

Изучение влияния ферментного препарата Вобэнзим на процесс формирования биоплёнок штаммов бактерий

*А. В. УСТЮЖАНИН, Г. Н. ЧИСТЯКОВА, И. И. РЕМИЗОВА

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» МЗ РФ, Екатеринбург, Россия

Резюме

Актуальность. Согласно данным Международного центра по контролю за заболеваниями (Center for Disease Control — CDC) 65–80% всех бактериальных инфекций, регистрируемых в странах всего Мира, ассоциированы со способностью их возбудителей образовывать биоплёнки. Для борьбы с биоплёнками разрабатываются различные способы, в том числе связанные с использованием ферментов, белков, экстрактов растений, композиционных антибактериальных покрытий. Способностью к плёнокообразованию обладают как антибиотикорезистентные, так и чувствительные штаммы, что подтверждает актуальность проблемы биоплёнокообразования бактериальными клетками и необходимость поиска решения вопроса лечения инфекций, вызванных плёнокообразующими изолятами. **Цель исследования** — изучить влияния ферментного препарата Вобэнзим на формирование биоплёнок клинических изолятов бактерий и определить наличие потенцирующего эффекта на действие антибиотиков. **Материал и методы.** Использовали бактериологический метод. Изучали 20 штаммов, которые отличались способностью к плёнокообразованию. **Результаты.** Наиболее выраженной плёнокообразующей способностью обладали *Escherichia coli* (ОП=1,0), *Enterococcus faecalis* (ОП=0,649), выделенный из отделяемого цервикального канала, и *Enterobacter aerogenes* (ОП=0,406), выделенный из отделяемого зева новорождённого ребёнка. Культивирование всех изучаемых штаммов в присутствии препарата Вобэнзим достоверно снижает их плёнокообразующую способность (ОП без добавления фермента — $0,255 \pm 0,005$; с ферментом — $0,084 \pm 0,006$, $p=0,0009$). Потенцирование антибиотиков ампициллина и амикацина ферментным препаратом Вобэнзим подтверждено снижением КОЕ/мкл более чем в два раза. **Заключение.** Культивирование штаммов *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* и *Enterobacter aerogenes* в присутствии препарата Вобэнзим достоверно снижает их способность к плёнокообразованию, что может быть использовано для профилактики биоплёнокообразования и при эрадикации штаммов условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих инфекционно-воспалительные процессы слизистых оболочек нестерильных в норме локусов человеческого организма. Совместное использование препарата Вобэнзим с антибактериальной терапией оказывает как непосредственный потенцирующий эффект антибактериальных препаратов, так и опосредованное воздействие, повышающее клиническую эффективность от антибактериальной терапии за счёт снижения плёнокообразующей способности.

Ключевые слова: Вобэнзим; *E. coli*; биоплёнки; плёнокообразование; ферменты

Для цитирования: Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. Изучение влияния ферментного препарата Вобэнзим на процесс формирования биоплёнок штаммов бактерий. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (1–2): 10–14. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-10-14>. EDN: VRVRAO.

Study of the Wobenzym Enzyme Preparation Effect on the Formation of Bacterial Biofilms

*ALEXANDER V. USTYUZHANIN, GUZEL N. CHISTYAKOVA, IRINA I. REMIZOVA

Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Background. According to the International Center for Disease Control (CDC), 65–80% of all bacterial infections recorded in countries around the world are associated with the ability of their pathogens to form biofilms. To eliminate biofilms, various methods are being developed, including those involving the use of enzymes, proteins, plant extracts, and composite antibacterial coatings. Both antibiotic-resistant and sensitive strains have the ability to form biofilms, which confirms the relevance of the problem of biofilm formation by bacterial cells and the necessity of finding a solution to the treatment of infections caused by film-forming isolates. **The aim** was to study the influence of the Wobenzym enzyme preparation on the formation of biofilms of clinical bacterial isolates and to determine the presence of a potentiating effect on the action of antibiotics. **Material and methods.** A bacteriological method was used in the study. In this work, 20 strains that differed in their ability to form films were studied. **Results.** The most pronounced film-forming ability was exhibited by *Escherichia coli* (OD=1.0) and *Enterococcus faecalis* (OD=0.649), isolated from the discharge of the cervical canal, as well as *Enterobacter aerogenes* (OD=0.406), isolated from the discharge of the pharynx of a newborn child. Cultivation of all studied strains in the presence of Wobenzym significantly reduces their film-forming ability (OD without the addition of enzyme — 0.255 ± 0.005 ; with enzyme — 0.084 ± 0.006 , $P=0.0009$). Potentiation of the antibiotics ampicillin and amikacin by the Wobenzym enzyme preparation was confirmed by a more than two-fold decrease in CFU/μl.

