

УДК 616-095

doi:10.21685/2072-3032-2022-4-12

Особенности физиологии микробных ассоциаций как мишень для эффективной этиотропной терапии (обзор литературы)

А. Ф. Штах¹, Н. Н. Митрофанова², Е. М. Боярченко³

^{1,2,3}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹alexstach@mail.ru, ²meidpgumi@yandex.ru, ³boyarchenko.01@mail.ru

Аннотация. Проанализированы данные 59 источников, из них 27 являются трудами отечественных ученых, 32 источника представлены на иностранном языке. Особое внимание в работе уделено особенностям физиологии биопленок: наличие внеклеточного матрикса (EPS), аутоиндукторов и Quorum Sensing с позиций приспособительных механизмов к агрессивной среде организма. Сделаны выводы о структуре биоценоза организма, о регуляции формирования и дальнейшего функционирования его основного компонента – микробных ассоциаций, о природе устойчивости к антибиотикам внутри них. Намечены перспективные направления по преодолению антибиотикорезистентности и коррекции биоценоза при инфекционных заболеваниях.

Ключевые слова: биопленка, антибиотикорезистентность, Quorum Sensing, Quorum Sensing Inhibitors, аутоиндукторы

Для цитирования: Штах А. Ф., Митрофанова Н. Н., Боярченко Е. М. Особенности физиологии микробных ассоциаций как мишень для эффективной этиотропной терапии // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022. № 4. С. 125–143. doi:10.21685/2072-3032-2022-4-12

Physiological features of the microbial association target for effective etiotropic therapy (literature review)

A.F. Shtakh¹, N.N. Mitrofanova², E.M. Boyarchenko³

^{1,2,3}Penza State University, Penza, Russia

¹alexstach@mail.ru, ²meidpgumi@yandex.ru, ³boyarchenko.01@mail.ru

Background. The review analyzes data from 59 sources, of which 27 are the works of domestic scientists, 32 sources are presented in a foreign language. Special attention is paid to the peculiarities of the physiology of biofilms: the presence of extracellular matrix (EPS), auto-inductors and Quorum Sensing from the standpoint of adaptive mechanisms to the aggressive environment of the body. In conclusion, there are practically no planktonic forms of microorganisms in the body – most exist as part of associations; the interaction of biofilm components is carried out through auto-inductors, which are transmitted through channels to EPS; the formation of biofilms at the gene level is controlled by Quorum Sensing, while 4 main types of QS are distinguished; the presence of biofilms causes the growth of antibiotic-resistant. It is recommended to further study the features of the interaction of microorganisms in biofilms with a view to the prospect of artificial creation of biofilms with specified biological properties by co-cultivation of antagonistic strains of microorganisms.

Keywords: biofilm, antibiotic resistance, Quorum Sensing, Quorum Sensing Inhibitors, autoinductors

For citation: Shtakh A.F., Mitrofanova N.N., Boyarchenko E.M. Physiological features of the microbial association target for effective etiotropic therapy (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2022;(4):125–143. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2022-4-12

Введение

Механизм развития устойчивости микроорганизмов к внешним воздействиям вызывает интерес клиницистов и является актуальной проблемой лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Внимание исследователей к вопросу антибиотикорезистентности растет с каждым годом, но следует отметить, что актуальность данной проблемы обозначена с 2001 г., когда вышла «Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам». Можно сделать вывод, что решения данной задачи на данном этапе нет. Поиск новых подходов преодоления резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам остро стоит на повестке дня.

Известно, что характеристики микроорганизмов в чистой культуре и непосредственно в организме разнятся. Эти различия проявляются не только в явной морфологии, например характере роста, но и в экспрессии генов. Биопленка как особая форма существования микроорганизмов особенно заинтересовала исследователей конца XX в., когда было выяснено, что организация микрофлоры организма представляет собой сложную структуру, составляющие которой взаимодействуют между собой, причем сами бактерии составляют 5–35 % от всех компонентов данной системы [1]. Таким образом, под биопленкой следует понимать сообщество микроорганизмов, состоящее из адгезированных клеток, заключенных в матрикс и имеющих отличный от планктонных форм того же вида фенотип.

Биопленки можно обнаружить на различных поверхностях: на бытовых и промышленных трубах, тканях растений и животных, а также контактных линзах, медицинских катетерах, трансплантатах органов и тканей, ортопедических устройствах. Биопленки покрывают все слизистые поверхности организма человека, кожу, зубы [2]. Роль биопленок в передаче микроорганизмов человеку значительна. Возбудитель инфекционного заболевания может либо вдыхаться при выделении аэрозоля зрелой биопленки, либо передаваться контактным путем, либо попадать в кровоток [3].

Роль биопленок отмечена и в передаче вирусных инфекций, капли аэрозоля, содержащие вирус, прилипают к другим организмам на поверхностях биопленок, которые в итоге действуют как резервуары на поверхностях fomитов, защищая вирус и продлевая его жизнеспособность, и обеспечивая среду, в которой микроорганизмы могут химически взаимодействовать и размножаться [4].

В последние годы отмечается рост числа клинически значимых микроорганизмов, обладающих способностью к биопленкообразованию. Сосуществование микробов в популяциях с богатым видовым разнообразием приводит к развитию большей патогенной активности, что требует совершенствования методов диагностирования и лечения инфекционных болезней [5].

Целью данного обзора являются анализ и систематизация имеющихся в литературе данных, посвященных изучению микроорганизмов, обладающих

способностью к биопленкообразованию, особенностям морфологии и физиологии микробных ассоциаций и поиск потенциально уязвимых точек приложения для разработки перспективных средств эффективной этиотропной терапии.

Технологии изучения биопленок в историческом аспекте и новые возможности исследований

Визуализация была и остается основой исследований биопленок. Первое прямое доказательство существования данных сообществ было представлено в начале 1980-х гг. с помощью электронного микроскопа: было продемонстрировано, что бактериальные колонии в процессе своего развития образуют «пленку», которая становится толще с увеличением продолжительности роста исследуемой культуры, при этом основной частью «пленки» является мембрана, представляющая собой стабильную структуру с большой площадью поверхности [6].

Первоначально сканирующая электронная микроскопия (SEM) использовалась для получения изображений поверхностей с высоким разрешением, а просвечивающая электронная микроскопия (TEM) – для изучения ультраструктур между микробными клетками и внеклеточного матрикса (EPS – extracellular polymeric substances).

Методы световой микроскопии, используемые для изучения морфологии микробов, применимы только для тонких (двумерных) препаратов. Поскольку биопленки имеют трехмерную организацию, для их изучения необходимы иные технологии исследования. На сегодня достаточно активно используются методики лазерных интерференционной и сканирующей конфокальной микроскопии (CLSM). Существуют усовершенствованные методы, сочетающие также технологии эпифлуоресцентной и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) [7]. Эти технологии произвели революцию в начале 1990-х гг., которая позволила визуализировать живые клетки в 3D-формате в режиме реального времени. Но взаимодействие компонентов биопленки выходит за пределы разрешающей способности этой технологии.

