

ОБРАЗОВАНИЕ БИОПЛЕНОК ШТАММАМИ ГОСПИТАЛЬНОЙ ФЛОРЫ, ВЫДЕЛЕННЫМИ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ ПАЦИЕНТОВ, НА ПОВЕРХНОСТИ МАТЕРИАЛОВ И ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Немец Е.А.¹, Юнес Р.А.², Худошин А.К.³, Габриэлян Н.И.²,
Севастьянов В.И.¹

¹ Отдел биомедицинских технологий и тканевой инженерии (зав. – профессор В.И. Севастьянов) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Отдел эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений (зав. – д. м. н. Н.И. Габриэлян) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

³ Факультет биологической и медицинской физики (декан – к. м. н. А.В. Мелерзанов) Московского физико-технического института (государственный университет) (ректор – академик РАМН Н.Н. Кудрявцев), Москва, Российская Федерация

Цель. Изучить процесс образования биопленок штаммами условно-патогенной флоры, выделенными из биологических субстратов пациентов, прооперированных в условиях искусственного кровообращения, на поверхности медицинских материалов и изделий. **Материалы и методы.** Образование биопленок штаммами *Staphylococcus aureus*, *Serratia liquefaciens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, выделенными из биологических субстратов пациентов, прооперированных в условиях искусственного кровообращения, на поверхности (политетрафторэтилен, медицинский полиэтилен, полиоксибутират-ко-валерат, силикон, поливинилхлорид) изучено модифицированным методом для работы с поверхностью медицинских материалов и изделий. **Результаты.** Изучено влияние природы материала, а также гидрофилизации поверхности на процесс образования биопленок штаммами условно-патогенной флоры, выделенными из биологических субстратов пациентов, прооперированных в условиях искусственного кровообращения. Показано, что одни штаммы демонстрируют тенденцию к повышенному образованию биопленки на более гидрофобных поверхностях, например, *Acinetobacter spp.* В то же время активность *Staphylococcus aureus* на силиконовой (гидрофобной) поверхности минимальна. Другие штаммы практически одинаково образуют биопленки как на гидрофильной поверхности, так и на гидрофобной, например штамм *Serratia liquefaciens*. Также было показано, что гидрофилизация поверхности ПЭГ до 50% для всех изученных штаммов приводит к многократному снижению количества образованных биопленок. **Заключение.** Склонность к образованию биопленок конкретного штамма госпитальной флоры носит индивидуальный характер и зависит от природы медицинского материала и физико-химических характеристик его поверхности. Гидрофилизация поверхности медицинского материала сопровождается снижением риска биопленкообразования.

Ключевые слова: штаммы госпитальной флоры, образование биопленки, полиэтилен, политетрафторэтилен, поливинилхлорид, силикон, полиоксибутират-ко-валерат, гидрофилизация.

BIOFILM FORMATION ON THE SURFACE OF MATERIALS AND MEDICAL PRODUCTS BY NOSOCOMIAL STRAINS ISOLATED FROM THE BIOLOGICAL SUBSTRATES OF PATIENTS

Nemets E.A.¹, Yunes R.A.², Khudoshin A.K.³, Gabrielyan N.I.², Sevastyanov V.I.¹

¹ Department of biomedical technology and delivery systems (Head – prof. V.I. Sevastianov) Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gauthier), Moscow, Russian Federation

² Department of suppurative and septic complications (Head – doct. med. sci. N.I. Gabrielyan) Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gauthier), Moscow, Russian Federation

³ Department of biological and medical physics (Head – kand. med. sci. A.V. Melerzanov) Moscow Institute of Physics and Technology (State University) (Head – academician of RAMSci N.N. Kudryavtsev), Moscow, Russian Federation

Aim. To study the ability of hospital-associated strains isolated from the biological substrates of patients operated on under extracorporeal circulation, to form biofilms on the surface of medical materials and products.