*Адрес для корреспонденции: ул. Репина, д. 1. НИИ охраны материнства и младенчества, г. Екатеринбург, Россия, 620028. E-mail: ust103@yandex.ru



EDN: VRVRAO

*Correspondence to: 1 Repina st., Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Ekaterinburg, 620028 Russia. E-mail: ust103@yandex.ru



Conclusion. Cultivation of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, and *Enterobacter aerogenes* strains in the presence of Wobenzym significantly reduces their ability to form biofilms, which can be used to prevent biofilm formation and eradicate strains of opportunistic microorganisms that cause infectious and inflammatory processes in normally non-sterile mucous membrane loci of the human body. The combined use of Wobenzym with antibacterial therapy has a direct potentiating effect of antibacterial drugs, as well as an indirect effect that increases the clinical effectiveness of antibacterial therapy by reducing the film-forming ability.

Keywords: Wobenzym; *E. coli*, biofilms, film formation, enzymes.

For citation: Ustyuzhanin A. V., Chistyakova G. N., Remizova I. I. Study of the Wobenzym enzyme preparation effect on the formation of bacterial biofilms. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (1–2): 10–14. <https://doi.org/10.37489/10.37489/2024-2990-2024-69-1-2-10-14>. EDN: VRVRAO.

Введение

Согласно данным Международного центра по контролю за заболеваниями (Center for Disease Control — CDC), 65–80% всех бактериальных инфекций, регистрируемых в странах всего Мира, ассоциированы со способностью их возбудителей образовывать биоплёнки [1]. «Биоплёнками» (англ. — biofilms) более 30 лет назад стали называть микробные сообщества, принципиально отличающиеся по своей организации от существования бактерий в виде единичных клеток [2]. Продукция компонентов биоплёнки является видоспецифическим процессом, который может развиваться несколькими путями и зависит от влияния факторов окружающей среды [3].

Биоплёнкообразование может происходить как на искусственных материалах (абиотические поверхности) в человеческом организме, например, урологические катетеры, камни в почках, импланты суставов, клапаны сердца, вспомогательный операционный материал и др., так и на слизистых оболочках (биотические поверхности). Наиболее распространёнными инфекциями, не связанными с инородными телами, являются инфекции мочевыводящих путей, средний отит, тонзиллит, а также хронические воспалительные процессы, сопровождающиеся образованием биоплёнок [4]. Формирование биоплёнок бактериальными сообществами рассматривается как один из способов их выживания за счёт устойчивости микроорганизмов к различным физическим, химическим и биологическим факторам в составе биоплёнки. Её рассматривают как форму персистенции микроорганизмов в макроорганизме [5].

Устойчивость бактериальных штаммов, связанная с формированием биоплёнки, обусловлена ограниченной диффузией антибактериальных препаратов, дифференциальной физиологической активностью, активацией специфических механизмов защиты и образованием клеток-персистеров [6].

Для борьбы с биоплёнками разрабатываются различные способы, в том числе связанные с использованием ферментов, белков, экстрактов растений, композиционных антибактериальных покрытий, также применяют сочетание антибио-

тиков — одного, способного проникать через матрикс биоплёнки, и второго — с установленной чувствительностью бактерий [7]. Доказана способность экстракта семян грейпфрута ингибировать плёнкообразование штаммами *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* [8]. Обнаружен ингибирующий биоплёнкообразование эффект эфирных масел лекарственных растений в отношении *E. coli*, выделенных от пациентов с инфекцией мочевыводящих путей в 80–85% случаях [9]. Однако до сих пор не разработаны чёткие алгоритмы по профилактике биоплёнкообразования у условно-патогенных микроорганизмов и эрадикации возбудителей инфекционно-воспалительных состояний, образовавших биоплёнки в процессе колонизации человеческого организма.

Стоит обратить внимание, что способностью к плёнкообразованию обладают как антибиотикорезистентные штаммы *E. coli*, так и чувствительные к препаратам изоляты [10], что подтверждает актуальность проблемы биоплёнкообразования бактериальными штаммами и необходимость поиска решения вопроса лечения инфекций, вызванных плёнкообразующими изолятами.

