

БАКТЕРІЙНІ БІОПЛІВКИ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Каф. оториноларингології Львів. нац. мед. ун-ту ім. Данила Галицького

Чому в нашій клінічній практиці часто не діють відібрані на підставі антибіограми антибіотики? Це питання неодноразово хвилювало кожного клініциста.

Де причина того, що на антибіограмі поруч з тим чи іншим антибіотиком стоять позначки ++++ або в/ч (високочутливий), а, насправді, цей антибіотик виявляється неефективним?

Численні публікації в зарубіжній медичній періодиці присвячено цій темі.

З'ясовується, що бактерії, присутні в нашому організмі, можуть перебувати в двох різних станах:

1. У **планктонній формі**, тобто вільно плаваючі в рідині організму («free swimming» – в англійській мові джерелах) бактерії скажімо, у вмісті навколоносової пазухи чи порожнини середнього вуха, в ексудаті, що заповнив цю порожнину. Власне ці бактерії потрапляють здебільшого на ватний чи марльовий тампон або ж у шприц, яким відсмоктується вміст порожнини [14, 26]. А в лабораторії ці одноосібні бактерії потрапляють на агар в чашці Петрі, пересіюються і утворюють колонії. І власне щодо цих планктонних бактерій визначається чутливість до антибіотиків!
2. У **формі бактерійних біоплівки (ББП, bacterial biofilms)**.

Слід взяти до відома тезу, що визначальною в перебігу запального процесу, особливо – хронічного, є колективна, комунальна форма життя бактерій.

На межі XVII і XVIII століть Антон Левенгук винайшов мікроскоп, який збільшував досліджуваний об'єкт у 300 разів, і відкрив бактерії в ББП, знятій зі своїх зубів. Проте вперше описав ББП William Costerton, мікробіолог з Британської Колумбії, 1978 році (под. за D. Holley) [30]. Первинно він назвав ці утворення «bacterial cities». Біоплівки здавна спостерігалися у водопровідних і каналізаційних трубах, обмежуючи їхню прохідність, в системах кондиціонування повітря, на стінках басейнів, водойм і акваріумів, на підземних металевих конструкціях, пластиковому смітті. Відомо, що

бактерії передусім формуються і розвиваються на стабільних, відносно твердих поверхнях [6, 8, 13, 17, 22].

ББП виявляються на зубних протезах, контактних лінзах, на слизовій оболонці порожнини рота та дихальних шляхів, в кишківнику, ендотелії кровеносних і лімфатичних судин, на катетерах, стентах-дилататорах, трахеостомічних канюлях і кохлеарних імплантатах [4, 8, 22, 35, 44].

Бактерійна біоплівка – це самочинна, організована, взаємозв'язана спільнота бактерій, збалансована щодо видового складу, в якій існує функціональний розподіл членів спільноти (в англійській літературі – self assembling multicellular community) [13, 16, 45].

Сучасна наука отримує все більше доказів, що власне ББП відіграють провідну роль в перебігу 65-80% бактеріальних запалень [12, 13], зокрема стоматитів, парадонтитів та карієсу зубів [43, 49], хронічних запалень навколоносових пазух з поліпозом носа і без нього [14, 19, 33, 39, 42, 48, 49, 50, 52, 53, 59], також у поєднанні з бронхіальною астмою [14, 33, 37], бактеріологічно «німого» середнього отиту [12, 35, 37, 43, 52], хронічного холестеатомного отиту [23, 35, 43, 44], ендокардиту, пневмоній [54] у ларингектомованих та трахеотомованих [35, 44], у імуноскомпрометованих осіб, при мукоциліарної та природженій дискінезії війок. Зрештою, самі ББП призводять до ураження мукоциліарного апарату, спричиняють «денудацию» – «облісіння» миготливого циліндричного чи кубічного епітелію, а згодом – заміну його плоским епітелієм [9, 14, 49]. ББП відіграють також важливу роль в перебігу ендокардиту, остеомієліту, простатиту, гінекологічних недуг [45].

