при стационарном лечении - 18,5-23,8 суток [5].

Гнойно-воспалительные заболевания, по данным 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Spain, 2018), составляют 30-40% среди всей хирургической патологии.

Ретроспективный анализ структуры медицинской помощи гражданам США по страховому полису Medicare в 2018 году выявил, что раны мягких тканей или хирургические инфекции имели место почти у 15% получателей Medicare (8,2 миллиона человек). Хирургические инфекции были самой распространенной патологией (4,0%), на втором месте – синдром диабетической стопы (3,4%). Расходы Medicare в 2018 году на лечение острых и хронических ран достигли 96,8 миллиардов долларов США. С учетом затрат на инфекционные осложнения наиболее дорогостоящим было лечение ран (38,3 млрд. долл. США), на втором месте – стоимость лечения хронических ран при синдроме диабетической стопы (18,7 млрд. долл. США)

причем расходы на амбулаторное лечение выше по сравнению со стационарным [6].

За последние 20 лет сформировалось новое представление об особенностях существования микроорганизмов в теле человека. Основные открытия в этой области связаны с изучением биопленок. Биопленки являются основным фактором, который способствует увеличению численности гнойно-воспалительных заболеваний [7].

По данным «Центра по контролю и профилактике заболеваний» (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Атланта, США), на сегодняшний день до 80% бактериальных инфекций, поражающих людей в западных странах вызваны полимикробными биопленками, в то время как 10 лет назад данный центр сообщал, что до 65% всех бактериальных инфекций человека протекают с образованием биопленок [8]. Другими авторами показано, что от 60 до 90% инфекций у человека вызываются микроорганизмами в составе биопленок [9,10].

Кроме того, в настоящее время учеными утверждается, что около 90% бактерий существуют в природе не в виде отдельных планктонных форм, а в виде прикрепленных к субстрату биопленок (biofilms) [11].

Биопленка – это постоянно обновляющееся сообщество микроорганизмов, адгезированных на биотической или абиотической поверхности и друг к другу, заключенных в синтезированный ими биополимерный матрикс [12].

Биопленка связывает микробные клетки, неорганические и органические субстраты, повышает адгезию бактерий к эпителию и защищает их от

воздействия антибактериальных и антисептических препаратов, вследствие чего процесс заживления ран замедляется [13]. В биоматериале хронических ран биопленки обнаруживаются в 60%, а в свежих ранах лишь в 6% случаев. Биопленки могут быть разрушены при механическом воздействии, но спустя сутки из оставшихся колоний в ране вновь может сформироваться новая биопленка. Биопленки могут уменьшать восприимчивость микроорганизмов к антибиотикам в 100-1000 раз [14,15].

В исследовании Percival S.L. et al. было доказано, что при моделировании у свиней раневого инфекционного процесса образование зрелых биопленок происходило через 48 ч после контаминации. Созревание биопленки и последующее распространение микроорганизмов с кровотоком приводят к генерализации инфекционного процесса, развитию тяжелых осложнений (эндокардит, плевропневмония, сепсис, менингоэнцефалит и др.), что повышает риск смертности и инвалидизации пациентов [16,17].

Учитывая, что микроорганизмы в ране могут существовать в различных фенотипических формах (био пленочной и планктонной), антимикробные препараты для лечения и/или профилактики ран должны оказывать влияние на обе их формы [18].

Для образования биопленки микроорганизмам достаточно наличие границы между ареалом бактерий и плотной поверхностью органического или неорганического происхождения. Адгезию, формирование структуры и ее защиту создает полисахаридный компонент матрицы. Доказано, что образование биопленки запрограммировано и регулируется через синтез компонентов внеклеточного матрикса микроорганизмами, входящими в состав биопленки [19,20].

В связи с тем, что в составе биопленок микроорганизмы находятся в выделяемом ими полисахаридном матриксе, они становятся максимально невосприимчивы к воздействию бактерицидных средств и иммунной системе макроорганизма. В экспериментах Mulla S. et al. была показана устойчивость бактерий в био пленочной форме при воздействии на них антибиотиков в концентрациях, превышающих стандартные терапевтические дозировки [21].

Бактерии начинают синтезировать полисахаридный матрикс после их адгезии к поверхности, при этом полисахаридный матрикс составляет 80-90% массы биопленки, а бактерии – 10-20%. В процессе деления микроорганизмов образуются микроколонии, объединенные полисахаридным матриксом, который является основным признаком зрелости и выраженности биопленки. Питательной средой для микроорганизмов служат имеющиеся нежизнеспособные ткани в ране, что и содействует образованию биопленки [22].

