

Микробные биопленки – история изучения и современные представления

Т.Ф.Черных¹, О.Ю.Богданова¹, Ю.А.Буковская¹, С.Э.Ржеусский²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

В обзорной статье представлена актуальная информация о микробных биопленках, их архитектуре и формировании, истории и методах изучения, мерах борьбы. Акцент сделан в отношении микробных биопленок, имеющих значение в клинической медицине и производстве медицинских товаров, отмечены наиболее распространенные участники биопленок.

Ключевые слова: микробная биопленка, бактерии, архитектура, этапы формирования, меры борьбы, методы изучения

Для цитирования: Черных Т.Ф., Богданова О.Ю., Буковская Ю.А., Ржеусский С.Э. Микробные биопленки – история изучения и современные представления. Бактериология. 2024; 9(2): 67–74. DOI: 10.20953/2500-1027-2024-2-67-74

Microbial biofilms – history of study and modern implications

T.F.Chernykh¹, O.Yu.Bogdanova¹, Yu.A.Bukovskaya¹, S.E.Rzheussky²

¹St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Saint Petersburg, Russian Federation;

²Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

The review article presents up-to-date information about microbial biofilms, their architecture and formation, history and methods of study, and control measures in a classifying and systematizing manner. The emphasis is placed on microbial biofilms that are important in clinical medicine and the production of medical products, the most common participants of biofilms are noted.

Key words: microbial biofilm, bacteria, architecture, stages of formation, control measures, methods of study.

For citation: Chernykh T.F., Bogdanova O.Yu., Bukovskaya Yu.A., Rzheussky S.E. Microbial biofilms – history of study and modern implications. Bacteriology. 2024; 9(2): 67–74. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2024-2-67-74

Микробная биопленка – это сложная симбиотическая структура, образованная одним или несколькими видами микроорганизмов, образуемая на поверхностях и субстратах, как правило, встроенных в матрикс внеклеточных полимерных веществ. Биопленки формируются для защиты от воздействия окружающей среды, повышения выживаемости, улучшения условий роста и развития колонии. В основе создания и формирования микробной биопленки лежат симбиотические взаимоотношения, обычные в природных сообществах среди как прокариот, так и эукариот, а также между организмами обоих надцарств. Микробные биопленки представляют собой сложную проблему в технической промышленности, медицине, фармации и биотехнологии, решение которой может помочь в борьбе с этим уникальным явлением в мире микробиологии. В этой связи

систематизация и актуализация накопленных знаний о микробных биопленках являются важным аспектом в их изучении.

Исторические основы изучения биопленок и их значения в различных сферах народного хозяйства

О микробных биопленках упоминали в своих работах еще основатели микробиологии. А.Левенгук (1632–1723) наблюдал их в виде зубного налета, Л.Пастер (1822–1895) – в виде скоплений клеток уксуснокислых бактерий в вине. В экологической и технической микробиологии было показано, что биопленки играют важную роль в биообрастании различных поверхностей, например, днища кораблей [1]. Скопления бактерий на поверхностях впервые стали предметом изуче-

Для корреспонденции:

Черных Татьяна Фёдоровна, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А
E-mail: tatiana.odegova@pharminnotech.com

Статья поступила 30.11.2023, принята к печати 28.06.2024

For correspondence:

Tatyana F. Chernykh, DSc in Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 14 lit. A Professor Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation
E-mail: tatiana.odegova@pharminnotech.com

The article was received 30.11.2023, accepted for publication 28.06.2024

ния именно морской микробиологии [2]. В настоящее время активно ведутся исследования механизмов морского оброста и поиски борьбы с коррозией материалов, вызываемых микробными биопленками на морской инфраструктуре и оборудовании [3].

С помощью методов электронной микроскопии Jones et al. при изучении морфологии клеток биопленок на капельных фильтрах очистных сооружений показали, что пленки состоят из различных организмов и заключены в матричный материал, представляющий собой полисахарид [4].

В начале 1970-х гг. в медицине в связи с наблюдением за скоплениями клеток бактерий *Pseudomonas aeruginosa* (Schroeter, 1872; Migula, 1900) [5] в мокроте и легочной ткани хронических больных муковисцидозом появилась концепция биопленочных инфекций и их медицинского значения, стали изучаться проблемы, связанные с такими скоплениями [1, 6].

Термин «биопленка» начал активно употребляться в медицинских работах с 1985 г. благодаря работе Дж.У.Костертон, который указал, что в природе (но не в лабораторных культурах) бактерии покрыты «гликокаликсом» из волокон, которые прикрепляются к поверхностям и другим клеткам [7].

Основные усилия исследователей 1970–1980-х гг. были направлены на исследование биопленок зубного налета [8], которые признаны клиницистами независимой и саморегулирующейся биологической системой, а не просто объединением различных бактерий, а также показано, что биопленки ротовой полости и других слизистых оболочек человека зачастую являются необходимыми этиологическими факторами развития заболеваний [9].

Начиная с 1970-х гг. Г.Чараклис изучал микробные слизи в промышленных системах водоснабжения и показал, что они очень живучи и обладают высокой устойчивостью к хлорсодержащим дезинфицирующим средствам. Основываясь на наблюдениях за зубными бляшками и сидячими сообществами в пресных водоемах, Костертон в 1978 г. выдвинул теорию биопленок, которая объяснила механизмы, с помощью которых микроорганизмы прикрепляются к живым и неживым материалам, а также преимущества, которые дает эта форма существования. С тех пор исследования биопленок в промышленных и экологических условиях, а также в средах, более важных для общественного здравоохранения, в основном шли параллельно друг другу. Большая часть работы за последние два десятилетия опиралась на стандартные методы микробиологического культивирования для характеристики биопленок и данные сканирующей электронной микроскопии.