Визуализация EPS была затруднена достаточно длительное время не только из-за ограничений в разрешении микроскопа, но и из-за отсутствия реактивов для окрашивания компонентов матрикса. Химическая визуализация обладает большим потенциалом для изучения химии EPS, а также может быть использована для исследования возможностей антибиотикотерапии, направленной на разрушение матрикса биопленок [8].

Изображение живых клеток с целью изучения подвижности микроорганизмов, визуализация их реакции на химические и физические воздействия в настоящее время становятся все более доступными. Интересная область исследований – это методы визуализации без меток, такие как CARS (Coherent Anti Stokes Raman Spectroscopy) – когерентная антистоксовая рамановская спектроскопия, которая может сочетаться с конфокальной микроскопией или масс-спектрометрией и другими методами визуализации. Метод позволяет наблюдать за живыми клетками в режиме реального времени.

В основном в литературе встречаются именно количественные методы исследований (например, оценка сухой массы, общего органического углеро-

да), но они не позволяют установить видовой состав, что имеет первостепенное значение для клиницистов. По нашему мнению, сложность установления точного видового состава связана с вопросом: не нарушается ли сама структура биопленки при взятии материала от больного? Не нарушается ли структура при обработке материала? Одинаковая ли устойчивость компонентов биопленки, например, к нагреву или химическим реактивам?

Взаимодействие компонентов биопленок осуществляется посредством сигнальных молекул – аутоиндукторов. С помощью атомно-силовой микроскопии стало возможно оценить силы адгезии между субстратом, клетками, молекулами. Была определена структура и консистенция биопленочных сообществ: распределение клеток, внеклеточного матрикса и каналов, по которым и передаются аутоиндукторы [9].

Измерение экспрессии генов в масштабах всего генома стало неотъемлемой частью многих исследований биопленок. Исторически это делалось с использованием микрочипов, но в настоящее время используют секвенирование РНК (RNA-seq) для исследований транскриптома. Помимо этих методов, которые предоставляют информацию об экспрессии генов на уровне генома (т.е. количественно определяют уровень экспрессии всех генов), можно использовать другие подходы для измерения уровней экспрессии меньшего подмножества генов, в частности полимеразная цепная реакция (ПЦР) [10]. Однако в данном случае можно поставить вопрос об эффективности и рациональности использования методики ПЦР, поскольку биопленки представляют собой многовидовую систему, ограниченную матриксом, сохраняющим многообразие и процентное соотношение конкретных штаммов. Не нарушается ли соотношение при проведении ПЦР? Какие именно микроорганизмы оказываются в пробирке? Четкого ответа на поставленные вопросы в литературе на данный момент нет.

Наноботы и наноробототехника – это область, которая активно разрабатывается для целей современной медицины. Предполагается, что использование нанотехнологий даст возможность получать данные о состоянии биопленки, ее составе и взаимодействии с лекарственными веществами [11].

В настоящее время существует большое количество методик и разрабатываются все новые подходы к изучению биопленок, что открывает перспективы для понимания особенности морфологии и физиологии биопленок в целом и компонентов системы с возможностью применения этих знаний в клинической практике.

Механизм формирования биопленок

На этапе инфицирования микробный агент подвергается воздействию ряда агрессивных для него факторов: белковых компонентов крови, мочи, слюны, – защитных механизмов макроорганизма, что приводит к необходимости возбудителя адсорбироваться на эпителии с образованием устойчивой пленки.

Отмечают определенную зависимость биопленкообразования от особенностей инфекционного процесса. Например, было установлено, что синегнойная палочка более активно образует биопленку, чем, золотистый и эпидермальный стафилококки. Однако эти данные относительны, что связано с различиями нозологии инфекционных заболеваний. Таким образом, вопрос

корреляции между тяжестью заболевания и биопленкообразующей способностью остается открытым и интересным для дальнейшего изучения.

Планктонные формы бактерий («свободноплавающие»), поступающие в организм, преимущественно связываются и растут, прикрепляясь к поверхностям тканей; можно сказать, что 99 % бактерий существуют и размножаются в организме именно в адгезивном состоянии, т.е. в составе биопленок, поэтому изучение механизма их формирования и особенностей функционирования важно для решения таких клинических задач, как постановка этиологического диагноза и назначение этиотропной терапии.

Биопленки проходят пять стадий развития на пути своего формирования: начальное обратимое прикрепление; необратимое прикрепление; созревание; созревание II; дисперсия [12]. Матрикс биопленок состоит из внеклеточных полисахаридов, структурных белков, остатков клеток и нуклеиновых кислот, называемых внеклеточными полимерными веществами – EPS. Начальные этапы формирования биопленки контролируются внеклеточной ДНК (eDNK), значение полисахаридов и структурных белков проявляется на более поздних стадиях, когда происходит инициирование межклеточных связей и формирование защитного поверхностного слоя. В матриксе биопленок присутствует внеклеточная ДНК, которая содержит гены бактериальной хромосомы и плазмид [13]. В 2002 г. показало, что eDNK необходима для первоначального создания биопленок *Pseudomonas aeruginosa*. Кроме того, eDNK может использоваться в качестве источника питательных веществ для живых клеток и способствовать распространению генетических признаков в биопленке и планктонных популяциях [14].

Установлено, что формирование биопленок генетически детерминировано, и при мутациях в определенных локусах эта способность утрачивается: у клеток, имеющих *lasI*-мутации (*lasI* – ген, отвечающий за способность к биопленкообразованию), формирование биопленок прекращается на стадии микроколонии. Следовательно, можно предположить, что возможно приостановить формирование биопленок при инфекционном процессе посредством направленного мутагенеза.

Контроль образования биопленок через Quorum Sensing

В образовании биопленок важную роль играет такое явление, как Quorum Sensing (QS). Это явление представляет особый тип регуляции генов, который встречается в природе довольно часто и заключается в способности ряда микроорганизмов к взаимодействию, необходимому для координированного существования сообщества. Это взаимодействие осуществляется через синтез и рецепцию специфических веществ, названных сигнальными молекулами. В частности, доказана роль QS в формировании биопленок у *Pseudomonas aeruginosa* [15], которые выделяют собственные сигнальные молекулы, при достижении определенной пороговой концентрации которых начинается агрегация отдельных клеток. Ключевым фактором для объединения клеток в сообщество является изменение активности ответственных за этот процесс генов. Экспрессия генов, в свою очередь, зависит от степени возбуждения рецепторов, специфичных для данного типа аутоиндукторов [16].

В функционировании QS ключевая роль принадлежит низкомолекулярным веществам – аутоиндукторам (АИ), они же – сигнальные молекулы,

которые связываются с рецепторами на поверхности клеточной стенки. Например, к аутоиндукторам относятся AHL (N-ацилгомозериновые лактоны) – мессенджеры грамотрицательных бактерий.

При накоплении АИ происходит активация экспрессии определенных генов бактериями, что приводит к координированной экспрессии генов всей популяции микроорганизмов, что положительно сказывается на приспособляемости и выживаемости микроорганизмов.