В исследованиях Fazli M. et al. в было показано, что полисахаридный матрикс препятствует проникновению антител, других крупных молекул, а так же поток воспаления в биопленку. Так же было обнаружено,

что скопление бактерий происходит возле участков некроза тканей и гноя. На примере Enterobacteriaceae, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* было показано, что образованные в ране биопленки окружены клетками иммунной системы, преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами, при этом их пенетрация в биопленку не происходила [23].

С помощью конфокальной сканирующей лазерной микроскопии в исследованиях Carvalhais V. было установлено, что структура биопленки представляет собой не гомогенный монослой микроорганизмов, а сложную трехмерную биологическую структуру высшей организации жизнедеятельности микроорганизмов, напоминающую многоклеточный организм, который способен противостоять ультрафиолетовому излучению, дегидратации, дезинфектантам, антибиотикам и факторам иммунной защиты человека [24].

Некоторые авторы отмечают наличие эффекта синергизма между различными видами микроорганизмов в биопленке, который обуславливает вирулентность биопленки и ключевой патогенетический эффект в развитии хронической раны [25].

В работе Окулич В.К. установлено, что в биоматериале ран у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями синегнойная палочка, по сравнению с золотистым и эпидермальным стафилококками обладает более высоким продуцентом матрикса биопленки. Так же, на экспериментальной модели биопленки было обнаружено, что наиболее эффективным антисептиком, разрушающим биопленку, образованную *E. coli*, *S. oralis*, *S. aureus*, является 25% диметилсульфоксид [26].

Отмечается, что не все виды бактерий в равной степени способны образовывать полимикробную биопленку. Так, например, *P. aeruginosa* часто образует биопленку с метициллинрезистентным *S. aureus* (MRSA), тогда как *E. coli* чаще ассоциируется с группой микроорганизмов, не продуцирующих биопленку [27].

Предполагается, что размещение бактерий-продуцентов в ране происходит не случайно. В исследованиях с применением технологии гибридизации *in situ* PNA-FISH (Peptide Nucleic Acid Fluorescence In Situ Hybridisation) и количественной ПЦР было обнаружено, что биопленка *P. aeruginosa* находится в ране глубже, чем биопленка *S. aureus*. Замечено, что микроорганизмы располагаются близко друг другу, но при этом не перемешиваются. Авторы сделали вывод о том, что возможно та биопленка, которая находится глубже в тканях раны, вызывает торможение процесса заживления и переводит воспаление в хроническую форму [28]. В сообществах микроорганизмы приобретают иные патогенные свойства. В работах Flemming Н. была обнаружена положительная корреляционная связь между возможностью микроорганизмов к образованию биопленки и уровнем их вирулентности [29].

Бактерии в составе биопленки, которые имеют устойчивость к антибиотикам, могут выделять специальные защитные вещества, которые оберегают соседние, чувствительные к антибиотикам микроорганизмы. Кроме того, они могут транслировать другим микроорганизмам (даже другого вида) гены, ответственные за антибиотикорезистентность. Специфические параметры полисахаридного матрикса биопленок, характерные для одного вида микроорганизмов, могут способствовать присоединению к существующей биопленке других видов. Из зрелой биопленки могут возникать и диссеминировать бактерии в виде планктонных форм.

Еще одной причиной лекарственной полирезистентности может быть то, что в биопленке находятся бактерии с неодинаковыми защитными характеристиками, которые дополняют друг друга. К примеру, некоторые бактерии в составе биопленки могут производить β -лактамазу, тем самым способствуя защите других бактерий [30].

Примером же антагонизма представляется способность у ассоциации *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* производить бактериоцины, которые подавляют рост кожной и кишечной микрофлоры. В исследованиях Nair N. et al. продемонстрирован анализ наблюдений *in vitro* и *in vivo*, где *S. aureus* показывает кооперативные взаимоотношения с *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans* и *Haemophilus influenzae*, и конкурентные отношения с *Streptococcus pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Corynebacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* Несмотря на имеющиеся оба типа взаимоотношений, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *C. albicans* могут восстановить свои патогенные свойства при помощи *S. aureus* [31].