Два основных события последнего десятилетия существенно повлияли на наше понимание биопленок: использование конфокального лазерного сканирующего микроскопа для характеристики ультраструктуры биопленок [10, 11] и исследование генов, участвующих в клеточной адгезии и формировании биопленок [12, 13].

В общебиологических и экологических работах термин «биопленка» начали употреблять с 1935 г., в технических исследованиях – с 1975 г., в медицинских исследованиях – с 1981 г., когда были опубликованы работы о микробных биопленках зубных налетов [14].

Костертон с коллегами впервые в 1985 г. продемонстрировали повышенную антимикробную резистентность бактерий, растущих в биопленках, по сравнению с бактериями в планктонной форме [15].

Наблюдение за комплексами агрегированных микробов, окруженных самопроизведенной органической матрицей, прилипающими к поверхностям, локализованными в тканях или секретах, имеет долгую историю, однако фундаментальная концепция биопленочной инфекции, понимание ее важности в медицине, представление о повышенной резистентности бактерий в биопленках к антимикробным эффектам сложились менее 50 лет назад. С первых исследований до настоящих дней опубликовано множество статей, посвященных морфолого-биологическим и таксономическим особенностям биопленок, изданы руководства для клинических микробиологов, описывающие методы получения и изучения биопленок, сформулированы рекомендации для профилактики и лечения инфекций, обусловленных биопленками.

Архитектура и этапы формирования микробных биопленок

Биопленки рассматриваются как имеющие огромное биологическое значение структуры, образуемые группами микроорганизмов, состоящие из множества биомолекул, которые обычно определяются как дополнительные полимерные вещества (матрица) биопленки, и наделяющие микроорганизмы специализированными функциями, которыми не обладают микроорганизмы в планктонной форме [7, 16–22].

Показано, что 99% всех бактерий планеты функционируют в составе биопленок, только 1% бактерий живет в планктонной форме. Порядка 65% бактериальных инфекций ассоциированы с биопленками [23, 24]. Клетки составляют 15% объема биопленки, матрикс – до 85% [24].

Основные особенности микробных биопленок

1. Биопленка состоит из одного или нескольких видов микроорганизмов, формирующих контакты и взаимодействие между клетками, формируя «ощущение кворума» (quorum sensing/QS) – механизм межклеточной коммуникации, обеспеченный сигнальными молекулами (циклический дигуанилат (c-di-GMP), малые РНК (мРНК)), который синхронизирует экспрессию генов в ответ на плотность клеток популяции, координированно активирует созревание и разборку биопленки [17, 25–33].

2. Биопленки имеют органическую матрицу, включающую 1) матричные биополимеры, синтезируемые микробами (полисахариды, экстрацеллюлярная ДНК, белки), 2) структуры матрикса, захваченные микробами из окружающей среды, состав которых напрямую зависит от характера ткани, на которой образовалась биопленка [18, 34–36].

3. Биопленки – это самоорганизующиеся микробные структуры, которые способны оптимизировать свои функции и регулировать различные метаболические активности в пользу сообщества. Феномен «читинга» (англ. cheating – обман, мошенничество), поддерживающий дефектные клетки, обуславливает их участие в пленкообразовании при отсутствии способности синтезировать матрикс [18, 37].

4. Биопленки прикреплены к поверхности и при переходе от планктонных (свободно плавающих) организмов к прикрепленным клеткам претерпевают глубокие изменения [38].

5. Биопленки наделяют участников защитными свойствами, которые обуславливают их усиленную патогенность, устойчивость к антимикробным средствам [39–42]. В свою очередь, гены патогенности и устойчивости к антимикробным веществам оказывают влияние на биопленку [42, 43].

6. Биопленки являются серьезной проблемой в клинике инфекционных заболеваний, контаминации поверхностей, селекции антибиотикорезистентных штаммов [6, 20, 23, 40, 41, 44–51]. Эволюция бактерий в составе биопленки приводит к появлению клеток в состоянии VBNC (viable, but not cultivatable) – жизнеспособные, патогенные, но не культивируемые [52, 53].

7. Биопленки могут иметь повышенную уязвимость к воздействию фагов, которые обладают разрушающим ферментом полисахарид-деполимеразой, что, в свою очередь, может быть положено в основу борьбы с ними [54–57].

Таким образом, микробная биопленка включает следующие элементы: поверхность субстрата, микробы-участники, полимерный матрикс, образуя саморегулирующуюся экосистему, имеет определенную архитектуру, обусловленную тесным взаимодействием клеток с помощью сигнальных молекул.

Факторы, влияющие на образование биопленок [58]:

- поверхность субстрата;
- кондиционирующая пленка на субстрате;
- гидродинамика, характеристики водной среды (для водных биопленок);
- характеристики микробных клеток – участников биопленки;
- факторы окружающей среды (температура, концентрация глюкозы, соленость) [57, 59].

Этапы формирования биопленки [23, 58, 60] (рисунок).

Этап 1. *Адгезия*: на поверхности субстрата образуется кондиционирующий слой, представляющий собой рыхлую совокупность углеводов и белков, которая в гидратированной среде соединяется с минералами. Он привлекает микробные клетки, которые начинают прикрепляться к поверхности.

Этап 2. *Фиксация*: как только образуется кондиционирующий слой, на поверхности накапливается электрический заряд, который притягивает бактерии с противоположным зарядом, что приводит к необратимому прикреплению микробных клеток [28]. Заряды достаточно слабы, на этой стадии микроорганизмы можно легко удалить с помощью мягкого очищающего и дезинфицирующего средства.

Этап 3. *Развитие*: бактерии прикрепляются друг к другу, секретуря внеклеточный полимерный матрикс. На этом

этапе формируются микроколонии, происходит распространение и рост биопленки.