Клітини мікроорганізмів, які утворюють ББП, формують полімерну **материнську оболонку – matrix (або glyco-calix)**, що містить екзополісахариди (90% об'єму), нуклеїнові кислоти і протеїни, інколи гриби та щільно прилягає до поверхні органічних чи неорганічних структур. Вірогідність формування ББП залежить від структури і щільності основи, місцевих умов (температури, оксигенації і, звичайно,

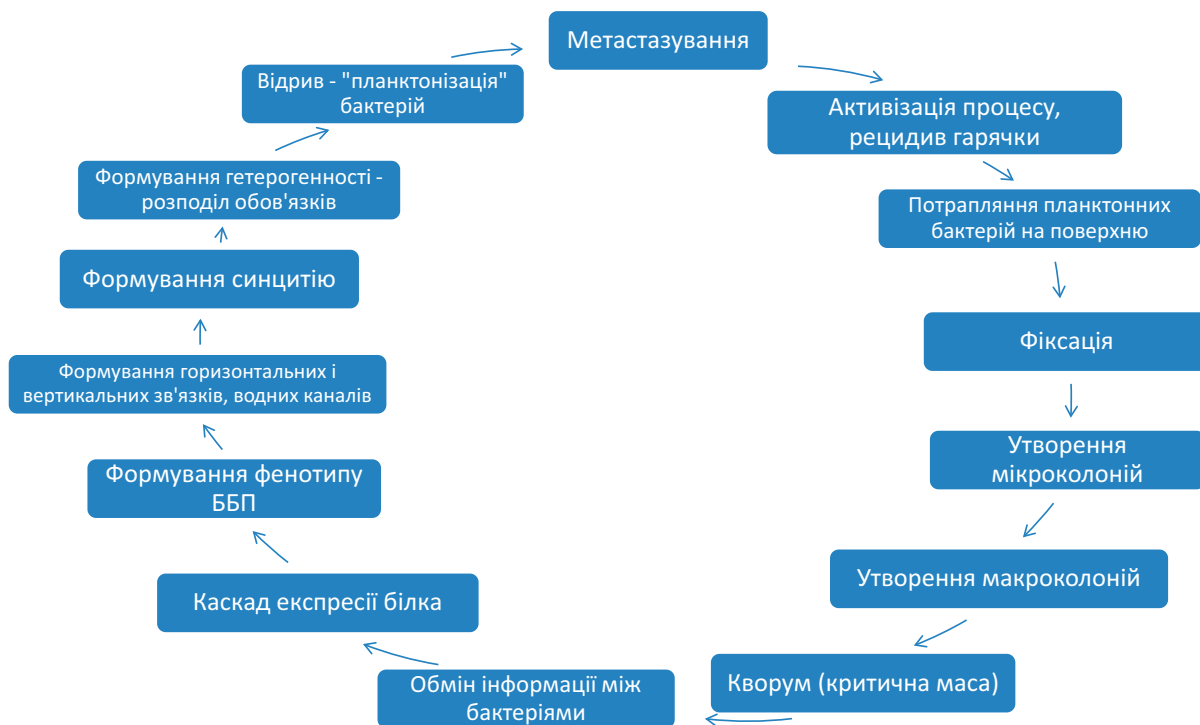


Рис. 1. Цикл формування бактерійних біоплівки (за даними літератури склали О.Ом. Кіцера, О.Ол. Кіцера)

від складу мікрофлори) [32], зокрема наявності грибової флори. Особливо сприятливим моментом для формування ББП є занесення при втручаннях (пункція, ендоскопія) грибової флори з покривних тканин – шкіри, слизової оболонки [48]. Тісно контактуючи поміж собою і «співпрацюючи», бактерії обмінюються генною інформацією (**експресія генів**), причому генна структура бактерій в ББП докорінно відрізняється від генної структури планктонної бактерії того ж таки виду. Донедавна бактерії вважалися асоціальними представниками живої природи. На думку сучасних вчених, бактерії здатні спілкуватися «хімічною мовою», «мовою молекул», у них – загострене, витончене «відчуття кворуму» [26, 30, 56].

Перше відкриття щодо соціального життя бактерій датується шістдесятима роками минулого століття. Доктор Вудланд Гастінгс, пізніше – Бонні Баслер виявили комунікацію поміж колоніями *Vibrio Fischeri*, що живуть на тілі гавайських кальмарів [10, 11, 30].

Відомо, що **бактерії, організовані в ББП, здатні значно краще пристосовуватися до змінних умов середовища, ніж бактерії планктонної форми.**

Процес утворення ББП відбувається таким чином (рис. 1):

На біологічній моделі процес формування ББП в навколоносових пазухах триває 5 днів [42].