Materials and methods. The formation of biofilms of strains of *Staphylococcus aureus*, *Serratia liquefaciens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* isolated from the biological substrates of patients operated on under extracorporeal circulation, on different surfaces (politetrafluorotilen, medical polyethylene, Polyoxybutirate-to-valerate, silicone, polyvinyl chloride), was studied by a modified method for the surface of the medical materials and products. **Results.** The influence of the material nature, as well as hydrophilization of the surface, on the ability of hospital-associated strains, isolated from the biological substrates of patients operated on under extracorporeal circulation, to form biofilms is studied. It is shown that that certain strains exhibit an increased tendency to biofilm formation on more hydrophobic surfaces, e. g., *Acinetobacter spp.* At the same time the activity of *Staphylococcus aureus* on silicon surface (hydrophobic surface) is minimal. Other strains almost equally form biofilms on hydrophilic and hydrophobic surfaces e.g. *Serratia liquefaciens*. It was also shown that the surface hydrophilization of PEG to 50% for all the studied strains leads to dramatic reduction of biofilm formation. **Conclusion.** The tendency to form biofilms of a particular hospital-associated strain is individual and depends on the nature of the medical material and physical-chemical characteristics of its surface. Hydrophilization of the surface of the medical material is accompanied by a lowered risk of biofilm formation.

Key words: hospital-associated strains, biofilm formation, polyethylene, polytetrafluoroethylene, polyvinylchloride, silicone, polyoxybutirate-to-valerate, hydrophilization.

Немец Евгений Абрамович – д. б. н., в. н. с. отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии (зав. – профессор В.И. Севастьянов) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье). *Юнес Роман Абдаллаевич* – лаборант-исследователь отдела эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений (зав. – д. м. н. Н.И. Габриэлян) того же центра. *Габриэлян Нина Индзаровна* – д. м. н., заведующая отделом эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений того же центра. *Севастьянов Виктор Иванович* – руководитель отдела биомедицинских технологий и систем доставки того же центра. *Худошин Алексей Константинович* – студент факультета биологической и медицинской физики (декан – к. м. н. А.В. Мелерзанов) Московского физико-технического института (государственный университет) (ректор – академик РАМН Н.Н. Кудрявцев).

Для корреспонденции: Юнес Роман Абдаллаевич. Адрес: г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, к. 2, к. 308.

Телефон: +7-926-255-34-26. E-mail: romanyunes@gmail.com.

Nemets Evgeny Abramovich – doct. biol. sci, senior research fellow, laboratory of biomaterials and delivery systems (Head – professor V.I. Sevastianov), FGBU «Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs», Ministry of Health, Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gauthier). *Yunes Roman Abdallaevich* – research fellow, Department of suppurative and septic complications (Head – doct. med. sci. N.I. Gabrielyan) of the same center. *Gabrielyan Nina Indzarovna* – doct. med. sci., head of Department of suppurative and septic complications at the same center. *Sevastyanov Victor Ivanovich* – professor, Head of the department of biomedical technology and delivery systems at the same centre. *Khudoshin Alexey Konstantinovich* – a student of the Moscow physical-technical Institute (State University) (Head – academician of RAMSci N.N. Kudryavtsev), department of biological and medical physics (Head – kand. med. sci. A.V. Melerzanov).

For correspondence: Yunes Roman Abdallaevich. Address: Moscow, Mikluho-Maklaya street, bd. 21/2, room 308.

Phone: +7-926-255-34-26. E-mail: romanyunes@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что одним из важных свойств условно-патогенной флоры является способность к пленкообразованию [1, 2]. Активность пленкообразования (АПО) госпитальной флоры играет существенную роль как в патогенезе послеоперационных инфекционных осложнений, так и любых инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [3]. Важную роль биопленки играют в развитии различных послеоперационных инфекций (грибковых, вирусных, инфекций кровотока), например, катетер-ассоциированных [4]. Микроорганизмы, ассоциированные в биопленки, становятся в 100–1000 раз устойчивее к ингибирующему действию антибиотиков [3], что существенно осложняет борьбу с ними. Биопленка способна служить защитной оболочкой для многих возбудителей как грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus viridans*), так и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*) [5]. Биопленкообразование лежит в основе развития бактериемии у детей при гемодиализе [6], возникновения инфекционных осложнений при протезировании [7] и т. д. Образуются биопленки и на катетерах, например, центральных венозных или мочевых, а также механических клапанах сердца [8–10].