Цитокины в макроорганизме выполняют не только иммунорегуляторную функцию, но так же обладают способностью участвовать в киллинге микроорганизмов, образуя, совместно с другими хемокинами, семейство киноцидинов, которые обладают антибактериальными свойствами. Существуют данные об ингибирующем действии синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) - ZP2 на рост и образование биопленки клинических культур энтеробактерий разной видовой принадлежности, которые подтверждали его родо- и видоспецифические эффекты. В то же время, авторы указали на внутри-

видовую (межштаммовую) вариабельность клебсиелл и эшерихий по их реакции на воздействие указанного пептида [32].

В связи с тем, что планктонные культуры микроорганизмов непосредственно контактируют с антибактериальным и/или антисептическим веществом, они обладают меньшей резистентностью к ним, по сравнению с культурами в составе биопленок, где подобному тесному контакту препятствует матрикс биопленки. В клиническом отношении, если возбудитель инфекции способен формировать биопленку, то достоверно увеличиваются сроки очищения раны, появления грануляций и начала краевой эпителизации, следовательно, увеличивается и продолжительность госпитализации пациента [33].

Образование биопленки зачастую приводит к хронизации воспалительного процесса, в свою очередь, хронический воспалительный ответ не приводит к элиминации биопленки. Существует гипотеза, что хронический воспалительный ответ «выгоден» биопленке. Индуцируя непродуктивный воспалительный ответ, биопленка защищает образующие ее бактерии и увеличивает выработку экссудата, который является для нее источником питания [34].

Заключение

Значимость биопленки в патогенезе раневого процесса обуславливает необходимость применения методов ее определения для обоснования тактики лечения. Однако, до настоящего времени нет актуальных, неинвазивных, высокоточных методов определения биопленки, которые могли быть доступными для клинического применения.

Учитывая важность фенотипа биопленки в патогенезе раны и ограничения обычных противомикробных препаратов против этого фенотипа, необходимы новые стратегии для лечения ран покрытых биопленкой.

Современная стратегия лечения ран предусматривает использование методов, направленных на удаление биопленки, а также обеспечивающих активацию иммунных механизмов репарации.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Burnham JP, Kolfel MH. Treatment of severe skin and soft tissue infections: a review. *Curr Opin Infect Dis.* 2018; 31 (2): 113-119. doi: 10.1097/QCO.0000000000000431
2. Golan Y. Current Treatment Options for Acute Skin and Skin-structure Infections. *Clin Infect Dis.* 2019; 68 (3): 206-212. doi: 10.1093/cid/ciz004
3. Гидирим Г.П., Присекару И.В., Богян Г.В., Главан Н.А. Клинические результаты лечения гнойных ран кожи и мягких тканей антисептиком "Изофурал" (раствор). *Медицинский альманах.* 2018; 4 (55): 114-116. doi: 10.21145/2499-9954-2018-4-114-116

References

1. Burnham JP, Kolfel MH. Treatment of severe skin and soft tissue infections: a review. *Curr Opin Infect Dis.* 2018; 31 (2): 113-119. doi: 10.1097/QCO.0000000000000431
2. Golan Y. Current Treatment Options for Acute Skin and Skin-structure Infections. *Clin Infect Dis.* 2019; 68 (3): 206-212. doi: 10.1093/cid/ciz004
3. Gidirim GP, Prisekaru IV, Bagyan GV, Chapter NA. Clinical results of treatment of purulent wounds of skin and soft tissues with antiseptic "Isofural" (solution). *Meditsinskii al'manakh.* 2018; 4 (55): 114-116. doi: 10.21145/2499-9954-2018-4-114-116. (in Russ.)