Цель исследования — изучить влияния ферментного препарата Вобэнзим на формирование биоплёнок клинических изолятов бактерий и определить наличие потенцирующего эффекта на действие антибиотиков.

Материал и методы

Для выявления бактерий, проявляющих повышенную плёнкообразующую способность и ассоциированных с воспалительными заболеваниями человека, исследовали 40 штаммов, выделенных от пациентов отделений перинатального центра. Из них 20 штаммов, которые отличались способностью к плёнкообразованию, были включены в исследование. При бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала получены 17 штаммов, 1 выделен из последа и 2 изолированы при посеве отделяемого слизистой зева. Первичный посев клинического материала осуществляли на питательные среды: дифференциально-диагностическую питательную среду Эндо для выделения энтеробактерий и на кровяно-сыровоточный агар (основа — Conda, Испания) для определения гемолитической активности выделенных микроорганизмов, питательную среду для выделения стафилококков (Стафилококкагар), сабуру (Condalab, Испания), питательную среду для выделения и культивирования лактобацилл (Лактоагар, производства ФБУН ГНЦ ПМБ, п. Оболенск, Россия).

Идентификацию бактерий до вида и определение антибиотикочувствительности к антибактериальным препаратам (ампициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, цефотаксим, цефтазидим, цефепим, эртапенем, меропенем, амикацин, гентамицин, ципрофлоксацин, тайгециклин, фосфомицин, нитрофурантоин, триметоприм + сульфаметоксазол) проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе VITEK 2 compact (Bio Mérieux, Франция), согласно инструкции производителя, с использованием карт VITEK 2 GN (идентификация) и AST-N360 (определение антибиотикочувствительности).

Для оценки влияния ферментов на плёнообразование использовали препарат Вобэнзим, содержащий трипсин, панкреатин, рутозида тригидрат, химотрипсин, бромелаин, липазу, амилазу, папаин.

Для формирования биоплёнок культивировали чистые культуры бактерий в 96-луночном планшете с П-образными лунками (МиниМед, г. Брянск, Россия) в течение 18 ч в 300 мкл тиогликолевой среды (Питательная среда для контроля стерильности, ФБУН ГНЦ ПМБ, п. Оболенск, Россия) в присутствии ферментного препарата Вобэнзим и без него.

Для анализа образования биоплёнок удаляли культуральную жидкость, однократно промывали лунки стерильным физиологическим раствором.

Высушивали лунки в течение 2 ч при температуре 37°C в термостате.

Добавляли кристаллический генцианвиолет (BD BBL, США), выдерживали экспозицию в течение 10 мин.

Трижды промывали дистиллированной водой, добавляли 96° этиловый спирт, выдерживали экспозицию 10 мин и измеряли поглощение световой волны на микропланшетном фотометре (ImmunoChem-2100, США). Сравнивали полученные результаты в лунках, в которых культивировали штаммы с ферментным препаратом Вобэнзим и без него.

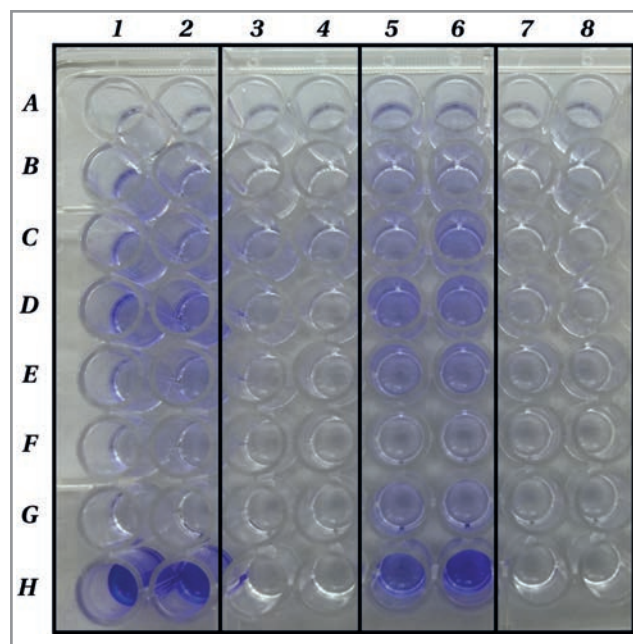
Для оценки потенцирования антибиотиков выбрали ампициллин, как препарат стартовой терапии в акушерско-гинекологической практике, и амикацин, относящийся к аминогликозидам, как представитель другой (не бета-лактамы антибиотиков) химической группы. К обоим препаратам тестируемые штаммы были чувствительными. *E. coli* культивировали в тиогликолевой среде в присутствии ампициллина и амикацина с добавлением ферментного препарата Вобэнзим и без него, осуществляли высев выросших микроорганизмов после предварительного разведения и проводили последующий подсчёт выросших колоний. Полученные результаты исследования выражали в абсолютных показателях оптической плотности (ОП), отражающей интенсивность образования биоплёнки. При расчёте уровня статистической значимости (*p*) использовали критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В ходе проведённых исследований установлено, что изучаемые штаммы обладают разной плёнообразующей способностью (рисунок).

