**Ольга Рущак**

**(Одеса, Україна)**

**УТВОРЕННЯ БІОПЛІВКИ *CANDIDAALBICANS***

Однією з найбільш поширених форм існування бактерій у більшості природних умов, ймовірно, є біоплівки [17]. Сьогодні під терміном «біоплівка» розуміють особливу форму існування мікроорганізмів та їх спільнот, що утворюється на межі розділу фаз, зазвичай твердої і рідкої, складну за своїм хімічним та видовим складом, тривимірну структуру [2]. Біоплівки мають складну архітектуру – клітини, укладені в екзополімерний матрикс, який містить канали, наповнені рідиною. Структура біоплівки залежить від багатьох факторів: складу мікроорганізмів, їх фізіологічного стану, навколишнього середовища, характеру поверхні, до якої прикріплені клітини [1].

Здатність *Сandida albicans* утворювати біоплівки в організмі людини розглядають як один з основних механізмів вірулентності даного мікроорганізму[6]. Клітини слизової оболонки, поряд з одноразовими медичними пристоями, є найбільш поширеними субстратами, до поверхні яких можуть прикріплятися клітини цього дріжджоподібного гриба[4].

Умовно-патогенні гриби роду *Candida* можуть викликати як поверхневі, так й системні захворювання, і в даний час визнаються як основні агенти нозокоміальних інфекцій [13]. Останні дослідження визнали даний мікроорганізм як той, що посідає четверте місце серед найбільш розповсюджених збудників інфекцій кровообігу, який викликає до 35 % летальних випадків [8]. Їх появу у межах медичних закладів пов’язано з використанням імуносупресивних та цитостатичних препаратів, потужних антибіотиків, які пригнічують нормальну мікробіоту, та імплантацією різних пристроїв. Більшість таких кандидозів обумовлено утворенням біоплівок на таких імплантованих пристроях, як постійні катетери або штучні клапани серця. Майже завжди імплантація судинних або сечових катетерів,центральний венозний катетер а також ендотрахеальної трубки, супроводжується формуванням біоплівки на поверхні цих пристроїв [12]. Тобто *C. albicans* є частим збудником внутрішньолікарняних пневмоній та інфекцій сечовивідних шляхів.

Ті пристрої, що було повністю імплантовано в організм людини (протези клапанів серця, кардіостимулятори, суглоби, як правило, можуть бути забруднені *C. albicans* безпосередньо під час хірургічного розміщення [8].

Поверхневі кандидози, які пов’язані з імплантованими пристроями, характеризуються менш тяжким перебігом, але зустрічаються частіше [9]. За даними авторів найбільш розповсюдженим серед них є інфікування *C. albicans* слизової оболонки ротової порожнини після проведення протезування зубів [16]. В таких випадках біоплівка утворюється на поверхні акрилового зубного протезу та може містити, крім дріжджоподібних грибів, велику кількість бактерій, зокрема стрептококів. Силіконова гума голосових протезів, які використовуються у пацієнтів після операцій на голосових зв’язках, також може бути забруднена полівидовою біоплівкою, до складу якої входять *Candida spp.* [11].

Кандидозний ендокардит може бути результатом утворення біоплівки на ушкодженому судинному ендотелію природних клапанів серця у пацієнтів зі вже існуючою хворобою серця [16]. При цьому первинним ураженням є тромб, що складається з фібрину та тромбоцитів, який розвивається на поверхні серцевого клапана. Такі тромботичні ушкодження надалі можуть колонізуватися грибковими клітинами, що призводить до емболії.

При кандидозному вагініті представники роду *Candida* на поверхні слизової оболонки існують у складі змішаної біоплівки, що обумовлює їх резистентність до звичайних протигрибкових препаратів [9].

У природних умовах полімікробна біоплівка часто містить представників роду *Candida* у асоціації з епідермальним стафілококом [15]. Нещодавно було охарактеризовано взаємодію *С. albicans* та синьо-гнійної палички у складі змішаної біоплівки [4].