4. Балин В.Н., Каршиев Х.К., Музыкин М.И., Иорданишвили А.К. Эндогенная интоксикация при различных способах лечения распространенных флегмон (доклиническое исследование). *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. 2017; 1: 77-80. doi: 10.21626/vestnik/2017-1/14
5. Каторкин С.Е., Быстров С.А., Лисин О.Е., Розанова А.А., Безбородов А.И. Оценка эффективности применения современных перевязочных материалов в комплексном лечении гнойных ран. *Амбулаторная хирургия*. 2019; 1-2: 146-152. doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152.
6. Shukla SK, Sharma AK, Gupta V, Yashavarddhan MH. Pharmacological control of inflammation in wound healing. *J. Tissue Viability*. 2019;28:218–222. doi:10.1016/j.jtv.2019.09.00
7. Alhede M, Alhede M. The biofilm challenge. *EWMA Journal*. 2014; 14(1): 1-5.
8. Percival SL, McCarty SM, Lipsky B. Biofilms and wounds: an overview of the evidence. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2015; 4(7): 373-381.
9. Сухина М.А., Калашникова И.А., Кашников В.Н., Веселов А.В., Михалева В.И., Пиядина А.Ю. Влияние антибактериальных веществ на рост биопленки клинических изоляторов. *Коллопроктология*. 2018; 64(2): 78-84.
10. Афиногенова А.Г., Даровская Е.Н. Микробные биопленки ран: состояние вопроса. *Травматология и ортопедия России*. 2011;61(3):119–125.
11. Шлепотина Н.М., Тимакова В.А. Применение шовного материала и развитие инфекций области хирургического вмешательства: взгляд Н.И. Пирогова и современное состояние проблемы. *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. 2016; 3(4):159-161.
12. Бублик Е.В., Коршунова Ю.В., Крупинова Ю.А., Морозова О.А. Патогенетические аспекты местного лечения синдрома диабетической стопы. Новая альгинатная повязка FIBROCLEAN AG: какие преимущества? Раны и раневые инфекции. *Журнал имени проф. Б.М. Костюченко*. 2015; 2(1): 20-25.
13. Чекарева И.А., Митиш В.А., Паклина О.В., Блатун Л.А., Пасхалова Ю.С., Ушаков А.А., Терехова Р.П., Гордиенко Е.Н., Соков С.Л., Муньос Сепеда П.А., Качанжи А.П. Морфологическая оценка эффективности применения гидрохирургической системы VERSAJET® в сочетании с комбинированной антибактериальной терапией при лечении гнойно-некротических осложненных синдрома диабетической стопы с биопленочными формами бактерий. Раны и раневые инфекции. *Журнал имени проф. Б.М. Костюченко*. 2015; 2(3): 8-21.
14. Percival SL. Biofilms in Infection Prevention and Control. A Healthcare Handbook. *Academic Press*. 2014;127-139. doi.org/10.1016/b978-0-12-397043-5.00008-6
15. Cooper RA, Bjarnsholt T, Alhede M. Biofilms in wounds: a review of present knowledge. *Journal of Wound Care*. 2014; 23(11):570-582. doi.org/10.12968/jowc.2014.23.11.57.
16. T.Tolker-Nielsen Development and dynamics of Pseudomonas sp. biofilms. *Journal of bacteriology*. 2000; 182(22):6482-6489.
17. Percival SL, Hill KE, Williams DW. A review of the scientific evidence for biofilms in wounds. *Wound Repair Regen*. 2012; 20: 647-657.
18. Ярец Ю.И. Хроническая раневая инфекция: современные представления и диагностические подходы. *Здравоохранение (Минск)*. 2016; 7: 39-42.
19. Weigel LM. High-level vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolates associated with a polymicrobial biofilm. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007; 51(1): 231-238.
20. Barsoumian AE, Mende K, Sanchez JC, Beckius ML, Wenke JC, Curry CK, Akers KS. Clinical infectious outcomes associated with biofilm-related bacterial infections: a retrospective chart review. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15:223 -228. doi.10.1186/s12879-015-0972-2
21. Mulla S, Kumar A, Rajdev S. Comparison of MIC with MBEC assay for in vitro antimicrobial susceptibility testing in biofilm forming clinical bacterial isolates. *Advances in Microbiology*. 2016; 6(02):73-75.
22. Pastar I, Nusbaum AG, Gil J. Interactions of methicillin resistant Staphylococcus aureus USA300 and Pseudomonas aeruginosa in polymicrobial wound infection. *PLoS One*. 2013; 8(2): e5684
23. Fazli M, Bjarnsholt T, Kirketerp-Moller K. Quantitative analysis of the cellular inflammatory response against biofilm bacteria in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2011; 19(3): 387-391.
24. Carvalhais V. An immunoproteomic approach for characterization of dormancy within Staphylococcus epidermidis biofilms. *Mol. Immunol*. 2015; 65(2):429–435.
25. Wolcott R, Dowd S. The role of biofilms: are we hitting the right target? Current concepts in wound Healing: Update. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011; 127(1): 28–37.
26. Okulich V.K. Микробиологические и иммунологические аспекты инфекций, вызванных условно-патогенными бактериями, образующими биопленку. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2016; 15(5): 5-8.
27. Ciofu O. Pseudomonas aeruginosa chromosomal beta-lactamase in patients with cystic fibrosis and chronic lung infection. Mechanism of antibiotic resistance and target of the humoral immune response APMIS. *Supplementum*. 2003; 116: 1-47.