Утворені ББП мають високу опірність щодо антибіотиків [14, 17, 35, 36, 37, 43, 54], бактерії, що їх складають, здатні виживати навіть при концентрації антибіотика, яка в тисячі разів перевищує бактеріолітичну концентрацію по відношенню до планктонних бактерій. Серед причин цього явища називаються наступні:

- сповільнення penetрації антибіотиків «мукополісахаридним плащем» біоплівки;
- дезактивація (нейтралізація) позитивно зарядженого антибіотика негативно зарядженим полімером матрикса;
- вичерпання поживних речовин, нагромадження в ББП гальмуючих продуктів метаболізму бактерій і, як наслідок, перехід останніх у стан своєрідного анабіозу і затримки реплікації («затримана мультиплікація» – «suspended animation»);
- звуження водних каналців і, як наслідок, сповільнення або й припинення penetрації антибіотика до глибших шарів ББП;
- антибіотик спричиняє загибель лише поверхнево розташованих бактерій. Відродження ББП відбувається з «резерву» глибоко розташованих шарів бактерій [24, 34].

Далеко не всі ББП, сформовані з бактерій одного виду, мають однакові морфологічні ознаки, бо фенотип ББП великою мірою залежить від середовища, в якому вона формується.

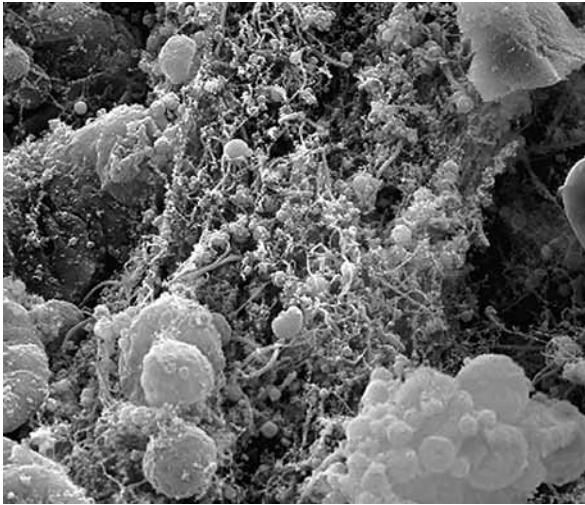


Рис. 2.
Бактерійна біоплівка на стінці навколоносової пазухи (скануюча електронна мікроскопія, зб. $\times 12000$). За Bezerra і співав.

Виявлення ББП

Для виявлення ББП використовуються:

- скануюча електронна мікроскопія (ЕМС) [14, 16, 23, 26, 51, 59];
- ЕМС (збільшення $\times 1000$) з попереднім виготовленням з досліджуваних проб тканини парафіново-воскових блоків і зрізів в 4 μm товщиною з наступною обробкою ціанідом флуоресцеїну [55];
- конфокальна лазерна скануюча мікроскопія з виявленням структурних елементів ББП, наприклад глікокаліксу маркованими флуоресцентними лектинами, здатними зв'язувати вуглеводи матрикса, а також скануюча ЕМС з подвійним флуоресцентним забарвленням пропідіум йодидом (бактерійні клітини) та флуоресцеїном ізотіоцифнідом (конканаваліном А) [32];
- світлова мікроскопія з попередньою фіксацією слизу рідиною Carnoy (етанол, льодяна ацетатна кислота та хлороформ в пропорції 6:6:1) та забарвленням за Giemsa (для унаочнення бактерій і клітин) і використанням флуоресценції *in situ* [16, 55, 58].

ББП в оториноларингології

Формуванню ББП при ЛОР-хворобах сприяють *Str. Pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Staph. aureus*, *Enterococcus faecalis*, симбіоз *Strept. viridans*/*Corynebacteria* [14,27], рідше – *Fusobacterium*, *Burkholderia*, *Bifidobacteriaceae*, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium lituseburense* [55].