Для качественной и количественной регистрации процесса образования биопленок *in vitro* и *in vivo* применяют широкий набор методов – конфокальную, лазерную или электронную сканирующую микроскопию [11], спектрофотометрические и колориметрические методы [12, 13], метод подсчета количества колониеобразующих единиц [14, 15] и ряд других.

Цель настоящего исследования – изучить влияние природы материала на активность пленкообразования штаммов условно-патогенной флоры, выделенных из биологических субстратов пациентов, прооперированных в условиях искусственного кровообращения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы следующие материалы и медицинские изделия:

- 1) полиэтилен медицинский (ПЭ) в виде пленок толщиной 100 микрон, ГОСТ 10354-82, Россия;
- 2) тефлон (ПТФЭ) в виде пленок с гладкой поверхностью толщиной 1 мм (ООО «ТПК «Белтимпэкс», Россия, Москва);
- 3) полиоксибутират-ко-валерат {П(ОБ-ОБ)} («Sigma-Aldrich», США), а также образцы П(ОБ-ОБ), пластифицированные полиэтиленгликолем в соотношении от 20 до 100% по весу полимера;

- 4) мочевого катетер (МК) Фолея двухходовой («АПЕКСМЕД ИНТЕРНЭШНЛ Б.В.», Нидерланды); изготовлен из латекса-каучука, покрытого силиконом;
- 5) кровопроводящая магистраль для гемодиализа (КМГ) BasicLine (Fresenius medical care, Германия); изготовлена из прозрачного медицинского ПВХ;
- 6) трубка мочеприемника (ТМ) (Flexicare, Великобритания); изготовлена из прозрачного медицинского ПВХ, не содержит латекса.

В качестве объектов, образующих биопленки, были выбраны штаммы, часто высеваемые с поверхности катетеров или дренажей, у пациентов, перенесших операции по пересадке солидных органов: *Staphylococcus aureus*, *Serratia liquefaciens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*

Для регистрации активности биопленкообразования нами был применен метод [13], модифицированный для работы с поверхностью медицинских материалов и изделий. В отличие от оригинальной методики, где выращивание биопленок происходит на 96-луночных планшетах, в нашем случае биопленки выращивали в условиях непосредственного контакта бактериальной суспензии с образцами исследуемых материалов. В стеклянные пробирки, содержащие 2 мл мясопептонного бульона (МПБ) и твердый носитель, вносили 100 мкл посевного материала ($1,5 \times 10^8$ клеток/мл). Соотношение поверхность/объем исследуемого материала составляло 5 см²/мл. В контрольном («холостом») опыте посевной материал в пробирку не вносили. Образцы культивировали в течение 48 ч при 37 °С, после чего промывали 0,9% раствором NaCl, сушили при температуре 60 °С в течение 60 минут и окрашивали 0,1% водным раствором кристаллического фиолетового (КФ) в течение 5 мин. Несвязанный краситель удаляли тщательной промывкой дистиллированной водой, а связанный экстрагировали в 2 мл 96% этанола.

Оптическую плотность (D) полученного раствора регистрировали на фотоколориметре КФК-2 (Россия) при 590 нм. Чем выше оптическая плотность экстракта, тем выше активность пленкообразования исследуемого штамма.

Контактный угол по воде (Θ°) измеряли при помощи прибора фирмы KSV, модель САМ 101. Чем выше Θ° , тем гидрофобнее поверхность материала.