*In vivo C. albicans* є поліморфний мікроорганізм, що може існувати або як справжній дріжджоподібний гриб з овальною формою клітин або як неподілені перегородками гіфи, а також подовжені еліпсоїдні клітини–псевдогіфи. Також даний вид утворює хламідоспори, які є товстостінними спороподібними структурами та бластоспори – округлі клітини, що прикріплені до перетяжок псевдоміцелія [18]. Дріжджоподібну форму і справжні гіфи регулярно фіксують під час інфекції, дотепер роль псевдогіфів чітко не встановлено [3]. Вважають, що у клітин *C. albicans* у формі гіф більш високий інвазивний потенціал, ніж у вигляді дріжджів. Але з іншого боку відзначають, чим менше форма клітин, тим легше відбувається поширення гриба, зокрема в організмі людини [14].Перехід між дріжджоподібною формою і гіфами – диморфізм – відіграє важливу роль, як у патогенності в цілому, так і впродовж утворення біоплівки [7].

Повністю зріла біоплівка*C. albicans*, що утворюються *in vitro*, складаються з поверхневозв'язаних мікроколоній дріжджів та гіфів, розташованих у двошаровій структурі. При цьому зазначено, що утворення гіфів даним видом грибів відбувається тільки після контакту з твердою поверхнею, зокрема пластиком або склом [6].

Утворення біоплівки *С. albicans* є послідовним процесом, що включає прилипання і поширення дріжджових клітин по твердій поверхні, формування гіф у верхній частині біоплівки, накопичення позаклітинного матріксу і, нарешті, дисперсію дріжджових клітин від біоплівки [13].

Джерелом утворення біоплівок є окремі планктонні (вільно флотуючі) клітини мікроорганізмів. [3].

Перша стадія – прикріплення (адгезія) *C. albicans* до абіотичних поверхонь відбувається в результаті фізико-хімічних взаємодій (електростатичних, гідрофобних, ван-дер-Ваальсових та ін.) між поверхневими структурами клітин і самого субстрату. [11]. Ця стадія займає кілька секунд і є зворотною.

Друга стадія адгезії (незворотне прикріплення, або фіксація («anchoring», «locking»)), характеризується незворотним зв'язуванням клітин з поверхнею за допомогою специфічних молекул – адгезинів.

Після специфічної адгезії поодиноких клітин починається їх проліферація, формування глікокалікса і утворення тривимірної структури, що розглядається як перший етап дозрівання біоплівки. Клітини, що входять до складу зрілої біоплівки, позначають як «сесильні» форми. Відбувається агрегація клітин, що раніше прикріпилися до твердої поверхні, деякі з них злипаються один з одним, утворюють багатоклітинний шар[3]. При досягненні певної товщини клітинного шару настає друга стадія дозрівання біоплівки[1]. Одночасно зі збільшенням товщини біоплівки формуються її специфічні структури – порожнини, вирости, пори і канали.

Повністю зріла біоплівка *C. albicans* складається з густої мережі дріжджоподібних клітин, гіфів і псевдогіфів, а також позаклітинного полімерного матеріалу[13].

Останньою стадією розвитку біоплівки є стадія дисперсії: у певний момент часу дана структура досягає критичної маси, відбувається перемикання частини клітин з сесильного на планктонний фенотип, і при цьому від зовнішніх шарів біоплівки починають відкріплятися клітини, які здатні колонізувати інші поверхні[5]. Цей процес має велике значення, так як призводить до поширення, розповсюдження мікробного суспільства, захоплення мікроорганізмами нових місць існування. За даними ряду досліджень, планктонні клітини, які втратили зв'язок з біоплівкою, являють собою велику небезпеку у зв'язку з придбанням нових властивостей, включаючи стійкість до антибіотиків[10].

Таким чином, біоплівка, що утворюється *C. albicans,* представляє собою динамічне середовище, усередині якого мікробні клітини залишаються життєздатними і метаболічне активними, хоча це залежить від їх положення всередині біоплівки.