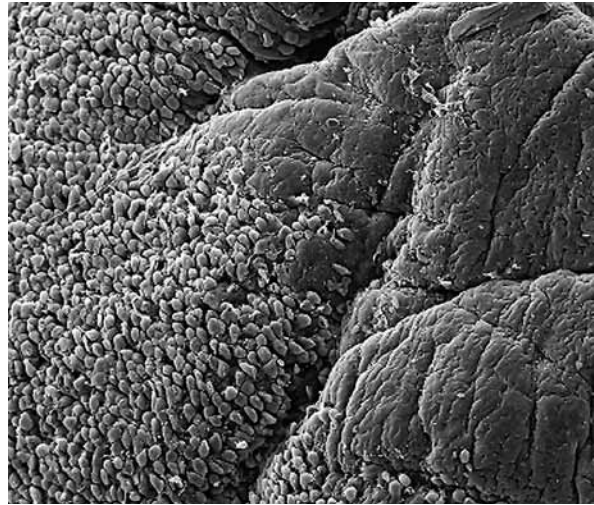


Рис. 3.
Денудація миготливого епітелію. Циліндричний епітелій, позбавлений війок, поруч – метаплазія в роговіючий плоский епітелій (скануюча електронна мікроскопія, зб. $\times 12000$). За Bezerra і співавтор.

Хронічний тонзиліт, аденоїди

Протягом першої декади ХХІ століття накопичено численний матеріал, який свідчить про значну роль ББП у формуванні хронічних запалень лімфаденоїдної тканини глотки. Цього матеріалу багато, бо у СШФ щорічно виконується 400 000 тонзилектомій [16]. У більшості видалених піднебінних мигдаликів виявлено біоплівки, переважно – кокові [32, 44, 55, 58], рідше – з участю *Haemophilus influenzae* та грибів [27]. До формування ББП в криптах мигдаликів залучаються фрагменти злущених епітеліальних клітин [16].

Сприяють утворенню ББП в криптах мигдаликів мікроаерофільні умови [5]. Саме за умов обмеженої аерації тканин посилюється здатність бактерій до адгезії і формування асоціацій. Формувати ББП в криптах здатні передусім *Streptococcus mutans*. В свою чергу, ББП створюють умови для персистенції коринібактерій дифтерії [5]. ББП виявлено і в більшості видалених аденоїдів [27, 44], причому, головним чином, в їх каудальній частині [58]. Хоча автори не виокремлюють хворих з аденоїдитом, все ж наявність ББП у них повинна свідчити про хронічний запальний стан глоткового мигдалика, а не про його просту гіпертрофію (гіперплазію).

Хронічний риносинусит і поліпоз носа (ХРС і ПН)

Кісткові стінки навколоносових пазух, вкриті слизовою оболонкою, особливо за умови їх недостатньої аерації, є сприятливим середовищем для формування ББП. В дослідженнях

Zernotti [59] 75% бактерій, висіяних з навколосових пазух при їх поліпозі, мають підвищену схильність до формування ББП, а за даними Ramadan [49], це стосується усіх 100% висіяних бактерій. Bezerra [14] (рис. 2) також спостерігав утворення ББП в 55,5% прооперованих етмоїдальних бул. Плівки часто мали полісферичну форму, аморфний матрикс, пронизаний водними каналами.

Psaltis та співавтори виявили ББП, сформовані за участю міцелію гриба в навколосових пазухах у 50% осіб, прооперованих за методом FESS (функціональної ендоскопічної хірургії пазух), що значно погіршувало перебіг післяопераційного періоду [48]. Nai та співавтори вважають, що FESS зменшує щільність існуючих в пазухах ББП, але лише за умов створення досить широкого сполучення з носом, тобто відновленої аерації та нормальної функції мукоциліарного транспорту пазух і носа.

Ряд авторів [13,33,44] вважає, що FESS мало ефективна при хронічних запальних процесах власне через наявність в приносних пазухах ББП.

Лікування

На даний час воно, усе ж таки, включає традиційну антибактеріальну, протизапальну терапію і забезпечення дренивання, а передусім – аерації порожнини [42].

Проте необхідно врахувати одну обставину. Бактерійні біоплівки уражають келихоподібні і війчасті клітини миготливого епітелію та зупиняють мукоциліарний транспорт [14, 29]. Ramadan та співавтори Називають цей стан денудацією (оголенням, облісінням) слизової оболонки (рис.3) [49]. З іншого боку, власне сповільнений мукоциліарний транспорт сприяє утворенню ББП, а **первинна природжена дискінезія війок або муковісцидоз** створюють для їх формування ідеальні умови [26, 42].