Этап 4. *Созревание*: среда биопленки состоит из богатого питательными веществами матрикса, который удерживает бактерии в среде, поддерживает их рост и фенотипическую изменчивость. На этом этапе возникает QS, происходит выделение сигнальных молекул. В зрелой биопленке уже присутствуют сложные диффузионные каналы для транспортировки питательных веществ, кислорода и других компонентов, необходимых для роста бактерий, а также для удаления продуктов жизнедеятельности и мертвых клеток.

Этап 5. *Дисперсия*: процесс рассеивания биопленки, при котором активно растущие клетки постепенно теряют дочерние клетки. Факторами фрагментации биопленки могут стать дефицит питательных веществ, стресс, механическое, физическое или химическое воздействие. Отделившиеся клетки могут повторно заселять поверхность, образуя новую биопленку.

Методы детекции биопленок

Методы обнаружения и исследования ультраструктуры биопленок и их апробация подробно рассмотрены в обзоре [53].

Основные методы исследования биопленок

1. Экспресс-методы детекции биопленок с помощью красителей и последующей фотометрии [61], основанные на иммобилизации микрогранул при формировании биопленки на поверхности [62].

2. Изучение топографии биопленки методом оптической и электронной микроскопии в различных модификациях с использованием современного программного обеспечения [63, 64]

3. Исследования структурных компонентов биопленок атомно-силовой микроскопией (сканирующая зондовая микроскопия) [65], сканирующей просвечивающей рентгеновской микроскопией [66, 67], оптической когерентной томографией биопленок [68], спектроскопией, проточной цитофлуориметрией [69].

4. Генетические методы исследования биопленок с помощью полимеразной цепной реакции и секвенирование биополимеров [23, 70].

Виды биопленок и их участники

В клинической медицине наиболее подробно изучены следующие микробные биопленки [71].

Зубной налет – может включать следующих участников: *Streptococcus mutans*, *Lactobacteria* sp., *Actinomyces viscosus*, *Fusobacterium* spp. (*F. nucleatum*, *F. varium*, *F. necrophorum*), *Peptostreptococcus* (*Micromonas*) *micro*, *Porphyromonas endodontalis*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus anaerobius*, в инфицированных корневых каналах в состав биопленок могут входить *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Alistipes putredinis*, *Escherichia coli*, *Peptococcus* sp., *Mitsuokella multacida*, *Candida* sp. и многие другие виды [72–75].

Кишечный микробиом – *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Cronobacter* spp., *Bacillus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., грибы рода *Candida*; факультативно-анаэробные микроорганизмы: *Bifidobacterium*

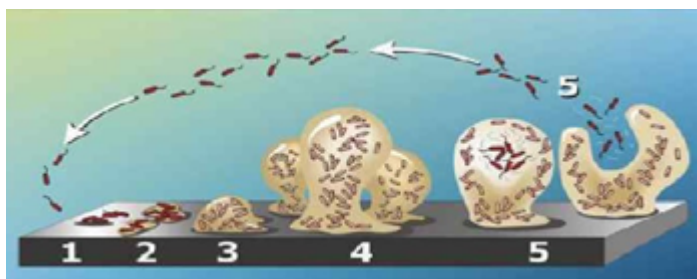


Рисунок. Этапы формирования биопленки [60].

Figure. Stages of biofilm formation [60].

spp., *Lactobacillus* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Actinomyces* spp., *Propionibacterium* spp. [46, 76–79].

Инфекционный эндокардит – в 80–90% случаев *Streptococcus* sp. и *Staphylococcus aureus* являются причиной заболевания, в состав биопленок клапана могут входить *Enterococcus* sp., *Haemophilus* sp., *Actinobacillus actinomycesetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и *Kingella kingae*, грибки [58, 80].

Муковисцидоз – в состав биопленки входят *Lactobacillus* sp., *Acinetobacter* sp., *Chryseobacterium* sp., *Paenibacillus* sp., *Stenotropomonas* sp., *Stenotropomonasmaltophilia* sp., *Proteus* sp., *Streptococcus* sp., *Streptococcus oralis/mitis*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* [81, 82].

Инфицированные раны – наиболее часто встречающимися бактериями в биопленках хронических ран являются патогены ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. [83].

Инфицированные медицинские инструменты, оборудование, эндопротезы, катетеры [58, 71]:

- в биопленке внутривенных и мочеполовых катетеров обнаруживаются: *S. epidermidis*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Candida albicans*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* и другие грамотрицательные организмы;

- в биопленке контактных линз чаще обнаруживаются бактерии родов *Staphylococcus*, *Serratia*, *Pseudomonas*;

- в биопленке внутриматочных спиралей – *Lactobacillus*, *Corinebacterium*, *C. albicans*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. faecalis/faecium*;

- ортопедические эндопротезы наиболее часто поражаются биопленками, имеющими в составе *S. aureus/epidermidis/lugdunensis*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*. Особую опасность для медицинских инструментов и эндопротезов имеют особо устойчивые к антибиотикам микробы, такие как MRSA (метициллин-резистентный *S. aureus*) и MRSE (метициллин-резистентный *S. epidermidis*).

В природных экосистемах наиболее известны такие биопленки, как «лунное молоко», биопленки обрастания поверхностей в водных экосистемах, биопленки железосодержащих вод, цианобактериальные маты и другие микробные сообщества.