4. Balin V.N., Karshiev H.K., Muzikin M.I., Iordanishvili A.K. Endogenous intoxication with various methods of treatment of common phlegmon (preclinical study). *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"*. 2017; 1: 77-80. doi: 10.21626/vestnik/2017-1/14. (in Russ.)
5. Katorkin SE, Bystrov SA, Lisin OE, Rozanova AA, Bezborodov AI. Evaluation of the effectiveness of the use of modern dressings in the complex treatment of purulent wounds. *Ambulatornaya khirurgiya*. 2019; 1-2: 146-152. doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-146-152. (in Russ.)
6. Shukla SK, Sharma AK, Gupta V, Yashavarddhan MH. Pharmacological control of inflammation in wound healing. *J. Tissue Viability*. 2019;28:218–222. doi:10.1016/j.jtv.2019.09.00
7. Alhede M, Alhede M. The biofilm challenge. *EWMA Journal*. 2014; 14(1): 1-5.
8. Percival SL, McCarty SM, Lipsky B. Biofilms and wounds: an overview of the evidence. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2015; 4(7): 373-381.
9. Sukhina MA, Kalashnikova IA, Kashnikov VN, Veselov AV, Mikhalevskaia VI, Piyadina AYU. The effect of antibacterial substances on the growth of biofilm of clinical insulators. *Koloproktologiya*. 2018; 64(2): 78-84. (in Russ.)
10. Afinogenova AG, Darovskaya EN. Microbial biofilms of the Russian Academy of Sciences: the state of the question. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2011;61(3):119–125. (in Russ.)
11. Shlepotina NM, Timakova VA. The use of suture material and the development of infections in the field of surgical intervention: the view of N.I. Pirogov and the current state of the problem. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. 2016; 3(4):159-161. (in Russ.)
12. Bublik EV, Korshunova YuV, Krupinova YuA, Morozova OA. Pathogenetic aspects of local treatment of diabetic foot syndrome. The new alginate bandage FIBROCLEAN AG: what are the advantages? Wounds and wound infections. *Zhurnal imeni prof. B.M. Kostyuchenka*. 2015; 2(1): 20-25. (in Russ.)
13. Chekareva IA, Mitish VA, Paklina OV, Blatun LA, Paskhalova YS, Ushakov AA, Terekhova RP, Gordienko EN, Sokov SL, Munoz Cepeda PA, Kachanzhi AP. Morphological evaluation of the effectiveness of the VERSAJET® hydro-surgical system in combination with combined antibacterial therapy in the treatment of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome with biofilm forms of bacteria. Wounds and wound infections. *Zhurnal imeni prof. B.M. Kostyuchenka*. 2015; 2(3): 8-21. (in Russ.)
14. Percival SL. Biofilms in Infection Prevention and Control. A Healthcare Handbook. *Academic Press*. 2014;127-139. doi.org/10.1016/b978-0-12-397043-5.00008-6
15. Cooper RA, Bjarnsholt T, Alhede M. Biofilms in wounds: a review of present knowledge. *Journal of Wound Care*. 2014; 23(11):570-582. doi.org/10.12968/jowc.2014.23.11.57.
16. T.Tolker-Nielsen Development and dynamics of Pseudomonas sp. biofilms. *Journal of bacteriology*. 2000; 182(22):6482-6489.
17. Percival SL, Hill KE, Williams DW. A review of the scientific evidence for biofilms in wounds. *Wound Repair Regen*. 2012; 20: 647-657.
18. Yarets Yul. Chronic wound infection: modern concepts and diagnostic approaches. *Zdravookhranenie (Minsk)*. 2016; 7: 39-42. (in Russ.)
19. Weigel LM. High-level vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolates associated with a polymicrobial biofilm. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007; 51(1): 231-238.
20. Barsoumian AE, Mende K, Sanchez JC, Beckius ML, Wenke JC, Curry CK, Akers KS. Clinical infectious outcomes associated with biofilm-related bacterial infections: a retrospective chart review. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15:223 -228. doi.10.1186/s12879-015-0972-2
21. Mulla S, Kumar A, Rajdev S. Comparison of MIC with MBEC assay for in vitro antimicrobial susceptibility testing in biofilm forming clinical bacterial isolates. *Advances in Microbiology*. 2016; 6(02):73-75.
22. Pastar I, Nusbaum AG, Gil J. Interactions of methicillin resistant Staphylococcus aureus USA300 and Pseudomonas aeruginosa in polymicrobial wound infection. *PLoS One*. 2013; 8(2): e5684
23. Fazli M, Bjarnsholt T, Kirketerp-Moller K. Quantitative analysis of the cellular inflammatory response against biofilm bacteria in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2011; 19(3): 387-391.
24. Carvalhais V. An immunoproteomic approach for characterization of dormancy within Staphylococcus epidermidis biofilms. *Mol. Immunol*. 2015; 65(2):429–435.
25. Wolcott R, Dowd S. The role of biofilms: are we hitting the right target? Current concepts in wound Healing: Update. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011; 127(1): 28–37.
26. Okulich V.K. Microbiological and immunological aspects of infections caused by opportunistic bacteria forming biofilm. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 15(5): 5-8. (in Russ.)
27. Ciofu O. Pseudomonas aeruginosa chromosomal beta-lactamase in patients with cystic fibrosis and chronic lung infection. Mechanism of antibiotic resistance and target of the humoral immune response APMIS. *Supplementum*. 2003; 116: 1-47.