І тут, власне, підходимо до ще одного питання, поставленого деякими вченими. Чи слід бути надто консервативним в лікуванні хворих із запальними процесами в навколосових пазухах, а методом вибору завжди вважати ощадливі ендоскопічні втручання на структурах середнього носового ходу, спрямовані на відновлення функцій остіомеатального комплексу [29].

Більшість авторів дотримуються одностайної думки стосовно того, що **коли мукоциліарний транспорт не діє, то немає сенсу стимулювати активне виведення вмісту пазухи через природні шляхи. Методом вибору в цих випадках стає пасивне його виведення шляхом дренивання через нижній носовий**

хід –пункція, введення дренажних трубок чи навіть накладання риностоми за Мікуличем – Колдуеллом-Люком.

Іншими словами, вибір між дрениванням (активним) через середній носовий хід та пасивним через нижній залежить від функціонування мукоциліарного апарату [13, 54]. Як польські, так і німецькі отоларингологи вважають, що при муковісцидозі та при первинній дискінезії війок верхньощелепну пазуху треба дренивати через нижній носовий хід.

Лікування антибіотиками при гнійних процесах в порожнинах за поганого їх дренивання є **кардинальною помилкою, яка сприяє створенню кворуму бактерій та їхньому обміну генетичною інформацією, що, в свою чергу, призводить до активної колонізації слизової оболонки антибіотикостійкими бактеріями та утворення ББП** [24, 26, 36, 42].

Мабуть, слід було б повернутися до методик, які ми пропагували у 70-80-х роках в співпраці з Б.О. Пошиваком, а саме: до тривалого промивання верхньощелепних та інших навколосових пазух, що чергується з їх аерацією та нормобаричною окигенацією.

Можемо зробити висновок, що у кожного хворого на параназальний синусит конче необхідно перевірити стан мукоциліарної активності, що, зрештою, не так складно, а тоді визначитися, який шлях дренивання слід обрати.

Акцентується увага на інтенсивному гідродинамічному промиванні пазух під достатнім тиском сурфактантами (zwitterionic surfactant) [20] та речовинами, що виводять йони кальцію [7], розчинами цитратної кислоти чи навіть дитячим шампунем [15].

Американські лікарі застосовують при наявності ББП сечогінні засоби, що має на меті дегідратацію («висушування») біоплівок [20, 50]. Японські автори [54] рекомендують використовувати N-ацетилоцистеїн, здатний руйнувати зв'язки у матриці ББП.

Перспективним напрямком вважається застосування металопротеїназ.

Протеїнази, або ендопептидази, каталізують розщеплення внутрішніх пептидних зв'язків в пептиді чи в білку.

Одним з різновидів ендопептидаз є **металопротеїнази або металоендопептидази**, що містять міцно зв'язаний метал або йон металу, який бере участь в каталізі.

Польські отоларингологи призначають місцеве введення до пазух **доксцикліну (віброміцину)** – антибіотика групи тетрациклінів, антибактеріального та антихламідійного засобу широкого спектру дії, який **інгібує синтез бактеріями протеїнів**.

Окрім того, використовується **імуномодулююча дія** антибіотиків – макролідів **кліндаміцину та рокситроміцину**, яка проявляється при зменшенні терапевтичної одноразової дози вчетверо. Kondoh зі співавторами [34] визначили, що ефективнішими відносно гальмування утворення ББП є 14-членні макроліти: кларитроміцин і навіть еритроміцин, а 16-членний за будовою мідекаміцин не затримував *in vitro* утворення ББП.

Лікування при хронічному тонзиліті повинно конче включати заходи, спрямовані на відновлення прохідності і аерації крипт мигдаликів. Це, в свою чергу, дозволить зменшити колонізацію мигдаликових крипт коринібактеріями дифтерії [16, 17].

Перспективним напрямком в лікуванні пацієнтів з викликаними ББП хворобами вважається спрямована колонізація верхніх дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту біфідо- та лактобактеріями (мультипробіотик «Симбітер ацидофільний») [7].

Профілактика

До профілактичних заходів належить передусім своєчасне і повноцінне лікування хворих із запальними процесами при забезпе-

ченні повноцінного дренивання і аерації навколо носових пазух та порожнин середнього вуха [54].

Якщо не порушений МЦТ, що нескладно визначити навіть в амбулаторних умовах, слід вжити заходів для дренивання пазух природним шляхом, використати муколітики та мукокінетики, а при потребі – деконгестанти. Якщо ж слизово-війкове очищення порушене або відсутнє, не треба вагатися щодо проведення дренивання: пункція пазухи, тимпанотомія, антропункція [25] з наступним гідродинамічним промиванням при застосуванні детергентів та сурфактантів [20].