Данные представлены в виде среднего \pm SD (стандартное отклонение). Статистический анализ был выполнен с применением средств Microsoft Excel. Двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями был применен для статистической обработки полученных результатов. Чем выше уровень значимости (в процентах), тем выше вероятность,

что различия между сравниваемыми объектами не случайны.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлены результаты оценки способности штаммов бактерий образовывать биопленки на поверхности материалов медицинского назначения различной природы.

Гидрофильность поверхности (значения краевого угла смачивания Θ°) исследованных материалов изменяется в ряду: ПТФЭ ($\Theta^\circ = 108$) < ПЭ ($\Theta^\circ = 95$) < П(ОБ-ОВ) ($\Theta^\circ = 80$).

Активность пленкообразования штаммов *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* не зависит от природы поверхности и гидрофильности исследуемого материала.

Одни штаммы, например, *Acinetobacter spp.*, демонстрируют тенденцию к повышенному образованию биопленки на более гидрофобных поверхностях. Другие штаммы, такие как *Staphylococcus aureus*, *Serratia liquefaciens* и *Pseudomonas aeruginosa*, предпочитают более гидрофильный материал [П(ОБ-ОВ)]. В то же время у штамма *Klebsiella pneumoniae* минимальная активность пленкообразования наблюдается в случае ПЭ, демонстрирующего среднюю среди исследованных материалов гидрофильность поверхности.

На рис. 2 представлены результаты регистрации биопленкообразования разных штаммов на поверхности коммерческих медицинских изделий.

Штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* и *Klebsiella pneumoniae* имеют большую склонность формировать биопленки на поверхности силикона (МК). В то же время активность пленкообразования *Staphylococcus aureus* на силиконовой поверхности минимальна, а штамм *Serratia liquefaciens* практически одинаково образует биопленки как на поверхности ПВХ, так и на силиконе. Несмотря на то, что кровопроводящая магистраль для гемодиализа (КМГ) и трубка мочеприемника (ТМ) изготовлены из поливинилхлорида (ПВХ), активность биопленкообразования на их поверхности в случае *Staphylococcus aureus*, *Serratia liquefaciens* и *Klebsiella pneumoniae* достоверно различается.

Скорее всего, это является следствием различий физико-химических и топографических характеристик их поверхности, обусловленных разницей в технологии изготовления этих изделий.

На рис. 3 представлено влияние гидрофилизации поверхности на биопленкообразование. Введение высокогидрофильного агента (ПЭГ) в состав П(ОБ-ОВ) сопровождается падением краевого угла смачивания с 80 до 69 градусов.

Введение 20% ПЭГ приводит к снижению активности пленкообразования лишь в случае *Klebsiella*

pneumoniae, а для *Staphylococcus aureus* и *Acinetobacter spp.* биопленка становится даже массивнее. Однако дальнейшее повышение концентрации ПЭГ до 50% для всех изученных штаммов приводит к многократному снижению количества образованных биопленок. Дальнейшая гидрофилизация поверхности при увеличении концентрации ПЭГ до 100% не сопровождается снижением активности пленкообразования для большинства штаммов бактерий,

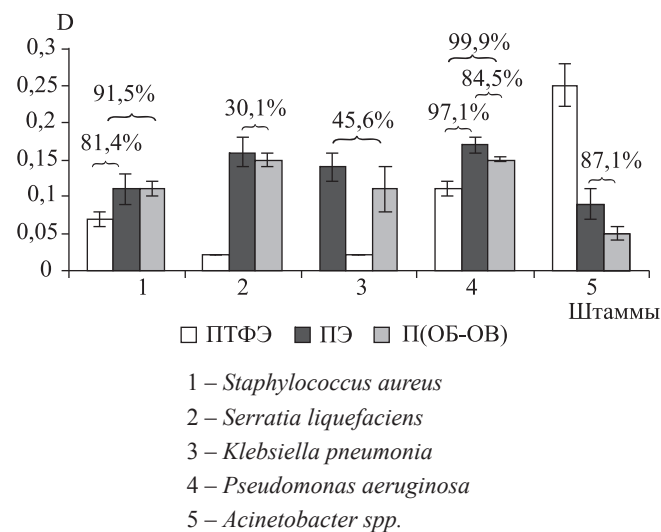


Рис. 1. Оценка способности различных штаммов бактерий образовывать биопленки на поверхности ПТФЭ, ПЭ и П(ОБ-ОВ)