Изучена плёнообразующая способность 40 клинических изолятов, выделенных от пациентов перинатального центра, из которых у 20 штаммов микроорганизмов выявлена повышенная способность к плёнообразованию: *Escherichia coli* — 16, *Klebsiella pneumoniae* — 1, *Enterococcus faecalis* — 2 и *Enterobacter aerogenes* — 1 (табл. 1).

Как видно из представленных данных, все штаммы характеризовались способностью к плёнообразованию, что подтверждено интен-



Интенсивность окрашивания генцианвиолетовым красителем этилового спирта в лунках после культивирования штаммов с разной плёнообразующей способностью в присутствии ферментного препарата Вобэнзим и без него.

Примечание. В лунках A1–A4 отрицательный контроль без добавления микроорганизмов. Один и тот же штамм культивировали в четырёх лунках, из которых в две добавляли Вобэнзим, а в две нет. Во все лунки столбцов 3, 4, 7 и 8 добавляли Вобэнзим. Например, в лунках B1, B2, B3, B4 культивировали штамм *E. coli* 259l, при этом в B3, B4 добавляли Вобэнзим, а в B1, B2 — нет. H1, H2, H3, H4 — лунки, в которых культивировали штаммы с выраженной плёнообразующей способностью. G1, G2, G3, G4 — лунки, в которых культивировали штаммы без плёнообразующей способности.

The intensity of staining with gentian violet alcoholic solution in the wells after cultivating strains with different film-forming abilities in the presence of the Wobenzym enzyme preparation and without it.

Note. Wells A1–A4 contain negative control without the addition of microorganisms. The same strain was cultured in four wells, Wobenzym was added to two of those wells and was not added to two other wells. Wobenzym was added to all wells of columns 3, 4, 7 and 8. For example, the *E. coli* strain 259l was cultivated in wells B1, B2, B3, B4; Wobenzym was added to B3, B4, but not to B1, B2. Strains with pronounced film-forming ability were cultivated in H1, H2, H3, H4 wells. Strains without film-forming ability were cultivated in G1, G2, G3, G4 wells.

сивностью окраски биоплёнки генцианвиолетом (ОП≥0,1). Наиболее выраженной плёнообразующей способностью обладали *E. coli* (ОП=1,0), *E. faecalis* (ОП=0,649), выделенный из отделяемого цервикального канала, и *E. aerogenes* (ОП=0,406), выделенный из отделяемого зева новорождённого ребёнка. Культивирование всех представленных в табл. 1 штаммов в присутствии препарата Вобэнзим достоверно снижает их

Таблица 1. Оптическая плотность, отражающая интенсивность биоплёнкообразования изучаемых штаммов после культивирования в присутствии препарата Вобэнзим и без него

Table 1. Optical density, reflecting the intensity of biofilm formation in the studied strains after cultivation in the presence of Wobenzym and without it