Перед будь-якими маніпуляціями з проникненням до пазухи (пункція, дренивання, ендоскопічна хірургія) не можна забувати про старанну дезінфекцію слизової оболонки порожнини носа [48].

Слід наголосити на неприпустимості повторного введення трубок-дренажів, стентів – дилататорів, трахеоканюль, катетерів, носо-стравохідних зондів. Розроблено захисні покриття для цих виробів [34, 38 та ін.] четверним (quaternary) силаном амонію (trimethoxyl-propyldimethyloctadecylammonium chloride, спреї «Biocidal ZF»).

1. Архів новин Українського наукового клубу // У бактерій виявили нюх. – <http://presscenter.ukrinform.ua/news-62556>
2. Архів новин Українського наукового клубу // <http://nauka.in.ua/news/archive/>.
3. Кіцера О. Бактерійні біоплівки //XIX наукова сесія Наукового Товариства ім.Шевченка. – 2008. – С.45.
4. Пластиковий вік // Станіславський натураліст. – 2008. / www.naturalist.if.ua/foto – <http://www.eurecalert.org>.
5. Рижкова Т.Ф. Мікробіологічна характеристика мікрофлори мигдаликів, *Corynebacterium diphtheriae* та особливості міжбактеріальних відносин за аеробних та мікроаерофільних умов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.07. – 2009. – <http://www.lib.ua-ru.net/diss/cont/355608>.
6. Уланов М.М. Розробка технології денітрифікації підземної води у реакторі з фіксованою біоплівкою: Автореф. дис. ... канд. тех. наук. – 2003. – <http://disser.com.ua/contents/599>.
7. Шунько Є.Є., Краснова Ю.Ю., Костюк О.О., Лакша О.Т. Схема застосування мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» в ранньому неонатальному періоді. <http://symbiter.ua/index.php>.
8. Юмина Ю.М., Коптева Ж.П., Козлова І.П. Динаміка мікробних популяцій у біоплівці на захисному покритті // Мікробіол. журн. – 2009. – V. 71. – P. 3.
9. Al Rawi M.M., Edelstein D.R., Erlandson R.A. Change in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study // *Laryngoscope*. – 1998. – V. 108 (12). – P. 1816-1823.
10. Bassler B. Cell-to-cell communication in bacteria: a chemical discourse // *Harvey Lect*. – 2004-2005. – V. 100. – P. 123-142.
11. Bassler B. The secret social lives of bacteria // <http://www.tube.com/watch>.
12. Bendouah Z., Barbeau J., Hamad W.A., Desrosiers M. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis // *Otolaryngol., Head Neck Surgery*. – 2006. – V. 134 (6). – P. 991-996.
13. Beule A.G., Hosemann W. Bakterielle Biofilme // *Laryngorhinootologie*. – 2007. – V. 86(12). – P. 886-895.
14. Bezzerra T.F.P., Grecco de Melo Pádua F. Ogasawa A.I., Santiago Gebrim M.M., Nascimento Saldiva P.H., Voegels P.H. Biofilm in chronic sinusitis with nasal polyps: pilot study // *Brazilian Journ. Otolaryngol. (Impr.)* 75 (6) – <http://www.scielo.php?pid=31808-86942009000600003>.
15. Chiu A.G., Palmer J.N., Woodworth B.A. et al. Baby shampoo nasal irrigations for the symptomatic post-