Примечание. Здесь и далее на рисунках: чем выше значения оптической плотности раствора экстрагированного красителя (D), тем выше активность пленкообразования штамма на поверхности материала или изделия. Чем выше уровень значимости (%) двухвыборочного t-теста с различными дисперсиями, тем выше вероятность, что различия между сравниваемыми объектами не случайны.

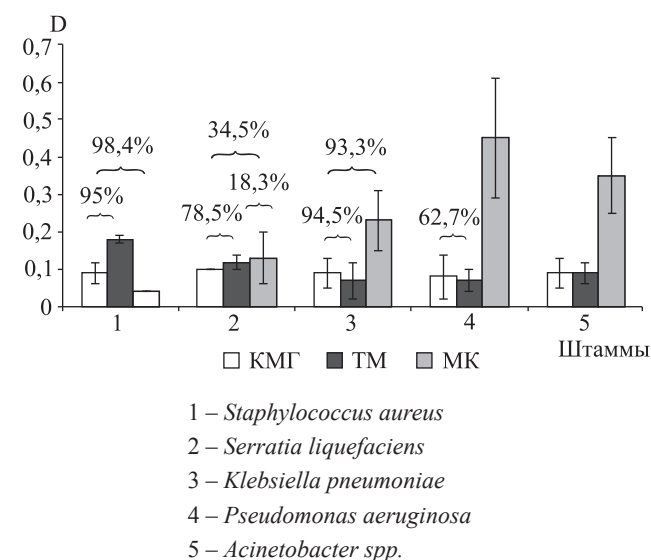


Рис. 2. Оценка способности различных штаммов бактерий образовывать биопленки на поверхности материалов и медицинских изделий

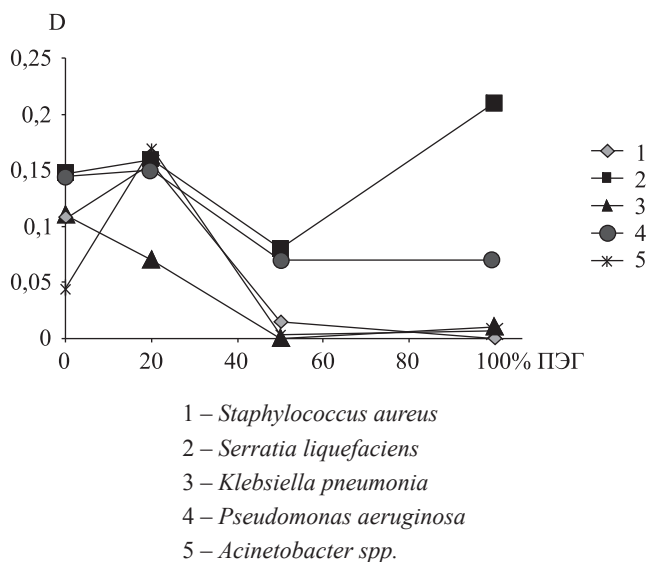


Рис. 3. Оценка влияния разного количества добавленного пластификатора (ПЭГ) в состав полимера ПОБ на способность различных штаммов бактерий формировать биопленки на их поверхности

а в случае *Serratia liquefaciens* наблюдается даже ее двукратное повышение.

Как следует из представленных данных, природа и физико-химия поверхности как медицинских материалов, так и коммерческих изделий медицинского назначения, во многом определяет склонность того или иного штамма госпитальной флоры к образованию биопленок.