QS встречается у различных видов бактерий. Существует классификация данных систем на основании химизма аутоиндукторов [17]:

I тип – в которых ключевыми являются ацилированные гомосеринлактоны (AHL);

II тип – содержащие производные фуранонов;

III тип – содержащие компоненты белкового строения (чаще встречаются среди грамотрицательных микроорганизмов).

Системы, использующие биологически активные вещества неустановленного строения и природы:

1. Система QS I типа характерна для грамотрицательных бактерий, в частности: *Pseudomonas spp.*, *Burkholderia spp.*, *Chromobacterium spp.*, *Vibrio spp.* Под контролем QS *P. aeruginosa* находится ряд факторов вирулентности: эластаза, протеаза, фосфолипаза, экзотоксины А и S, рамнолипидные биосурфактанты.

2. Система QS II типа была впервые обнаружена у морской люминесцирующей бактерии *Vibrio harveyi*, а также характерна для патогенных и условно-патогенных нелюминесцирующих бактерий, в том числе *Bacillus anthracis*, *Escherichia coli* O157, *Salmonella typhimurium* и *V. cholerae*.

3. Системы QS III типа присущи *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и др. [18].

4. Системы QS, использующие АИ иной природы, в настоящее время изучены недостаточно.

Таким образом, детальное понимание феномена QS открывает возможности как для управления формированием природных биопленок, так и для изучения микробных ассоциаций с заданными свойствами.

Особенности физиологии биопленок

Матрикс биопленок пронизан каналами, через которые к колониям поступают питательные вещества, и выходят метаболиты, при этом химический состав матрикса неодинаков у различных штаммов микроорганизмов.

Помимо проводящей функции, матрикс (EPS) является каркасом и защитой пленок. Экзополисахариды могут сорбировать органические и неорганические вещества, ферменты, ростовые факторы, осуществляя еще и депонирующую функцию. Штаммы одного вида могут продуцировать экзополисахариды различного состава, что и обуславливает огромное множество вариантов клинического течения инфекционных заболеваний, даже если они вызваны одним и тем же видом микроорганизмов [19].

Внутри биопленок строятся сложные метаболические связи, которые, однако, являются непрочными и легко разрушаются, следовательно, изучать сложные симбиотические отношения при микстинфекциях в условиях лаборатории практически невозможно [20].

Взаимодействие микроорганизмов в составе биопленок недостаточно изученное, но прогрессивное направление.

Биопленка представляет собой гетерогенную систему сложного состава, между всеми компонентами которой функционируют связи, поддерживающие устойчивость системы в окружающей среде и обуславливающие стабильность и высокую конкурентоспособность микроорганизмов [21].

Типы связей между микроорганизмами обусловлены рядом физиологических процессов, которые продолжают изучаться в настоящее время:

- биосинтез веществ, свободно находящихся в матриксе биопленки;
- выведение продуктов распада и токсинов;
- синтез генов, обуславливающих патогенность [22].

В англоязычной литературе дисциплина, изучающая данный вопрос, называется Sociomicrobiology, «Социальная микробиология», более конкретным будет термин «Экомикробиология биопленок», поскольку задачами дисциплины является изучение взаимоотношений внутри одной и между разными популяциями в составе биопленок [23].

В мультивидовых биопленках на первый план выступают результаты взаимодействия популяций, входящих в состав сообществ, между собой. Основными типами таких взаимодействий являются конкуренция (в частности, аменсализм), комменсализм и протокооперация (синергизм и симбиоз) [24]. При этом конкуренция в сформировавшихся биопленках достаточно редкое явление, поскольку вся система в целом направлена на повышение выживаемости всех членов сообщества. Явление аменсализма было изучено в биопленке, образованной представителями двух разных видов рода *Ruminococcus*: один вид образовывал бактерицин, создающий неблагоприятные физико-химические условия для другого [25]. Что может объяснено сходными потребностями и физиологией данных микроорганизмов.

Однако при изучении феномена антагонизма следует учитывать, что возможно повышение содержания микробиоцинов в матриксе из-за менее активного их выведения через мембрану биопленки. Тем самым замедляется метаболизм микроорганизмов, на которых направлено ингибирующее действие микробиоцинов, что может объяснять их повышенную резистентность к антибактериальным препаратам [26]. Использование данного явления, возможно, позволит преодолеть развитие подобного механизма резистентности за счет ингибирования продукции микробиоцинов.

Но самыми распространенными формами взаимоотношений являются комменсализм и протокооперация. При комменсализме наблюдается одностороннее влияние: в частности, потребление кислорода аэробными видами, что благоприятно для микроаэрофилов и анаэробов [27]. При протокооперации происходит взаимное положительное влияние обоих компонентов биопленки: например, при наличии в составе системы гетеротрофных и фототрофных микроорганизмов, в этом случае можно даже говорить о переходе протокооперации в синергизм [28].

Учитывая особенности физиологии организмов, входящих в состав биопленок, становится возможным управление процессами формирования и функционирования биопленочного сообщества [29].

Антибиотикорезистентность микроорганизмов в составе биопленок требует поиска новых решений для выбора эффективности терапии инфекционных болезней. Антибиотикорезистентность микроорганизмов растет с каж-

дым годом. Для многих патогенных агентов доказана выживаемость в присутствии антибиотиков, концентрация которых составляет в 5000 раз больше, чем их минимальная подавляющая доза.

Отмечается стадийное развитие панрезистентности микроорганизмов. Понятие «супербактерии» означает способность микроорганизмов проявлять резистентность ко всем известным антимикробным препаратам, часто это возбудители внутрибольничных инфекций (стафилококки, энтерококки, некоторые штаммы энтеробактерий и пр.) [30]. Множественная резистентность сводит на нет возможность комбинированной терапии.

Для планктонных форм микроорганизмов в литературе описано пять основных механизмов развития антибиотикорезистентности [31]:

1. Инактивация антибиотика с помощью специфических ферментов (β -лактамазы, аминогликозид-инактивирующие системы). Например, обнаружен ген blaNDM-1, кодирующий фермент NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase), который обеспечивает высокую резистентность к β -лактамам, но механизм ее формирования еще не установлен. При изучении *Klebsiella pneumoniae* как одного из наиболее проблемных возбудителей внутрибольничной инфекции при использовании ПЦР был обнаружен ген OXA-48, кодирующий фермент с карбапенемазной активностью. Данный ген был обнаружен в структуре исследуемых изолятов с частотой 80 % [32].

2. Модификация мишени действия антибиотика, например присутствие пенициллинсвязывающих белков, обуславливает устойчивость стафилококков к оксациллину.

3. Активное выведение антибиотика из клетки, или эффлюкс (с помощью активного процесса осуществляется выведение антибиотика во внеклеточную среду, например, выведение азитромицина *S. Pneumoniae*).

4. Нарушение проницаемости внешней оболочки клетки – утрата пориновых каналов, через которые антибиотик проникает в микробную клетку.

Сейчас известно, что в составе биопленок возможно функционирование всех четырех механизмов.