- functional endoscopic sinus surgery patient // *Am. Journ Rhinol.* – 2008. – V.22 (1). – P.34-37.
16. Chole R.A., Faddis B.T. Anatomical evidence of microbial biofilms in tonsillar tissues: a possible mechanism to explain chronicity // *Arch. Otolaryngol., Head and Neck Surgery.* – 2003. – V.129(6). – P.634-636.
 17. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections // *Science.* – 1999. – V.284(5418). – P.1318-1322.
 18. Costerton W., Veeh R., Shirliff I.M., Pasmore M., Post C., Ehrlich G. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections // *Journ. Clin. Invest.* – 2003. – V.112(10). – P.1466-1477.
 19. Cryer J., Schipor I., Perloff J.R., Palmer J.N. Evidence of bacterial biofilms in human chronic sinusitis // *ORL Journ. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* – 2004. – V.66(3). – P.155-158.
 20. Desrosiers D. Removing biofilms // www.enttoday.org/details/article/527159/.
 21. Desrosiers D., Myntti M., James G. Methods for removing bacterial biofilms: in vitro study using clinical chronic rhinosinusitis specimens // *Am. Journ. Rhinol.* – 2007. – V.21. – P.527-532.
 22. Dofijid A., Luis J. Життя струмка: Найцікавіші наукові ілюстрації: перша рейтингова система <http://www.rate1.com/ua/ua/nauka/1766/>.
 23. Donlan R.M. Biofilms: microbial life on surfaces // *Emerg. Infect. Dis.* – 2002. – V.8 (9). – P.881-890.
 24. Drenkard E., Ausubel F.M. Pseudomonas biofilm formation and antibiotic resistance are linked to phenotypic variation // *Nature.* – 2002. – V.416 (6882). – P.740-743.
 25. Fergie N., Bayston R., Pearson J.P., Birchall J.P. Is otitis media with effusion a biofilm infection // *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* – 2004. – V.29(1). – P.38-46.
 26. Ferguson B.J., Stolz D.B. Demonstration of biofilm in human bacterial chronic rhinosinusitis // *Am. J. Rhinol.* – 2005. – V.19(5). – P.452-457.
 27. Galli J., Calò L., Ardito F., Imperiali M., Bassotti E., Fadda G., Paludetti G. Biofilm formation by Haemophilus influenzae isolated from adenotonsillar tissue samples and its role in recurrent adenotonsillitis // *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* – 2007. – V.27(3). – P.134-138.
 28. Ha K.R., Psaltis A.J., Tan L., Wormald P.J. A sheep model for the study of biofilms in rhinosinusitis // *Am. J. Rhinol.* – 2007. – V.21 (3). – P.339-345.
 29. Hai P.V., Lidstone C., Wallwork B. The effect of endoscopic sinus surgery on bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis // *Otolaryngol. Head and Neck Surgery.* – 2007. – V.133(2). – P.115-121.
 30. Hastings J.W. Bioluminescence // *Ann. Rev. Biochem.* – 2010. – V.142. – P.27-32.
 31. Holley D., Potera C. Biofilms Invade Microbiology // *Science.* – 1996. – V.273. – P.1795-1797.
 32. Kania R.E., Lamers G.E., Vonk M.J. et al. Demonstration of bacterial cells and glycoocalyx in biofilms on human tonsils // *Arch. Otolaryngol., Head and Neck Surgery.* – 2007. – V.133(2). – P.115-121.
 33. Kilty S.J., Desrosiers M.Y. The role of bacterial biofilms and the pathophysiology of chronic rhinosinusitis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2008. – V.8(3). – P.227-233.
 34. Kondoh K., Hashiba M. Inhibitory effect of macrolide antibiotics on biofilm formation by Pseudomonas aeruginosa // *Nippon Jibinkoka Gakkai Kaiho.* – 1998. – V.101(1). – P.25-36.
 35. Macassey E., Dawes P. Biofilms and their role in otorhinolaryngological disease // *J. Laryngol., Otol.* – 2008. – V.122(12). – P.1273-1278.
 36. Mah T.F., O'Toole G.A. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents // *Trends Microbiol.* – 2001. – V.9(1). – P.34-39.
 37. Nierengarten M.B. Mounting evidence supports role of bacterial biofilms in chronic infections of middle ear and sinuses // <http://www.enttoday.org/details/article/527305/>.
 38. Oosterhof J.J.H., Buijssen Kevin J.D.A., Busscher H.J., Van der Laan D.F.A.M. Effects of quaternary ammonium silane coatings on mixed fungal and bacterial biofilms on tracheoesophageal shunt prostheses // *Applied and environmental Microbiology.* – 2006. – V.72 (5). – P.3673-3677.
 39. Patou J., Gevaert P., Van Zele T., Holtappels G., Van Cauwenberge P., Bachert C. Staphylococcus aureus enterotoxin B, protein A and lipoteichoic acid stimulations in nasal polyps // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – V.121(1). – P.110-115.
 40. Perkins J., Faddis B.T. Anatomical evidence of microbial biofilms in tonsillar tissues: a possible mechanism of explain chronicity // *Arch. Otolaryngol., Head and Neck Surgery.* – 2003. – V.129. – P.634-636.
 41. Perloff J.R., Palmer J.N. Evidence of bacterial biofilms of frontal recess stents in patients with chronic rhinosinusitis // *Am. J. Rhinol.* – 2004. – V.18(6). – P.377-380.
 42. Perloff J.R., Palmer J.N. Evidence of bacterial biofilms in a rabbit model of sinusitis // *Am. Journ. Rhinol.* – 2005. – V.19(1). – P.1-6.
 43. Pintucci J.P., Corno S., Garotta V. Biofilms and infections of the upper respiratory tract // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2010. – V.14(8). – P.683-690.
 44. Post J.C., Hiller N.L., Nistico L., Stoodley P., Ehrlich G.D. The role of biofilms in otolaryngologic infections: update 2007 // *Curr. Opin. Otolaryngol., Head Neck Surgery.* – 2007. – V.15(5). – P.347-351.
 45. Post J.C., Stoodley P., Hall-Stoodley L., Ehrlich G.D. The role of biofilms in otolaryngologic infections // *Curr. Opin. Otolaryngol., Head Neck Surgery.* – 2004. – V.12(3). – P.185-190.