28. Mengi S, Vohra P, Sawhney N, Singh VA. Biofilms: a diagnostic challenge in persistent infections. *Int. J. Res. Med. Health Sci.* 2013; 2(3): 1-9.
29. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology.* 2010;8(9):623-625.
30. Kaplan A, Lee MW, Wolf AJ, Limon JJ, Becker CA, Ding M, Murali R., Lee EY, Liu GY, Wong GCL, Underhill DM. Direct Antimicrobial Activity of IFN- β . *J Immunol.* 2017;198: 4036-4045. doi: 10.4049/jimmunol.1601226
31. Nair N, Biswas R, Gotz F, Biswas L. Impact of Staphylococcus aureus on Pathogenesis in Polymicrobial Infections. *Infection and Immunity.* 2014;82(6):2162-2169. doi.org/10.1128/iai.00059-14
32. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Тяпаева Я.В., Белозерцева Ю.П., Гриценко В.А. Оценка влияния синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора – ZP2 на рост и биопленкообразование клинических изолятов энтеробактерий in vitro. *Бюллетень Оренбургского научного центра Уральского отделения Российской академии наук.* 2018.; 4:17-22. doi. 10.24411/2304-9081-
33. Kostakioti M, Hadjifrangiskou M, Hultgren SJ. Bacterial biofilms: development, dispersal, and therapeutic strategies in the dawn of the postantibiotic era. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013; 3 :a010306. doi.org/10.1101/cshperspect.a010306.
34. Schultz G. S Wound bed preparation: a systemic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration.* 2013; 11(1.) – P. 1-28.

Информация об авторах

1. Суковатых Борис Семенович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Курский государственный медицинский университет, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net
2. Григорьян Арсен Юрьевич – к.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии имени проф. А.Д. Мясникова, Курский государственный медицинский университет, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net
3. Бежин Александр Иванович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии имени проф. А.Д. Мясникова, Курский государственный медицинский университет, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net

Information about the Authors

1. Boris Semyonovich Sukovatykh - M.D., Professor, the head of the department of General Surgery, Kursk State Medical University, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net
2. Arsen Yurievich Grigoryan - Ph.D, Ass. Professor of Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy named after prof. A.D. Myasnikov, Kursk State Medical University, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net
3. Aleksander Ivanovich Bezhin - M.D., Professor, Head of Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy named after prof. A.D. Myasnikov, Kursk State Medical University, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net

Цитировать:

Суковатых Б.С., Григорьян А.Ю., Бежин А.И. Роль биопленки микроорганизмов в развитии раневого процесса. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2022; 15: 1: 92-96. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-1-92-96.

To cite this article:

Sukovatykh B.S., Grigoryan A.Y., Bezhin A.I. Microbial Biofilm in the Development of Wound Process. *Journal of experimental and clinical surgery* 2022; 15: 1: 92-96. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-1-92-96.