5. Также возможно, что наличие в составе биопленок микроорганизмов в различных стадиях жизненного цикла делает их полностью невосприимчивыми к антибиотикотерапии [33].

Особенности строения биопленок определяют их специфические свойства, самым важным из которых является устойчивость. Микроколонии устойчивы к воздействию физических и химических факторов, антибиотиков и иммунной системы организма-хозяина. Механизмы устойчивости полностью не установлены до сих пор, в теории мы можем говорить о следующих пунктах:

1. Наличие матрикса, покрывающего микроколонию. Матрикс не только обеспечивает механическую защиту, но и препятствует прохождению чужеродных веществ, в том числе антибиотиков, проявляя фильтрующую способность, что в результате приводит к формированию еще большего числа антибиотикорезистентных штаммов [34].

2. Возможность обмена плазмидами внутри колонии. Так образуется единая лабильная генетическая система и формируется резистентность все к большому количеству агентов.

3. Сниженная метаболическая активность или полное ее отсутствие у микроорганизмов в составе биопленок. Основной мишенью антибиотиков являются делящиеся клетки, следовательно снижение или отсутствие метаболической активности сопряжено с потерей эффекта антимикробной терапии. В настоящее время активно изучается особая группа микроорганизмов. Персистерами (от англ. *persist* – упорствовать, сохраняться) называют часть популяции бактерий (менее 0,1 % от общего числа микробов), обладающих повышенной устойчивостью к антибиотикам. Некоторые авторы определяют подобные формы как любой микроорганизм, устойчивый к антибактериальным препаратам, независимым от пути развития толерантности и действия лекарственного средства. Также высказывается мнение, что персистеры – это клетки с пониженным уровнем активности обмена веществ (*dormant persisters*), при этом они остаются толерантными к терапевтическим дозам антибактериальных препаратов [35].

4. Способность компонентов матрикса ингибировать фагоцитоз, непроницаемость для иммунных клеток и антител, а также возможность развития асептического воспаления.

5. Возможность накопления большего количества ферментов (например, β -лактамаз) во внеклеточном пространстве, ограниченном матриксом [36].

До сих пор исследования были сосредоточены на биопленках, образованных одним штаммом микроорганизмов. Но в действительности биопленок, содержащих только один штамм, не существует. Как правило, микробное сообщество представлено множественными симбиотическими связями и имеет сложное строение [37].

Несмотря на то что межвидовые взаимодействия планктонных форм микроорганизмов достаточно хорошо изучены, сложно определить, как эти связи реализуются в многовидовой биопленке. Ранее было сказано, что матрикс различных биопленок имеет неодинаковое строение.

Было показано, что поливидовые биопленки в сравнении с мономикробными имеют повышенный уровень синтеза факторов вирулентности [38]. Возможно, данное явление связано с активным процессом вертикального обмена плазмидами между разными видами – следовательно формирования панрезистентности; данное свойство также может быть обосновано формированием более плотного матрикса в биопленках, содержащих несколько видов в составе, состав матрикса при этом может претерпевать значительные изменения в зависимости от вида бактерий и условий окружающей среды.

Знание явления биопленкообразования открывает новые возможности преодоления антибиотикорезистентности путем нарушения структуры или предупреждения формирования биопленки с помощью лекарственных препаратов. Сейчас передовым методом является использование наноматериалов, которые могут нарушать целостность биопленок. Среди наноматериалов исследователи выделяют особые наночастицы, обладающие выраженным биопленкостатическим эффектом. Наночастицы в виде ионов металлов могут проникнуть под слой матрикса, а затем и в микробные клетки, нарушая целостность их ультраструктур, кроме того, при помощи наночастиц возможно регулировать иммунный ответ организма-хозяина и воспалительную реакцию [39].

В настоящее время предложена трехуровневая система развития устойчивости микроорганизмов с учетом строения биопленок [40]:

1. Надклеточный уровень: оболочки и матрикс как механическая защита, а также наличие персистеров.

2. Клеточный уровень: наличие клеточной стенки у микроорганизмов и наличие выкачивающих помп в ее составе.

3. Внутриклеточный уровень, или цитоплазматический: изменение доступности мишеней для антибиотика и генная регуляция метаболизма.

Все вышесказанное вновь подводит к вопросу разработки новых тактик и методов лечения бактериальных инфекций с учетом особенностей функционирования микробных сообществ.

Преодоление антибиотикорезистентности – одна из самых актуальных задач, интересующих медицинское сообщество.

Основной альтернативой антибиотикотерапии и актуальным подходом лечения инфекций является использование бактериофагов. Возможно сочетание антибиотико- и фаготерапии. Используются бактериофаги широкого спектра действия (против основных возбудителей нозокомиальных и гнойно-септических инфекций) [41, 42].

Исследование биопленок может увеличить шансы успешного решения вопроса преодоления резистентности. Зная механизмы развития устойчивости к антибактериальным препаратам, а также характер и особенности взаимоотношений микроорганизмов в составе биопленок, возможно преодолеть резистентность биопленкообразующих патогенных агентов к лекарственным средствам.

Основу взаимодействия микроорганизмов в микроколониях между собой составляют:

- способность продуцировать сигнал;
- способность передавать этот сигнал;
- способность соответствующим образом отвечать на сигнал, например активацией транскрипции определенных генов.

При нарушении любого из звеньев данной схемы возникают «помехи» во взаимодействии в пределах микробных сообществ. Сейчас перспективным является направление разработки синтетических ингибиторов, препятствующих продукции, передаче и восприятию сигналов; механизмы действия данных препаратов строятся на нарушении специфического QS, составляющего основу коммуникации микроорганизмов в составе биопленок. Данные препараты называют ингибиторами кворума (QSI). В настоящее время к QSI относятся синтетические и природные соединения [43].

Синтетические QSI:

- бромированные тиофенолы: ингибируют сигнальные молекулы трансдукции;
- тиазолидиндионы и диоксазабобораны: действуют на рецепторы AI 2 типа;
- 3-ацилпиррол: действует на рецептор Cal-1, обеспечивающий трансмембранную передачу сигнала;
- лактоназа: действует на сигнальные молекулы AHL (N-ацилгомосериновые лактоны) – мессенджеры-аутоиндукторы грамотрицательных бактерий;
- моноклональные антитела HLS-2 и HLS-4: действуют на сигнальные молекулы AHL.

QSI растительного происхождения:

- аджоен: действует на РНК микроорганизмов, подавляя их регуляторную активность;
- лимонноиды цитрусовых: действуют на сигнальные молекулы транскрипции;
- флавоноиды: действуют на AHL-рецепторы;
- нарингенин: действует на синтазу AHL.
- фенольные соединения: ингибирование процесса биопленкообразования (в частности, показано ингибирующее действие галловой и феруловой кислот на биопленки *E. coli*, *L. monocytogenes*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*).

Ферменты морских организмов: галопероксидаза водоросли *Laminaria digitata* ингибирует QS через окисление AHL. Кроме того, сульфатированные полисахариды морских водорослей способны проявлять антиадгезивную активность, в частности, в отношении хеликобактерной активности [44, 45].