Вероятность инициации формирования микробных биопленок принадлежит следующим бактериям [41]:

- грамположительные палочки рода *Clostridium*, грамположительные кокки рода *Sarcina* – 15–20%;
- грамположительные кокки рода *Aerococcus* – до 37%;
- бактерии рода *Mycoplasma* – >60%;
- коагулазоположительные стафилококки – 55–70%;
- грамотрицательные бактерии рода *Legionella* – 73–85%;
- β-негемолитические стрептококки, грамположительные бактерии рода *Peptococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Listeria*, *Leptotrichia*, бактерии семейств *Bacteroidaceae* (*Bacteroides*), *Corynebacteriaceae* (*Corynebacterium*) – до 90%;
- коагулазоотрицательные стафилококки – 93%;
- бактерии рода *Ureaplasma* – 80–95%;
- грамположительные кокки рода *Lactococcus* – 96%;
- спириллы рода *Helicobacter* – 97%;
- α- и β-гемолитические стрептококки, грамположительные бактерии рода *Gemella*, бактерии рода *Fusobacterium* – 99%;

- грамположительные кокки рода *Enterococcus* в зависимости от вида – 75–100%;
- бактерии порядка *Enterobacterales* (*Escherichia*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, *Yersinia*), семейства *Pseudomonadaceae* (*Pseudomonas*), семейства *Vibrionaceae* (*Vibrio*) – 100%;
- не изучена вероятность для бактерий родов *Peptostreptococcus*, *Neisseria*, *Veillonella*, *Moraxella*, *Brucella*, *Acinetobacter*, *Pasteurella*, *Francisella*, *Gardnerella*, *Acidimicrobium*, *Campylobacter*, *Bifidobacterium*, *Mycobacterium*, *Bacillus*, *Actinomyces*, *Streptomyces*, *Nocardiosis*, *Actinotadura*, семейства *Nocardiaceae* (*Nocardia*, *Rhodococcus*), спирохет рода *Leptospira*, семейства *Spirochaetaceae* (*Treponema*, *Borrelia*), риккетсий и хламидий.

Устойчивость биопленок к антимикробным воздействиям и меры борьбы с биопленками

В биопленке бактерии становятся на 1–3 порядка менее подвержены воздействию противомикробных агентов по сравнению с планктонной формой. Для уничтожения биопленки концентрацию гипохлорита натрия (основное дезинфицирующее средство) необходимо увеличить в 600 раз. На биопленки не оказывают должного воздействия четвертичные аммонийные соединения, полимерные и мономерные производные гаунидина (хлоргексидин), хлорсодержащие соединения (хлорамин), альдегиды и спирты в обычных бактерицидных концентрациях [24, 58].

Бактерии в биопленках демонстрируют дискретные физиологические реакции, такие как снижение скорости метаболизма и усиление межклеточной коммуникации, что помогает развивать устойчивость к антибиотикам или снижать их действие. В основе устойчивости биопленок лежат следующие механизмы:

- матричные полисахариды действуют как диффузионный барьер, замедляя проникновение или не пропуская часть антимикробных препаратов во внутренние слои биопленки;

- в микроокружении биопленки некоторые клетки впадают в состояние медленного роста или голодания из-за ограничения питательных веществ или накопления вредных метаболитов, становятся «персистерами», которые неуязвимы для многих противомикробных агентов;

- дифференциация бактериальной субпопуляции в биопленке напоминает процесс спорообразования, который имеет характерный фенотип с высокой устойчивостью (биологически запрограммированный ответ на бактериальные прикрепленные формы), защищающий их от антибактериального воздействия;

- наличие нейтрализующих антибиотики ферментов также способствует устойчивости биопленки к антибиотикам.

Хотя интенсивное и настойчивое лечение антибиотиками эффективно уменьшает биопленку и контролирует обострения хронических биопленочных инфекций, оно не способно до конца устранить биопленочные инфекции. В большинстве случаев лечения одним антибиотиком недостаточно для устранения инфекций биопленки, для их лечения рекомендуется комбинированная терапия. Хорошие результаты дает комбинация антибиотиков с бактериофагами или антисептиками.