46. Potera C. Biofilms invade microbiology // *Science*. – 1996. – V.273. – P.1795-1797.
47. Potera C. Forging a link between biofilms and disease // *Science*. – 1999. – V.283(5409). – P.1837-1839.
48. Psaltis A.J., Weitzel E.R., Ha K.R., Wormald P.J. The effect of bacterial biofilms on post-sinus surgical outcomes // *Am. J. Rhinol.* – 2008. – V.22(1). – P.1-6.
49. Ramadan H.H., Sanclement J.A., Thomas J.G. Chronic rhinosinusitis and biofilms // *Otolaryngol., Head Neck Surgery*. – 2005. – V.132(3). – P.414-417.
50. Sanclement J.A., Webster P., Thomas J., Ramadan H.Y. Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis // *Laryngoscope*. – 2005. – V.115(4). – P.578-582.
51. Sanderson A.R., Leid J.G., Hansaker D. Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis // *Laryngoscope*. – 2006. – V.116(7). – P.1121-1126.
52. Steiger J. Biofilms in chronic rhinosinusitis and otitis media // www.enttoday.org/details/article/527159/.
53. Suh J.D., Cohen N.A., Palmer J.N. Biofilms in chronic rhinosinusitis // *Current opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. – V.18(1). – P.27-31.
54. Suzuki K. Bacteria isolated from chronic upper and lower respiratory tract infections and the associated therapeutic strategies in paranasal sinusitis // *Kansenshogaru Zasshi*. – 2006. – V.80(1). – P.13-18.
55. Swidsinski A., Göktas Ö., Bessler C., Loening-Baucke V., Hale L.P., Andree H., Weizenegger M., Hözl M., Scherer H., Lochs H. Spatial organisation of microbiota in quiescent adenoiditis and tonsillitis // *J. Clin. Pathol.* – 2007. – V.60. – P.253-260.
56. Tatum E. / Под. за матеріалами «Бактерії здатні до комунікації». – www.npblog.com.ua/.
57. Ward D. Bacterial biofilms may be source of recurrent tonsillitis // *Newsroom/Washington University in St. Louis* // <http://news.wustl.edu/news/Pages/317.aspx>.
58. Winther B., Gross B.C., Hendley J.O., Early S.V. // Location of bacterial biofilm in the mucus overlying the adenoid by light microscopy // *Arch. Otolaryngol., Head Neck Surgery*. – 2009. – V.135(12). – P.1239-1245.
59. Zernotti M.E., Angel Villegas N., Roques Revol M., Baena-Cagnani C.E., Arce Miranda J.E., Paredes M.E., Albesa I., Paraje M.G. Evidence of bacterial biofilms in nasal polyposis // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2010. – V.14(8). – P.575-682.
60. Zuliani G., Carron M., Gurrola J., Coleman C., Yaupert M., Berk R. et al. Identification of adenoid biofilms in chronic rhinosinusitis // *Intern. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2006. – V.70(9). – P.1613-1617.

Надійшла до редакції 27.12.10.

© ОЛ.ОМ. Кіцера, ОЛ.ОЛ. Кіцера, 2011