QSI животного происхождения:

- ацилаза I свиной почки: инактивация сигналов QS;
- параоксоназы млекопитающих: гидролитическая активность в отношении биопленок;
- эпителиальные клетки человека: инактивация аутоиндуктора AHL;
- панкреатическая липаза в настоящее время рассматривается в качестве потенциального антимикробного средства [46].

Исследования QSI природного происхождения являются одними из самых перспективных на данный момент. Это связано со значительным потенциалом в области изучения химического состава растений, считается, что каждый вид растений содержит 500–800 потенциально применимых биологически активных веществ [47]. Их экстракты могут действовать синергично с антибиотиками, ингибируя эффлюкс – процессы выведения антибактериальных препаратов из клетки [48].

Классификация QSI по механизму действия:

1. Ингибиторы продукции сигнала. Основу механизма действия данных средств составляет нарушение образования бактериальной клеткой аутоиндукторов. Зная последовательность реакций биосинтеза АИ, можно подобрать структурные аналоги компонентов, которые будут нарушать работу синтаз. AHL синтезируются с участием специфических ферментов из S-аденозилметионина (SAM) и его аналогов и ацильного остатка, переносимого специальным белком [49]. Однако направление подавления синтеза сигнальных молекул в настоящее время считается малоперспективным: во-первых, данные, касающиеся ингибирования синтеза сигнальных молекул, ограничены; во-вторых, бактерии могут приобрести устойчивость к данным препаратам, например, развитие эффлюкса к триклозану у *Pseudomonas aeruginosa* [50, 51].

2. Средства, вызывающие распад сигнальных молекул. К данной группе веществ относятся ферментные препараты, которые вследствие разрушения, или «гашения», сигнальных молекул снижают их концентрации ниже порогового значения в самой клетке. Идентифицированные в настоящее время ферменты в основном направлены на AHL. Сюда относятся фосфодиэстеразоподобные лактоназы, ацилазы, оксидоредуктазы [52].

3. Средства, ингибирующие передачу сигнальных молекул. В настоящее время известно, что возможно контролировать ферментные процессы,

в частности, через специфическую киназу кишечной палочки, активирующую AI-2. Однако на данном этапе клинических исследований не удалось создать препарат, основанный на подобном явлении [53].

4. Средства, ингибирующие рецепцию сигнала. Механизм действия основан на конкурентном связывании со специфическим сайтом рецептора. Данный процесс может осуществляться при изменении длины ацильного хвоста сигнальной молекулы, модификации лактонного кольца молекул AHL. Модифицированные индукторы обладают различным диапазоном применения. Наибольшей избирательностью обладают производные AI-2, при этом данные молекулы нетоксичны для эукариотических клеток, что тоже является преимуществом. Однако некоторые исследователи сомневаются в стабильности данных препаратов. Возможно, использовать следует такие индукторы в различных модификациях [54].

Важным является вопрос изучения взаимодействия иммунной системы человека и биопленок. Гуморальные и клеточные механизмы иммунитета обладают специфичным влиянием на матрикс биопленок. Наиболее ярко представлен механизм фагоцитоза, осуществляемый иммунокомпетентными клетками, в частности нейтрофилами. Бактерии, входящие в состав биопленок, обладают выраженной способностью адаптироваться, т.е. микроорганизмы способны использовать иммунные реакции для своего роста. Например, было показано, что лизоцим положительно влияет на адгезию и биопленкообразующую способность *S. aureus*. В настоящее время усиленно изучается влияние комплемента на биопленки, а также возможность разрушения биопленок компонентами сыворотки крови [55].

Заключение

В организме человека практически отсутствуют планктонные формы микроорганизмов, подавляющее большинство их существует в составе ассоциаций.

Объединение и дальнейшая содружественная жизнедеятельность микробов обусловлены генетически и контролируются системой Quorum Sensing через различные по химической природе сигнальные молекулы.

Наличие биопленок обуславливает рост количества антибиотикорезистентных штаммов за счет барьерных свойств матрикса в отношении антимикробных препаратов и антител, способности компонентов матрикса ингибировать фагоцитоз, синтеза и накопления разрушающих антибиотики ферментов внутри колонии, возможности обмена плазмидами внутри колонии, сниженной метаболической активности отдельных микробных групп внутри ассоциации.

Понимание процессов формирования биопленки, ее структуры и особенностей взаимодействия микроорганизмов внутри нее дает широкие возможности для разработки новых антибактериальных препаратов с прицельным действием в отношении QS и аутоиндукторов в качестве альтернативы применяемым сегодня все менее эффективным антибиотикам. Это расширяет перспективы успешной терапии и профилактики большого количества инфекционных болезней. Также перспективной представляется возможность искусственного создания микробных сообществ с заданными биологически-

ми свойствами, проявляющих антагонистическую активность в отношении патогенной флоры и синергическую – в отношении нормальной.

Список литературы

1. Мальцев С. В., Мансурова Г. Ш. Что такое биопленка? // Практическая медицина. 2011. № 5. С. 7–10.
2. Окулич В. К., Кабанова А. А. Микробные биопленки в клинической микробиологии и антибактериальной терапии. Витебск : ВГМУ, 2017. 300 с.
3. Xiang Z., Koo H., Chen Q., Zhou X. Potential implications of SARS-CoV-2 oral infection in the host microbiota // Journal of Oral Microbiology. 2020. Vol. 13. P. 1–6.
4. Donlan R. M. Biofilms: microbial life on surfaces // Emerging Infectious Diseases. 2002. Vol. 8, № 9. P. 881–890.
5. Зачиняева А. В., Зачиняев Я. В. Оценка вирулентности грибов рода candida и ее роль в развитии заболеваний периодонта у детей раннего возраста // Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4, № 3. С. 130–133.
6. Тец В. В., Рыбальченко О., Савкова Г. А. Ультраструктура поверхностной пленки бактериальных колоний // Журнал общей микробиологии. 1993. Т. 139, № 4. С. 855–858.
7. Fish K. E., Collins R., Green N. H., Sharpe R. L., Douerelo I., Osborn A. M., Boxall J. B. Characterisation of the physical composition and microbial community structure of bio films within a model fullscale drinking water distribution system // PLoS ONE. 2015. № 10. P. 1–22.
8. Coenye T., Stoodley P. The future of biofilm research // Biofilm. 2020. № 2. P. 1–9.
9. Галимзянов Х. М., Башкитна О. А., Досмуханова Э. Г. [и др.]. Методы исследования биопленок // Астраханский медицинский журнал. 2019. Т. 3, № 8. С. 8–20.
10. Coenye T. Do results obtained with RNA-sequencing require independent verification? // Biofilm. 2021. № 3. P. 1–12.
11. Saxena S., Pramod B. J., Dayananda B. C., Nagaraju K. Design, architecture and application of nanorobotics in oncology // Indian Journal Cancer. 2015. № 2. P. 1–20.
12. Hollmann B., Perkins M., Walsh D. What is biofilm? Biofilm and their role in pathogenesis // BiteSized Immunology. 2022. Mar. P. 1–2
13. Тец Г. В. Роль внеклеточной ДНК и липидов матрикса во взаимодействии бактерий биопленок с антибиотиками : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007. 23 с.
14. Li W., Jing Jing Wang, Hui Qian [et al.]. Insights Into the Role of Extracellular DNA and Extracellular Proteins in Biofilm Formation of *Vibrio parahaemolyticus* // Microbiology. 2020. May. doi:10.3389/fmicb.2020.00813
15. Ильина Т. С., Романов Ю. М., Гинцбург А. Л. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития // Генетика. 2004. Т. 40, № 11. С. 1445–1456.
16. Long T., Kimberly C., Wang Y., Mehta P., Ong N. P., Bonnie L. B., Ned S. W. Quantifying the Integration of Quorum-Sensing Signals with Single-Cell Resolution // PLoS Biology. 2009. Vol. 7, № 3. P. 640–649.
17. Munir S., Shah A. A., Shahid M. [et al.]. Quorum sensing interfering strategies and their implications in the management of biofilm-associated bacterial infections // Brazilian Archives of Biology and Technology. 2020. P. 1–13.
18. Kim M. K. , Zhao A., Wang A., Brown Z. Z., Muir T. W., Stone H. A., Bassler B. L. Surface-attached molecules control *Staphylococcus aureus* quorum sensing and biofilm development // Nature Microbiology. 2017. № 5. P. 2–29.
19. Elif N. H., Rickert C. A., Lieleg O. Topography quantifications allow for identifying the contribution of parenteral strains to physical properties of co-cultured biofilms // Biofilm. 2021. № 3. P. 1–11.