- medicine, and biotechnology. *Microbiology*. 2015;84(6):623-644. DOI: 10.7868/S0026365615060117 (In Russian).
18. Чеботарь ИВ, Маянский АН, Маянский НА. Матрикс микробных биопленок. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016;18(1):9-19. / Tchebotar IV, Mayansky AN, Mayansky NA. Matrix of microbial biofilms. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;18(1):9-19. (In Russian).
19. Hall CW, Hinz AJ, Gagnon LB, Zhang L, Nadeau JP, Copeland S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Antibiotic Resistance Gene *ndvB* Expression Requires the RpoS Stationary-Phase Sigma Factor. *Appl Environ Microbiol*. 2018 Mar 19;84(7):e02762-17. DOI: 10.1128/AEM.02762-17
20. Хрянин АА. Биоплёнки микроорганизмов: современные представления. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;5-6:70-7. / Khryanin AA. Microbial Biofilms: Modern Concepts. *Antibiot Khimioter (Antibiotics and Chemotherapy)*. 2020;5-6:70-7. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77 (In Russian).
21. Choudhary P, Singh S, Agarwal V. Microbial biofilms. 2020. Available at: <https://doi:10.5772/intechopen.90790> (accessed 10.10.2023).
22. Flemming HC, van Hullebusch ED, Neu TR, Nielsen PH, Seviour T, Stoodley P, et al. The biofilm matrix: multitasking in a shared space. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Feb;21(2):70-86. DOI: 10.1038/s41579-022-00791-0
23. Галимзянов ХМ, Башкина ОА, Досмуханова ЭГ, Абдрахманова РО, Демина ЮЗ, Даудова АД, и др. Клиническое значение биопленкообразования у бактерий. *Астраханский медицинский журнал*. 2018;4:32-42. / Galimzyanov KhM, Bashkina OA, Dosmukhanova EG, Abdrakhamanova RO, Demina YuZ, Daudova AD, et al. Clinical importance of biofilm formation in bacteria. *Astrakhan Medical Journal*. 2018;4:32-42. DOI: 10.17021/2018.13.4.32.42 (In Russian).
24. Емшанов ОВ. Разработки для детекции и деструкции биологических пленок бактерий на абиотических поверхностях. Сайт BFR Laboratoria. [Электронный ресурс]. / Emshanov OV. Razrabotki dlya detektsii i destrukttsii biologicheskikh plenok bakterii na abioticheskikh poverkhnostyakh. Sait BFR Laboratoria. [Electronic resource]. Available at: <https://foodsmi.com/data/public/1159/2226/686089ruksii-biologicheskikh-plyonok-oleg-emshanov.pdf> (accessed 10.10.2023). (In Russian).
25. Liu L, Tan X, Jia A. Relationship between bacterial quorum sensing and biofilm formation – a review. *Wei Sheng Wu Xue Bao*. 2012 Mar 4;52(3):271-8.
26. Solano C, Echeverz M, Lasa I. Biofilm dispersion and quorum sensing. *Curr Opin Microbiol*. 2014 Apr;18:96-104. DOI: 10.1016/j.mib.2014.02.008
27. Sharma IM, Petchiappan A, Chatterji D. Quorum sensing and biofilm formation in mycobacteria: role of c-di-GMP and methods to study this second messenger. *IUBMB Life*. 2014 Dec;66(12):823-34. DOI: 10.1002/iub.1339
28. Humphries J, Xiong L, Liu J, Prindle A, Yuan F, Arjes HA, Tsimring L, Süel GM. Species-Independent Attraction to Biofilms through Electrical Signaling. *Cell*. 2017 Jan 12;168(1-2):200-209.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.014
29. Хайтович АБ, Мурейко ЕА. Чувство кворума микроорганизмов как фактор патогенности. *Таврический медико-биологический вестник*. 2018;21(1):206-212. / Khaitovich AB, Mureiko EA. Quorum sensing of microorganisms as a factor of pathogenicity. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2018;21(1):206-212. (In Russian).
30. Mukherjee S, Bassler BL. Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Jun;17(6):371-382. DOI: 10.1038/s41579-019-0186-5
31. Yi L, Li J, Liu B, Wang Y. Advances in research on signal molecules regulating biofilms. *World J Microbiol Biotechnol*. 2019 Aug 5;35(8):130. DOI: 10.1007/s11274-019-2706-x
32. Ларюшина ИЭ. Основные механизмы «чувства кворума» и их реализация в мультимикробном сообществе (обзор). *Животноводство и кормопроизводство*. 2020;4:160-173. / Laryushina I. The main mechanisms of "quorum sense" and their implementation in the multimicrobial community (review). *Animal Husbandry and Fodder Production*. 2020;4:160-173. DOI: 10.33284/2658-3135-103-4-160 (In Russian).
33. Cox CA, Bogacz M, El Abbar FM, Browning DD, Hsueh BY, Waters CM, et al. The *Campylobacter jejuni* Response Regulator and Cyclic-Di-GMP Binding CbrR Is a Novel Regulator of Flagellar Motility. *Microorganisms*. 2021 Dec 31;10(1):86. DOI: 10.3390/microorganisms10010086
34. Sutherland I. Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework. *Microbiology (Reading)*. 2001 Jan;147(Pt 1):3-9. DOI: 10.1099/00221287-147-1-3
35. Sponza DT. Investigation of extracellular polymer substances (EPS) and physicochemical properties of different activated sludge flocs under steady-state conditions. *Enzyme Microb Technol*. 2003;32:375-385.
36. Baelo A, Levato R, Julián E, Crespo A, Astola J, Gavalda J, et al. Disassembling bacterial extracellular matrix with DNase-coated nanoparticles to enhance antibiotic delivery in biofilm infections. *J Control Release*. 2015 Jul 10;209:150-8. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.04.028
37. Boyle KE, Heilmann S, van Ditmarsch D, Xavier JB. Exploiting social evolution in biofilms. *Curr Opin Microbiol*. 2013 Apr;16(2):207-12. DOI: 10.1016/j.mib.2013.01.003
38. O'Toole G, Kaplan HB, Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annu Rev Microbiol*. 2000;54:49-79. DOI: 10.1146/annurev.micro.54.1.49
39. Mah TF, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol*. 2001 Jan;9(1):34-9. DOI: 10.1016/s0966-842x(00)01913-2
40. Каюмов АР, Тризна ЕЮ, Шарафутдинов ИС, и др. Биопленки как фактор патогенности *Staphylococcus aureus*: подходы к терапии. Под ред. Каюмова АР. Федеральное агентство по образованию, Казанский федеральный университет. Казань: Изд-во Казанского ун-та, 2017. / Kayumov AR, Trizna EYu, Sharafutdinov IS, et al. Bioplenki kak faktor patogennosti *Staphylococcus aureus*: podkhody k terapii. Pod red. Kayumova AR. Federal'noe agentstvo po obrazovaniyu, Kazanskii federal'nyi universitet. Kazan': Izd-vo Kazanskogo un-ta, 2017. (In Russian).
41. Окулич ВК, Кабанова АА, Плотников ФВ. Микробные биопленки в клинической микробиологии и антибактериальной терапии. Витебск: ВГМУ, 2017. / Okulich VK, Kabanova AA, Plotnikov FV. Mikrobnye bioplenki v klinicheskoi mikrobiologii i antibakterial'noi terapii. Vitebsk: VGMU, 2017. (In Russian).
42. Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 2017 May 1;41(3):276-301. DOI: 10.1093/femsre/fux010
43. Sultan M, Arya R, Chaurasia AK, Kim KK. Sensor histidine kinases kdpD and aauS regulate biofilm and virulence in *Pseudomonas aeruginosa* PA14. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Oct 10;13:1270667. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1270667
44. Анганова ЕВ, Савилов ЕД, Ушкарёва ОА, Аблов АМ, Духанина АВ. Способность патогенных и условно-патогенных энтеробактерий к формированию биопленок. *Бюллетень ВЧНЦ СО РАМН*. 2014;5(99):34-37. / Anganova EV, Savilov YeD, Ushkareva OA, Ablov AM, Dukhanina AV. Ability of pathogenic and opportunistic pathogenic enterobacteriaceae to the formation of biofilms. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2014;5(99):34-37. (In Russian).
45. Корниенко МА, Копыльцов ВН, Шевлягина НВ, Диденко ЛВ, Любасовская ЛА, Припутневич ТВ, и др. Способность стафилококков различных видов к образованию биопленок и их воздействие на клетки человека. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2016;1:18-25. / Kornienko MA, Kopyltsov VN, Shevlyagina NV, Didenko LV, Lyubasovskaya LA, Iliina EN, et al. The ability of various strains of staphylococcus to create biofilms and their effect on cells of the human body. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2016;1:18-25. DOI: 10.18821/0208-0613-2016-34-1-18-25 (In Russian).
46. Кононенко АБ, Павлова ИБ, Банникова ДА, Бритова СВ, Савинова ЕП, Набиуллина ДН. Методологические подходы к изучению формирования биопленок условно-патогенными и патогенными энтеробактериями. *Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии*. 2018;1(25):50-57. / Kononenko AB, Pavlova IB, Bannikova DA, Britova SV, Savinova EP, Nabiullina DN. Methodological approaches to the study of formation of biofilms by conditionally pathogenic and pathogenic enterobacteriaceae. *Problems of veterinary sanitation, hygiene and ecology*. 2018;1(25):50-57. (In Russian).