Известно, что первичная адгезия бактерий к имплантируемому медицинскому изделию, во многом определяющая их склонность к образованию биопленок, происходит благодаря неспецифическому взаимодействию с поверхностью [16], которая, в свою очередь, регулируется процессами адсорбции белков. Таким образом, в клинической среде адгезия бактерий и последующее формирование биопленок строго детерминировано способностью материалов адсорбировать вещества из своего окружения. Адсорбция белков, в свою очередь, определяется физико-химическими свойствами поверхности материала или изделия [17]. Как правило, гидрофилизация поверхности сопровождается снижением общего количества адсорбированных белков, что объясняет снижение склонности к образованию бактериальных пленок в результате введения в состав материала гидрофильного наполнителя [18]. Обнаруженные индивидуальные различия в характере биопленкообразования различных штаммов на поверхности одного и того же материала или изделия, скорее всего, определяются составом слоя адсорбированных белков, оптимальным с точки зрения необратимой адгезии, и последующего увеличения биомассы одного из штаммов, но не столь благоприятных с точки зрения биопленкообразования другого штамма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Склонность к образованию биопленок конкретного штамма госпитальной флоры носит индивидуальный характер и зависит от природы медицинского материала и физико-химических характеристик его поверхности.

Гидрофилизация поверхности медицинского материала сопровождается снижением риска биопленкообразования.

Опираясь на информацию о спектре патогенных микроорганизмов, присутствующих в конкретном отделении клиники, можно произвести целенаправленный выбор изделий, обеспечивающих снижение риска осложнений, связанных с образованием биопленки на их поверхности.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 13-04-12017офи_м

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Романова Н.И., Циркульникова О.М. Госпитальная микрофлора и биопленки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14 (3): 83–91.
2. Романова Н.И., Буданова Е.В., Спирина Т.С. Способность нозокомиальных штаммов к образованию биопленок. Труды научно-практической конференции по внутрибольничным инфекциям в больницах и различных областях. 2012; 58–59.
3. Donlan R.M. Biofilms on central venous catheters: is eradication possible? *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2008; 322: 133–161.
4. Бережанский Б.В., Жевнерев А.А. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2006; 8 (2): 130–144.
5. Stefanidis C.J. Prevention of catheter-related bacteremia in children on hemodialysis: time for action. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 2087–2095.
6. Bink A., Pellens K., Cammue B. P.A., Thevissen K. How to eradicate Candida Biofilms? *The Open Mycology J.* 2011; 5: 29–38.
7. Afreenish H., Javaid U., Kaleem F., Omair M. Khalid A., Iqbal M. Evaluation of different detection methods of biofilm formation in clinical isolates. *Braz. J. Infect. Dis.* 2011; 15 (4): 305–311.
8. Thomsen T.R., Hall-Stoodley L., Moser C., Stoodley P. The role of bacterial biofilms in Infections of Catheters and Shunts. *Biofilm infections.* 2011; 91–109.
9. Chandra J., Long L., Ghannoum M.A., Mukherjee P.K. A rabbit model for evaluation of catheter-associated fungal biofilms. *Virulence.* 2011; 2 (5): 466–474.
10. Danish M.S., Rabih O.D. New strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections. *Nature Reviews Urology.* 2012; 9: 305–314.
11. Costerton J.W. The biofilm primer. *Springer series on Biofilms.* 2007; 1: 3.