20. Марданова А. М., Кабанов Д. А., Рудакова Н. Л., Шарипова М. Р. Биопленки: основные методы исследования : учеб.-метод. пособие. Казань : К(П)ФУ, 2016. 42 с.
21. Афонюшкин В. Н., Донченко Н. А., Козлова Ю. Н. [и др.]. Роль биопленок в адаптации микроорганизмов к неблагоприятным факторам окружающей среды на примере *Pseudomonas aeruginosa* (обзор литературы) // Гигиена и санитария. 2020. Т. 99, № 4. С. 379–383.
22. Bassler B., Losick R. Bacterially Speaking // *Cell*. 2006. Vol. 125. P. 237–246.
23. Yang L., Liu Y., Wu H., Hoiby N. Current understanding of multispecies biofilms // *International Journal of Oral Science*. 2011. Vol. 3. P. 74–81.
24. Odenyo A. A., Mackie R. I., Stahl D. A., White B. A. The use 16S rRNA-target oligonucleotide probes to study competition between ruminal fibrolytic bacteria: development of probes for *Ruminococcus* species and evidence for bacteriocin production // *Applied and Environmental Microbiology*. 1994. Vol. 60, № 10. P. 3688–3696.
25. Wang X. D., Boer P. A. de, Rothfield L. I. A factor that positively regulates cell division by activating transcription of the major cluster of essential cell division genes of *Escherichia coli* // *EMBO Journal*. 1991. № 10. P. 3363–3372.
26. Costerton J. W., Lewandowski Z., DeBeer D., Caldwell D., Korber D., James G. Biofilms, the customized microniche // *Journal of Bacteriology*. 1994. Vol. 176, № 8. P. 2137–2142.
27. Wolin M. J., Miller T. L. Microbe–microbe interactions // *The rumen microbial ecosystem*. Springer Link, 1988. P. 121–132.
28. Ножевникова А. Н., Бочкова Е. А., Плакунов В. К. Мультивидовые биопленки в экологии, медицине и биотехнологии // *Микробиология*. 2015. Т. 84, № 6. С. 623–644.
29. Данилов А. И., Жаркова Л. П. Антибиотикорезистентность: аргументы и факты // *Клиническая фармакология и терапия*. 2020. № 3. С. 1–10.
30. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М. : Боргес, 2002. 432 с.
31. Земко В. Ю., Окулич В. К., Дзядзько А. М. [и др.]. Зависимость биопленкообразования микроорганизмов от особенностей инфекционного процесса // *Вестник ВГМУ. Инфекционные болезни*. 2021. Т. 20, № 2. С. 56–64.
32. Тец В. В., Тец Г. В. Микробные биопленки и проблемы антибиотикотерапии // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013. № 4. С. 60–64.
33. Хрянин А. А. Биопленки микроорганизмов: современные представления // *Антибиотики и химиотерапия*. 2020. № 5. С. 70–77.
34. Römling U., Balsalobre C. Biofilm infections, their resilience to therapy and innovative treatment strategies // *Journal of Internal Medicine*. 2012. Vol. 271. P. 541–561.
35. Høiby N., Costerton J. W. Antibiotic resistance of bacterial biofilms // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010. № 35. С. 135–138.
36. Селянская Н. А., Меньшикова Е. А., Курбатова Е. М., Головин С. Н. Оценка уровня эффективности антибиотиков в отношении *Vibrio cholerae* в условиях формирования сложной биопленки // *Антибиотики и химиотерапия*. 2020. № 3-4. С. 12–29.
37. Лагун Л. В., Жаворонок С. В. Бактериальные пленки и их роль в развитии инфекции мочевыводящих путей // *Медицинский журнал*. 2013. № 4. С. 21–28.
38. Арнаутова К. Ш., Астафьева О. В., Жаркова З. В., Якимец М. В. Новые технологии в борьбе с бактериальными биопленками // *Новые импульсы развития: вопросы научных исследований*. Саратов, 2021. С. 136–138.
39. Zhou G., Shi Q. S., Huang X. M., Xie X. B. The Three Bacterial Lines of Defense against Antimicrobial Agents // *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. № 16. P. 4–24.
40. Воропаева Н. М., Белькова Н. Л., Немченко У. М. [и др.]. Микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом: разнообразие и клинкодиагностическое значение // *Acta Biomedica Scientifica*. 2021. Vol. 6, № 3. С. 17–30.