47. Del Pozo JL. Biofilm-related disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018 Jan;16(1):51-65. DOI: 10.1080/14787210.2018.1417036
48. Байматов РА, Нурузова ЗА, Эргашева ЗН. Биопленка – как форма существования микроорганизмов. *Журнал реабилитации.* 2019;3:58-68. / Baymatov RA, Nuruzova ZA, Ergasheva ZN. Microbial biofilm – as a form of the existence of microorganisms. *Re-Health Journal.* 2019;3:58-68. (In Russian).
49. Vyas HKN, Proctor EJ, McArthur J, Gorman J, Sanderson-Smith M. Current Understanding of Group A Streptococcal Biofilms. *Curr Drug Targets.* 2019;20(9):982-993. DOI: 10.2174/1389450120666190405095712
50. Плотников ФВ, Мовсесян НА, Лептеева ТН, Торосян ТА, Земко ВЮ, Ильин ЕА. Иммуитет и бактериальные биопленки: современное состояние вопроса (обзор литературы). *Вестник ВГМУ.* 2021;3:7-15. / Plotnikov PV, Movsesyan NA, Lepteeva TN, Torosyan TA, Ziamko VYu, Ilyin EA. Immunity and bacterial biofilms: current status of the matter (literature review). *Vestnik VGUMU.* 2021;3:7-15. DOI: 10.22263/2312-4156.2021.3.7 (In Russian).
51. Ibrahim S, Al-Saryi N, Al-Kadmy IMS, Aziz SN. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals. *Mol Biol Rep.* 2021 Oct;48(10):6987-6998. DOI: 10.1007/s11033-021-06690-6
52. Di Gregorio L, Congestri R, Tandoi V, Neu TR, Rossetti S, Di Pippo F. Biofilm diversity, structure and matrix seasonality in a full-scale cooling tower. *Biofouling.* 2018 Nov;34(10):1093-1109. DOI: 10.1080/08927014.2018.1541454
53. Кропотов ВС, Заславская МИ, Игнатова НИ, Кряжев ДВ. Современные методы исследования ультраструктуры бактериальных биопленок (обзор литературы). *Проблемы медицинской микологии.* 2022;4:10-19. / Kropotov VS, Zaslavskaya MI, Ignatova NI, Kryazev DV. Modern methods of studying the ultrastructure of bacterial biofilm (literature review). *Problems in Medical Mycology.* 2022;4:10-19. DOI: 10.24412/1999-6780-2022-4-10-19 (In Russian).
54. Дрюккер ВВ, Горшкова АС. Бактериофаги и их функционирование в биопленках. *Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология.* 2012;3:8-16. / Drucker VV, Gorshkova AS. Bacteriophages and their functioning in the biofilms. *The Bulletin of Irkutsk State University. Series Biology. Ecology.* 2012;3:8-16. (In Russian).
55. Latka A, Drulis-Kawa Z. Advantages and limitations of microtiter biofilm assays in the model of antibiofilm activity of *Klebsiella* phage KP34 and its depolymerase. *Sci Rep.* 2020 Nov 23;10(1):20338. DOI: 10.1038/s41598-020-77198-5
56. Smug BJ, Majkowska-Skropek G, Drulis-Kawa Z. PhREEPred: Phage Resistance Emergence Prediction Web Tool to Foresee Encapsulated Bacterial Escape from Phage Cocktail Treatment. *J Mol Biol.* 2022 Jul 30;434(14):167670. DOI: 10.1016/j.jmb.2022.167670
57. Спирина АА, Русакова МВ. Влияние параметров окружающей среды на образование биопленок. *Материалы XIII Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум».* / Spirina AA, Rusakova MV. Vliyanie parametrov okruzhayushchei sredy na obrazovanie bioplenok. *Materialy XIII Mezhdunarodnoi studencheskoi nauchnoi konferentsii «Studencheskii nauchnyi forum».* Available at: <https://scienceforum.ru/2021/article/2018024230> (accessed 05.11.2023). (In Russian).
58. Choudhary P, Singh S, Agarwal V. Microbial biofilms. 2020. Available at: <https://doi:10.5772/intechopen.90790> (accessed 10.10.2023).
59. Есикова АИ, Бузолева ЛС, Кривошеева АМ. Роль гидробионтов и бактериальных биопленок в выживаемости возбудителей сапрозоонозов в морских экосистемах (обзор литературы). *Экология человека.* 2017;10:3-8. / Eskova AI, Buzoleva LS, Krivosheeva AM. The role of hydrobionts and bacterial biofilms in survivability of saprozooses in the marine ecosystem (literature review). *Ekologiya cheloveka (Human Ecology).* 2017;10:3-8. DOI: 10.33396/1728-0869-2017-10-3-8 (In Russian).
60. Lebeaux D, Chauhan A, Rendueles O, Beloin C. From *in vitro* to *in vivo* Models of Bacterial Biofilm-Related Infections. *Pathogens.* 2013 May 13;2(2):288-356. DOI: 10.3390/pathogens2020288
61. Методические рекомендации 4.2.0161-19. Методы индикации биологических пленок микроорганизмов на абиотических объектах. М., 2019. / Metodicheskie rekomendatsii 4.2.0161-19. Metody indikatsii biologicheskikh plenok mikroorganizmov na abioticheskikh objektakh. Moscow, 2019. (In Russian).
62. Azeredo J, Azevedo NF, Briandet R, Cerca N, Coenye T, Costa AR, et al. Critical review on biofilm methods. *Crit Rev Microbiol.* 2017 May;43(3):313-351. DOI: 10.1080/1040841X.2016.1208146
63. Garcez AS, Barros LC, Fernandes MRU, Fujii DN, Suzuki SS, Nepomuceno R. Fluorescence image and microbiological analysis of biofilm retained around healthy and inflamed orthodontic miniscrews. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Jun;30:101707. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101707
64. Rocha MP, Santos MS, Rodrigues PLF, Araújo TSD, de Oliveira JM, Rosa LP, et al. Photodynamic therapy with curcumin in the reduction of enterococcus faecalis biofilm in bone cavity: rMicrobiological and spectral fluorescence analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021 Mar;33:102084. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.102084
65. Парфенов ВА, Юдин ИА. Атомно-силовая микроскопия и ее применения в науке, технике и реставрации. *Известия СПбГЭТУ «ЛЭТИ».* 2015;9:61-70. / Parfenov VA, Yudin IA. Atomic force microscopy and its application in science, engineering and restoration. *Izvestiya SPbGETU «LETI».* 2015;9:61-70. Available at: <https://izv.etu.ru/assets/files/izv-etu-9-2015-61-70.pdf> (accessed 10.10.2023). (In Russian).
66. Divya M, Govindarajan M, Karthikeyan S, Preetham E, Alharbi NS, Kadaikunnan S, et al. Antibiofilm and anticancer potential of β -glucan-binding protein-encrusted zinc oxide nanoparticles. *Microb Pathog.* 2020 Apr;141:103992. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.103992
67. Leoney A, Karthigeyan S, Asharaf AS, Felix AJW. Detection and Categorization of Biofilm-forming *Staphylococcus aureus*, *Viridans streptococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli* Isolated from Complete Denture Patients and Visualization Using Scanning Electron Microscopy. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2020 Sep 28;10(5):627-633. DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD_256_20
68. Hou J, Wang C, Rozenbaum RT, Gusnaniar N, de Jong ED, Woudstra W, et al. Bacterial Density and Biofilm Structure Determined by Optical Coherence Tomography. *Sci Rep.* 2019 Jul 5;9(1):9794. DOI: 10.1038/s41598-019-46196-7
69. Пучков ЕО. Методы количественного анализа единичных клеток микроорганизмов. *Микробиология.* 2019;88(1):3-18. / Puchkov EO. Quantitative methods for single-cell analysis of microorganisms. *Microbiology.* 2019;88(1):3-18. DOI: 10.1134/S0026365619010130 (In Russian).
70. Belibasakis GN, Manoil D. Microbial Community-Driven Etiopathogenesis of Peri-Implantitis. *J Dent Res.* 2021 Jan;100(1):21-28. DOI: 10.1177/0022034520949851
71. Марданова АМ, Кабанов ДА, Рудакова НЛ, и др. Биопленки: основные методы исследования. *Учебно-методическое пособие.* Казань: К(П)ФУ, 2016. / Mardanova AM, Kabanov DA, Rudakova NL, et al. Bioplenki: osnovnyye metody issledovaniya. *Uchebno-metodicheskoe posobie.* Kazan': K(P)FU, 2016. (In Russian).
72. Simain F, Rompen E, Heinen E. Biofilms bactériens et médecine dentaire [Dental biofilms]. *Rev Med Liege.* 2010 Oct;65(10):569-73.
73. Хавкин АИ, Ипполитов ЮА, Алешина ЕО, Комарова ОН. Микробиота и болезни полости рта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;6(118):78-81. / Khavkin AI, Ippolitov YA, Aleshina EO, Komarova ON. Microflora and oral disease. *Eksperimental'naiia i klinicheskaiia gastroenterologiiia (Experimental and Clinical Gastroenterology).* 2015;6(118):78-81. (In Russian).
74. Расков АА, Громова СН, Пышкина ОА, Кайсина ТН, Колевых ЕП, Мальцева ОА, и др. Состав биопленки корневого канала при хронических формах периодонтитов (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник.* 2021;70:95-98. / Raskov AA, Gromova SN, Pyshkina OA, Kaysina TN, Kolevatykh EP, Maltseva OA, et al. Composition of root canal biofilm in chronic forms of periodontitis (literature review). *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2021;70:95-98. DOI: 10.24411/2220-7880-2021-10186 (In Russian).