12. Kwasny S.M., Opperman T.J. Static biofilm cultures of Gram-positive pathogens grown in a microtiter format used for anti-biofilm drug discovery. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 2010; 1 (50): 1–27.
13. Николаев Ю.А., Плакунов В.К. Биопленка – «город микробов» или аналог многоклеточного организма? *Микробиология.* 2007; 76 (2): 125–138.
14. Tirri T., Söderling E., Malin M., Peltola M., V. Seppälä J., O. Närhi T. Adhesion of respiratory-infection-associated microorganisms on degradable thermoplastic composites. *International Journal of Biomaterials.* 2009: 6.
15. Dunne W. M. Jr. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? *Clinical Microbiology Reviews.* 2002; 15 (2): 155–166.
16. Oliveira R., Azeredo J., Teixeira P., Fonseca A.P. The role of hydrophobicity in bacterial adhesion in Biofilm Community Interactions. *Chance or Necessity.* 2001; 11–22.
17. Севастьянов В.И. Взаимодействие чужеродной поверхности с белковыми и клеточными компонентами биологических сред. *Биосовместимые материалы (учебное пособие).* Под ред. В.И. Севастьянова и М.П. Кирпичникова. М.: МИА, 2011: 77–129.
5. Stefanidis C.J. Prevention of catheter-related bacteremia in children on hemodialysis: time for action. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 2087–2095.
6. Bink A., Pellens K., Cammue B. P.A., Thevissen K. How to eradicate Candida Biofilms? *The Open Mycology J.* 2011; 5: 29–38.
7. Afreenish H., Javaid U., Kaleem F., Omair M. Khalid A., Iqbal M. Evaluation of different detection methods of biofilm formation in clinical isolates. *Braz. J. Infect. Dis.* 2011; 15 (4): 305–311.
8. Thomsen T.R., Hall-Stoodley L., Moser C., Stoodley P. The role of bacterial biofilms in Infections of Catheters and Shunts. *Biofilm infections.* 2011; 91–109.
9. Chandra J., Long L., Ghannoum M.A., Mukherjee P.K. A rabbit model for evaluation of catheter-associated fungal biofilms. *Virulence.* 2011; 2 (5): 466–474.
10. Danish M.S., Rabih O.D. New strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections. *Nature Reviews Urology.* 2012; 9: 305–314.
11. Costerton J.W. The biofilm primer. *Springer series on Biofilms.* 2007; 1: 3.
12. Kwasny S.M., Opperman T.J. Static biofilm cultures of Gram-positive pathogens grown in a microtiter format used for anti-biofilm drug discovery. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 2010; 1 (50): 1–27.
13. Nikolaev Y.A., Plakunov V.K. Biofilm – «city of microbes» or an analogue of multicellular organisms? *Microbiology.* 2007; 76 (2): 125–138 (in rus).
14. Tirri T., Söderling E., Malin M., Peltola M., V. Seppälä J., O. Närhi T. Adhesion of respiratory-infection-associated microorganisms on degradable thermoplastic composites. *International Journal of Biomaterials.* 2009: 6.
15. Dunne W. M. Jr. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? *Clinical Microbiology Reviews.* 2002; 15 (2): 155–166.
16. Oliveira R., Azeredo J., Teixeira P., Fonseca A.P. The role of hydrophobicity in bacterial adhesion in Biofilm Community Interactions. *Chance or Necessity.* 2001; 11–22.
17. Sevastiyonov V.I. Interaction between a foreign surface with protein and cellular components of biological media. *Biocompatible materials (textbook).* Ed. VI Sevastianov and M.P. Kirpichnikov. Moscow: MIA, 2011: 77–129.

REFERENCES

1. Gabrielyan N.I., Gorskaya E.M., Romanova N.I., Tsurulnikova O.M. Hospital microflora and biofilm. *Bulletin of Transplantation and Artificial Organs.* 2012; 14 (3): 83–91 (in rus).
2. Romanova N.I., Budanov E.V., Spirina T.S. The ability of nosocomial strains to form biofilms. Proceedings of the scientific-practical conference on nosocomial infections in hospitals and different areas. 2012; 58–59 (in rus).
3. Donlan R.M. Biofilms on central venous catheters: is eradication possible? *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2008; 322: 133–61.
4. Berezhanysky B.V., Zhevnerov A.A. Catheter-associated bloodstream infections. *Clinical Microbiology. Antimicrobial Chemotherapy.* 2006; 8 (2): 130–144 (in rus).