41. Хрянин А. А., Кнорринг Г. Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе // Гинекология. 2021. Т. 23, № 1. С. 37–42.
42. Абатуров А. Е., Крючко Т. Е. Ингибирование бактериального кворум сенсинга (общие представления) // Здоровье ребенка. 2019. Т. 14, № 1. С. 54–59.
43. Fitton J. H., Stringer D. N., Park A. Y., Karpiniec S. S. Therapies from fucoidan: new developments // *Marine Drugs*. 2019. № 17. P. 571.
44. Беседнова Н. Н., Кузнецова Т. А., Запорожец Т. С. [и др.]. Воздействие полисахаридов морских водорослей на патогенетические мишени *Helicobacter pylori* – новое направление в терапии и профилактике хеликобактерной инфекции // Антибиотики и химиотерапия. 2020. Т. 60, № 1-2. С. 44–53.
45. Азимова В. Т., Потатуркина-Нестерова Н. И., Нестеров А. С. Эндогенные анти-микробные пептиды животного происхождения // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6. С. 588.
46. Нурузова З. А., Байматов Р. А., Жумамуродов С. Т. Воздействие различных факторов на биопленку микроорганизмов // *Innova*. 2019. № 2. С. 24–30.
47. Ahmad I., Husain F. M., Maheshwari M. Medical Plants and Phytocompounds: a potential sours of novel antibiofilm agents // *Antibiolo Agents*. Springer Berlin Heidelberg. 2015. P. 205–232.
48. Rasmussen T. B., Givskov M. Quorum sensing inhibitors: a bargain of effects // *Microbiology*. 2006. № 152. P. 895–904.
49. Zhao H., Yu Z., Ding T. Quorum-sensing regulation of antibacterial resistance in bacteria // *Microorganisms*. 2020. № 8. P. 425.
50. Schweizer H. P. Efflux as a mechanism of resistance to antimicrobial sin *Pseudomonas aeruginosa* and related bacteria: unanswered questions // *Genetics and Molecular Research*. 2003. Vol. 2 (1). P. 48–62.
51. Fetzner S. Quorum quenching enzymes // *Journal of Biotechnology*. 2015. May. P. 2–14.
52. Roy V., Fernandes R., Tsao C. Y., Bentley W. E. Cross species quorum quenching using a native AI-2 processing enzyme // *ACS Chemical Biology*. 2010. № 5. P. 223–232.
53. Guo M., Gamby S., Nakayama S., Smith J., Sintim H.O. A pro-drug approach for selective modulation of AI-2-mediated bacterial cell-to-cell communication // *Sensors (Basel)*. 2012. Vol. 12 (3). P. 3762–3772.
54. Плотников Ф. В., Мовсесян Н. А., Лептеева Т. Н. [и др.]. Иммуитет и бактериальные биопленки: Современное стояние вопроса (обзор литературы) // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2021. Т. 20, № 3. С. 7–15.
55. WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part. Joint WHO-China study: 14 January – 10 February 2021. 30 March 2021 COVID-19: Animal-human interface and food safety. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>

References

1. Mal'tsev S.V., Mansurova G.Sh. What is biofilm? *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2011;(5):7–10. (In Russ.)
2. Okulich V.K., Kabanova A.A. *Mikrobnnye bioplenki v klinicheskoy mikrobiologii i antibakterial'noy terapii = Microbial biofilms and clinical microbiology and antibacterial therapy*. Vitebsk: VGMU, 2017:300. (In Russ.)
3. Xiang Z., Koo H., Chen Q., Zhou X. Potential implications of SARS-CoV-2 oral infection in the host microbiota. *Journal of Oral Microbiology*. 2020;13:1–6.
4. Donlan R.M. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerging Infectious Diseases*. 2002;8(9):881–890.
5. Zachinyaeva A.V., Zachinyaev Ya.V. Assessment of virulence of fungi in candida and its role in the development of painful periodontal disease. *Meditsina: teoriya i praktika = Medicine: theory and practice*. 2019;4(3):130–133. (In Russ.)

6. Tets V.V., Rybal'chenko O., Savkova G.A. Ultrastructure surface film bacterial colony. *Zhurnal obshchey mikrobiologii = Journal of general microbiology*. 1993;139(4):855–858. (In Russ.)
7. Fish K.E., Collins R., Green N.H., Sharpe R.L., Douerelo I., Osborn A.M., Boxall J.B. Characterisation of the physical composition and microbial community structure of biofilms within a model fullscale drinking water distribution system. *PLoS ONE*. 2015;(10):1–22.
8. Coenye T., Stoodley P. The future of biofilm research. *Biofilm*. 2020;(2):1–9.
9. Galimzyanov Kh.M., Bashktna O.A., Dosmukhanova E. G. et al. Biofilm research methods. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan medical journal*. 2019;3(8):8–20. (In Russ.)
10. Coenye T. Do results obtained with RNA-sequencing require independent verification? *Biofilm*. 2021;3:1–12.
11. Saxena S., Pramod B.J., Dayananda B.C., Nagaraju K. Design, architecture and application of nanorobotics in oncology. *Indian Journal Cancer*. 2015;(2):1–20.
12. Hollmann B., Perkins M., Walsh D. What is biofilm? Biofilm and their role in pathogen-esis. *BiteSized Immunology*. 2022:1–2
13. Tets G.V. *The role of extracellular DNA and matrix lipids in the interaction of biofilm bacteria with antibiotics*. PhD abstract. Saint Petersburg, 2007:23. (In Russ.)
14. Li W., Jing Jing Wang, Hui Qian et al. Insights Into the Role of Extracellular DNA and Extracellular Proteins in Biofilm Formation of *Vibrio parahaemolyticus*. *Microbiology*. 2020. May. doi:10.3389/fmicb.2020.00813
15. Il'ina T.S., Romanov Yu.M., Gintsburg A.L. Biofilms as a mode of existence of bacteria in the environment and the host organism: a phenomenon, genetic control and systems of regulation of their development *Genetika = Genetics*. 2004;40(11):1445–1456. (In Russ.)
16. Long T., Kimberly C., Wang Y., Mehta P., Ong N.P., Bonnie L.B., Ned S.W. Quantifying the Integration of Quorum-Sensing Signals with Single-Cell Resolution. *PLoS Biology*. 2009;7(3):640–649.
17. Munir S., Shah A.A., Shahid M. et al. Quorum sensing interfering strategies and their implications in the management of biofilm-associated bacterial infections. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2020:1–13.
18. Kim M.K. , Zhao A., Wang A., Brown Z.Z., Muir T.W., Stone H.A., Bassler B.L. Surface-attached molecules control *Staphylococcus aureus* quorum sensing and biofilm development. *Nature Microbiology*. 2017;(5):2–29.
19. Elif N.H., Rickert C.A., Lieleg O. Topography quantifications allow for identifying the contribution of parenteral strains to physical properties of co-cultured biofilms. *Biofilm*. 2021;(3):1–11.
20. Mardanov A.M., Kabanov D.A., Rudakova N.L., Sharipova M.R. *Bioplenki: osnovnye metody issledovaniya: ucheb.-metod. posobie = Biofilms: main research methods: textbook*. Kazan': K(P)FU, 2016:42. (In Russ.)
21. Afonyushkin V.N., Donchenko N.A., Kozlova Yu.N. et al. The role of biofilms in the adaptation of microorganisms to adverse environmental factors on the example of *Pseudomonas aeruginosa* (literature review). *Gigiena i sanitariya = Hygiene and sanitation*. 2020;99(4):379–383. (In Russ.)
22. Bassler B., Losick R. Bacterially Speaking. *Cell*. 2006;125:237–246.
23. Yang L., Liu Y., Wu H., Hoiby N. Current understanding of multispecies biofilms. *International Journal of Oral Science*. 2011;3:74–81.
24. Odenyo A.A., Mackie R.I., Stahl D.A., White B.A. The use 16S rRNA-target oligonucleotide probes to study competition between ruminal fibrolytic bacteria: development of probes for *Ruminococcus* species and evidence for bacteriocin production. *Applied and Environmental Microbiology*. 1994;60(10):3688–3696.