75. Siqueira JF Jr, Rôças IN. Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections. *Int Endod J.* 2022 May;55 Suppl 3:512-530. DOI: 10.1111/iej.13677
76. Романова ЮМ, Гинцбург АЛ. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2011;3:99-109. / Romanova YuM, Gintsburg AL. Bacterial biofilms as a natural form of existence of bacteria in the environment and host organism. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2011;3:99-109. (In Russian).
77. Рыбальченко ОВ, Бондаренко ВМ. Образование биопленок симбионтными представителями микробиоты кишечника как форма существования бактерий. *Вестник СПбГУ.* 2013;11(1):179-186. / Rybalchenko OV, Bondarenko VM. Biofilm formation of human intestinal symbiotic representatives of microbiota as a form of bacterial life. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine.* 2013;11(1):179-186. (In Russian).
78. Sicard JF, Le Bihan G, Vogelee P, Jacques M, Harel J. Interactions of Intestinal Bacteria with Components of the Intestinal Mucus. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017 Sep 5;7:387. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00387
79. Артюх ТВ, Соколова ТН, Шейбак ВМ. Современные способы исследования микробных биопленок кишечника. *Гепатология и гастроэнтерология.* 2021;1:30-36. / Artyukh TV, Sokolova TN, Sheibak VM. Modern methods for researching microbial biofilms of the enterobacteriaceae family. *Hepatology and Gastroenterology.* 2021;1:30-36. DOI: 10.25298/2616-5546-2021-5-1-30-36 (In Russian).
80. Гладких ПГ. Значение микробных биопленок в инфекционной патологии человека (обзор). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2015;1. / Gladkih PG. Importance of biofilms in infection pathology of human (review). *Journal of New Medical Technologies. Elektronnoe izdanie.* 2015;1. DOI: 10.12737/7834 (In Russian).
81. Mihai MM, Holban AM, Giurcaneanu C, Popa LG, Oanea RM, Lazar V, et al. Microbial biofilms: impact on the pathogenesis of periodontitis, cystic fibrosis, chronic wounds and medical device-related infections. *Curr Top Med Chem.* 2015;15(16):1552-76. DOI: 10.2174/1568026615666150414123800
82. Тец ВВ, Артеменко НК, Вечерковская МФ, Тец ГВ. Амилоид в биопленках бактерий при муковисцидозе. *Практическая пульмонология.* 2017;2:72-75. / Tets VV, Artemenko NK, Vechevskaya MF, Tets GV. Amyloid in bacterial biofilms in patients with cystic fibrosis. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2017;2:72-75. (In Russian).
83. Goswami AG, Basu S, Banerjee T, Shukla VK. Biofilm and wound healing: from bench to bedside. *Eur J Med Res.* 2023 Apr 25;28(1):157. DOI: 10.1186/s40001-023-01121-7
84. Nie M, Dong Y, Cao Q, Zhao D, Ji S, Huang H, Jiang M, Liu G, Liu Y. CRISPR Contributes to Adhesion, Invasion, and Biofilm Formation in *Streptococcus agalactiae* by Repressing Capsular Polysaccharide Production. *Microbiol Spectr.* 2022 Aug 31;10(4):e0211321. DOI: 10.1128/spectrum.02113-21