**Література:**

1. *Іваниця В. О., Галкін М. Б.* Сучасні уявлення щодо механізмів формування біоплівок // Мікробіологія і біотехнологія. – 2011. – Т. 14, №2. – С. 8 – 22.
2. *Смирнова Т. А., Диденко Л. В., Азизбекян Р. Р., Романова Ю. М.*Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопленок // Микробиология. – 2010. – Т. 79, № 4. – С. 435 – 446.
3. *Сидоренко С. В.* Роль бактериальных биопленок в патологии человека // Инфекции в хирургии. – 2004. – Т. 2, № 3. – С. 16 – 20.
4. *Costerton W., Veeh R., Shirtliff M., Pasmore M., Post C., Ehrlich G.* The application of biofilm science to the study and control ofchronic bacterial infections // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol.112. – Р. 466– 477.
5. *Donlan R. M., Costerton J. W*. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms // Clin.Microbiol. Rev. – 2002. – Vol. 15. – Р. 167 – 193.
6. *Franзois L. Mayer, Wilson D., Hube B. Candida albicans* pathogenicity mechanisms // Virulence. – 2013. – Vol. 4, № 2. – Р. 119 – 128.
7. *Jacobsen I. D., Wilson D., Wдchtler B., Brunke S., Naglik J. R., Hube B*. *Candida albicans* dimorphism as a therapeutic target // Expert. Rev. Antiіnfect. Ther. – 2012. – Vol. 10. – Р. 85 – 93.
8. *Krueger. K. E., Ghosh A. K., Krom B. P., Cihlar R. L.* Deletion of the EFG gene impairs hyphal development and pathogenicity in *Candida albicans* // Microbiology. – 2004. – Vol. 150. –Р. 229 – 240.
9. *Kullber B. J., Filler S. G.Candida* and Candidiasis. – ASM Press, 2002. – Р. 327 –340.
10. *Mah T.-F. C., O’Toole G. A.* Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents // Trends Microbiol. – 2001. – Vol. 9. – Р. 34 – 39.
11. *Millsap K. W., Bos R., van der Mei H. C., Busscher H. J*. Adhesive interactions between voice prosthetic yeast and bacteria on silicone rubber in the absence and presence of saliva // Antonie Leeuwenhoek*.* – 2001. – Vol. 79. – Р. 337 – 343.
12. *Mukherjee P. K., Long L., Kim H. G., Ghannoum M. A.* Amphotericin B lipid complex is efficacious in the treatment of *Candida albicans* biofilms using a model of catheter-associated *Candida* biofilms // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2009. – Vol. 33. – Р.149 – 153.
13. *Ramage G., VandeWalle K., Wickes B. L, Lopez-Ribot J. L.*Characteristics of biofilm formation by *Candida albicans* // Rev. Iberoam. Micol. – 2001. – V. 18. – Р. 163 – 170.
14. *Sudbery P. E.* Growth of *Candida albicans* hyphae // Nat. Rev. Microbiol. – 2011. – Vol. 9. – Р. 737 – 748.
15. *Tolker-Nielsen T., Molin S*. Spatial organization of microbial biofilm communities // J. Microb. Ecol. – 2000. – Vol. 40. – P. 75 – 84.
16. *Van derMei H.C*. Effect of probiotic bacteria on prevalence of yeasts in oropharyngeal biofilms on silicone rubber voice prostheses *in vitro* // J. Med. Microbiol. – 2000. – Vol. 49. – Р. 713 – 718.
17. *Watnick P., Kolter R*. Biofilm, city of microbes // J. Bacteriol. – 2000. – Vol. 182. – Р. 2675 – 2679.
18. *Zhu W., Filler S. G.* Interactions of *Candida albicans* with epithelial cells // Cell Microbiol. – 2010. – Vol. 12. – Р. 273 – 282.

**Науковийкерівник:**

кандидатбіологічних наук,Русакова Марія Юріївна.