25. Wang X.D., Boer P.A. de, Rothfield L.I. A factor that positively regulates cell division by activating transcription of the major cluster of essential cell division genes of *Escherichia coli*. *EMBO Journal*. 1991;(10):3363–3372.
26. Costerton J.W., Lewandowski Z., DeBeer D., Caldwell D., Korber D., James G. Biofilms, the customized microniche. *Journal of Bacteriology*. 1994;176(8):2137–2142.
27. Wolin M.J., Miller T.L. Microbe–microbe interactions. *The rumen microbial ecosystem*. Springer Link, 1988:121–132.
28. Nozhevnikova A.N., Bochkova E.A., Plakunov V.K. Multispecies biofilms in ecology, medicine and biotechnology. *Mikrobiologiya = Microbiology*. 2015;84(6):623–644. (In Russ.)
29. Danilov A.I., Zharkova L.P. Antibiotic resistance: arguments and facts. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy*. 2020;(3):1–10. (In Russ.)
30. Strachunskiy L.S., Kozlov S.N. *Sovremennaya antimikrobnaya khimioterapiya. Rukovodstvo dlya vrachey = Modern antimicrobial chemotherapy. Guide for doctors*. Moscow: Borges, 2002:432. (In Russ.)
31. Zemko V.Yu., Okulich V.K., Dzyadz'ko A.M. et al. Dependence of biofilm formation of microorganisms on the characteristics of the infectious process. *Vestnik VGMU. Infektsionnye bolezni = Bulletin of VSMU. Infectious diseases*. 2021;20(2):56–64. (In Russ.)
32. Tets V.V., Tets G.V. Microbial biofilms and problems of antibiotic therapy. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya = Atmosphere. Pulmonology and allergology*. 2013;(4):60–64. (In Russ.)
33. Khryanin A.A. Biofilms of microorganisms: modern concepts. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy*. 2020;(5):70–77. (In Russ.)
34. Römling U., Balsalobre C. Biofilm infections, their resilience to therapy and innovative treatment strategies. *Journal of Internal Medicine*. 2012;271:541–561.
35. Høiby N., Costerton J.W. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010;(35):135–138.
36. Selyanskaya N.A., Men'shikova E.A., Kurbatova E.M., Golovin S.N. Evaluation of the level of effectiveness of antibiotics against *Vibrio cholerae* in the conditions of the formation of a complex biofilm. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy*. 2020;(3-4):12–29. (In Russ.)
37. Lagun L.V., Zhavoronok S.V. Bacterial films and their role in the development of urinary tract infection. *Meditinskiy zhurnal = Medical journal*. 2013;4:21–28. (In Russ.)
38. Arnaudova K.Sh., Astafeva O.V., Zharkova Z.V., Yakimets M.V. New technologies in the fight against bacterial biofilms. *Novye impul'sy razvitiya: voprosy nauchnykh issledovaniy = New impulses for development: research issues*. Saratov, 2021:136–138. (In Russ.)
39. Zhou G., Shi Q.S., Huang X.M., Xie X.B. The Three Bacterial Lines of Defense against Antimicrobial Agents. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;(16):4–24.
40. Voropaeva N.M., Bel'kova N.L., Nemchenko U.M. et al. Microorganisms associated with bacterial vaginosis: diversity and clinical diagnostic significance. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(3):17–30. (In Russ.)
41. Khryanin A.A., Knorrin G.Yu. Modern concepts of bacterial vaginosis. *Ginekologiya = Gynecology*. 2021;23(1):37–42. (In Russ.)
42. Abaturov A.E., Kryuchko T.E. Inhibition of bacterial quorum sensing (general views). *Zdorov'e rebenka = Child health*. 2019;14(1):54–59. (In Russ.)
43. Fitton J.H., Stringer D.N., Park A.Y., Karpiniec S.S. Therapies from fucoidan: new developments. *Marine Drugs*. 2019;(17):571.
44. Besednova N. N., Kuznetsova T. A., Zaporozhets T. S. et al. The effect of seaweed polysaccharides on *Helicobacter pylori* pathogenetic targets is a new direction in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy*. 2020;60(1-2):44–53. (In Russ.)

45. Azimova V.T., Potaturkina-Nesterova N.I., Nesterov A.S. Endogenous antimicrobial peptides of animal origin. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2015;(6):588. (In Russ.)
46. Nuruzova Z.A., Baymatov R.A., Zhumamurodov S.T. The impact of various factors on the biofilm of microorganisms. *Innova*. 2019;(2):24–30. (In Russ.)
47. Ahmad I., Husain F.M., Maheshwari M. Medical Plants and Phytocompounds: a potential sours of novel antibiofilm agents. *Antibiolo Agents*. Springer Berlin Heidelberg. 2015:205–232.
48. Rasmussen T.B., Givskov M. Quorum sensing inhibitors: a bargain of effects. *Microbiology*. 2006;152:895–904.
49. Zhao H., Yu Z., Ding T. Quorum-sensing regulation of antibacterial resistance in bacteria. *Microorganisms*. 2020;8:425.
50. Schweizer H.P. Efflux as a mechanism of resistance to antimicrobial sin *Pseudomonas aeruginosa* and related bacteria: unanswered questions. *Genetics and Molecular Research*. 2003;2(1):48–62.
51. Fetzner S. Quorum quenching enzymes. *Journal of Biotechnology*. 2015:2–14.
52. Roy V., Fernandes R., Tsao C.Y., Bentley W.E. Cross species quorum quenching using a native AI-2 processing enzyme. *ACS Chemical Biology*. 2010;5:223–232.
53. Guo M., Gamby S., Nakayama S., Smith J., Sintim H.O. A pro-drug approach for selective modulation of AI-2-mediated bacterial cell-to-cell communication. *Sensors (Basel)*. 2012;12(3):3762–3772.
54. Plotnikov F. V., Movsesyan N. A., Lepteeva T. N. et al. Immunity and bacterial biofilms: the current state of the issue (literature review). *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2021;20(3):7–15. (In Russ.)
55. WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part. Joint WHO-China study: 14 January – 10 February 2021. 30 March 2021 COVID-19: Animal-human interface and food safety. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>

Информация об авторах / Information about the authors

Александр Филиппович Штах

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: alexstach@mail.ru

Aleksandr F. Shtakh

Candidate of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of obstetrics and gynecology, Medical
Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Наталья Николаевна Митрофанова

старший преподаватель кафедры
микробиологии, эпидемиологии
и инфекционных болезней, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: meidpgumi@yandex.ru

Natal'ya N. Mitrofanova

Senior lecturer of the sub-department
of microbiology, epidemiology
and infectious diseases, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Евгения Михайловна Боярченко

студентка, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: boyarchenko.01@mail.ru

Evgeniya M. Boyarchenko

Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 13.09.2022

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 15.10.2022

Принята к публикации / Accepted 06.11.2022