Информация о соавторах:

Богданова Ольга Юрьевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России

Буковская Юлия Александровна, ассистент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России

Ржеусский Сергей Эдуардович, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации Витебского государственного медицинского университета

Information about co-authors:

Olga Yu. Bogdanova, PhD in Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University", Ministry of Health of the Russian Federation

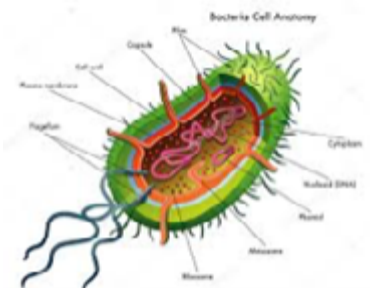
Yulia A. Bukovskaya, Assistant, Department of Microbiology, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Sergey E. Rzhessky, PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacy, Vitebsk State Medical University

НОВОСТИ НАУКИ

Плектазин воздействует бактериальную клеточную стенку

Устойчивость к противомикробным препаратам является основной причиной смертности, требующей разработки новых антибиотиков. Грибковый антибиотик плектазин представляет собой эукариотический защитный пептид хозяина, который блокирует синтез бактериальной клеточной стенки. Используя комбинацию твердотельного ядерного магнитного резонанса, атомно-силовой микроскопии и анализа активности, показано, что плектазин использует чувствительный к кальцию супрамолекулярный механизм уничтожения. Эффективное и селективное связывание целевого липида II, предшественника клеточной стенки с незаменимым пирофосфатом, достигается за счет олигомеризации плектазина в плотные супраструктуры, которые образуются только на бактериальных мембранах, содержащих липид II. Олигомеризация и целевое связывание плектазина взаимозависимы и усиливаются за счет координации ионов кальция с заметным анионным пятном плектазина, вызывая аллостерические изменения, которые заметно улучшают активность антибиотика. Структурные знания о том, как защитные пептиды хозяина нарушают синтез клеточной стенки, вероятно, позволят разработать более эффективные кандидаты лекарственных препаратов.



Jekhmane S, Derks MGN, Maity S, Slingerland CJ, Tehrani KHME, Medeiros-Silva J, et al. Host defence peptide plectasin targets bacterial cell wall precursor lipid II by a calcium-sensitive supramolecular mechanism. *Nat Microbiol.* 2024 May 23. DOI: 10.1038/s41564-024-01696-9