№ п/п	№ штамма	Вид микроорганизма	Локус	Дата выделения	ОП без фермента	ОП + Вобэнзим
1	134	<i>E. coli</i>	ц. к.	13.11.2023	0,137	0,057
2	178	<i>E. coli</i>	ц. к.	23.11.2023	0,113	0,097
3	202	<i>E. coli</i>	ц. к.	23.11.2023	0,119	0,1
4	216/1	<i>E. coli</i>	ц. к.	23.11.2023	1,007	0,1
5	216/2	<i>E. faecalis</i>	ц. к.	30.11.2023	0,649	0,093
6	291	<i>E. coli</i>	ц. к.	30.11.2023	0,108	0,065
7	319	<i>E. coli</i>	ц. к.	30.11.2023	0,1	0,051
8	32/1	<i>E. aerogenes</i>	зев	05.12.2023	0,406	0,0099
9	32/2	<i>E. faecalis</i>	зев	05.12.2023	0,275	0,083
10	39	<i>E. coli</i>	послед	04.12.2023	0,395	0,107
11	78	<i>E. coli</i>	ц. к.	05.12.2023	0,23	0,104
12	92	<i>E. coli</i>	ц. к.	06.12.2023	0,125	0,038
13	182	<i>K. pneumoniae</i>	ц. к.	11.12.2023	0,276	0,126
14	175	<i>E. coli</i>	ц. к.	11.12.2023	0,136	0,066
15	75	<i>E. coli</i>	ц. к.	12.12.2023	0,169	0,094
16	368	<i>E. coli</i>	ц. к.	30.11.2023	0,113	0,088
17	138	<i>E. coli</i>	ц. к.	08.12.2023	0,123	0,089
18	239	<i>E. coli</i>	ц. к.	13.12.2023	0,111	0,091
19	281	<i>E. coli</i>	ц. к.	15.12.2023	0,257	0,124
20	259	<i>E. coli</i>	ц. к.	14.12.2023	0,254	0,1

Примечание. ц. к. — цервикальный канал.

Note. ц. к. — cervical canal.

Таблица 2. Число колониеобразующих единиц после культивирования штаммов *Escherichia coli* в присутствии препарата Вобэнзим и без него

Table 2. The number of colony-forming units after cultivation of *E. coli* strains in the presence of Wobenzym and without it

Антибиотик	№ штамма	Вид микроорганизма	КОЕ/мкл без Вобэнзим	КОЕ/мкл с Вобэнзим
Амикацин	39	<i>E. coli</i>	25	11
Амикацин	134	<i>E. coli</i>	121	47
Ампициллин	291	<i>E. coli</i>	69	37

Примечание. КОЕ — колониеобразующие единицы

Note. КОЕ — colony forming units

плёнкообразующую способность (ОП без добавления фермента — $0,255 \pm 0,005$; с ферментом — $0,084 \pm 0,006$, $p=0,0009$).

Штаммы под номерами 32/1, 32/2, 39, 75, 78, 92, 134, 138, 178, 182, 202, 216/1, 216/2, 281, 291, 368 были чувствительными ко всем тестируемым антибактериальным препаратам. Штаммы 319 и 259 сформировали устойчивость к ампициллину, 175 — к ампициллину и амоксициллину+клавулановая кислота. *E. coli* 239 продуцировала бета-лактамазу расширенного спектра действия и была резистентной к цефотаксиму из группы цефалоспоринов, сохранив чувствительность к аминогликозидам и к препаратам из группы резерва (меропенем, эртапенем).

Таким образом, снижение плёнкообразующей способности при культивировании клинических штаммов грамотрицательных бактерий в жидкой питательной среде в присутствии ферментного препарата Вобэнзим наблюдалось как для чувствительных ко всем тестируемым антибактериальным препаратам штаммам, так и к бета-лактамаза продуцирующим изолятам.

Потенцирование антибиотиков ампициллина, амикацина ферментным препаратом Вобэнзим представлены в табл. 2.

Как видно из представленных данных, потенцирование антибиотиков ампициллина, амикацина ферментным препаратом Вобэнзим подтверждено снижением КОЕ/мкл более чем в два раза.

Заключение

Культивирование штаммов *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* и *E. aerogenes* в присутствии препарата Вобэнзим достоверно снижает их способность к плёнкообразованию, что может быть использовано для профилактики биоплёнкообразования, и при эрадикации штаммов условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих инфекционно-воспалительные процессы слизистых оболочек нестерильных в норме локусов человеческого организма. Совместное использование препарата Вобэнзим с антибактериальной терапией оказывает как непосредственный потенци-

рующий эффект антибактериальных препаратов, так и опосредованное воздействие, повышающее клиническую эффективность от антибактериальной терапии за счёт снижения плёнообразующей способности.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Матосова Е.В., Беседнова Н.Н., Кусайкин М.И., Андрюков Б.Г., Макаренко И.Д., Шелканов М.Ю., Ляпун И.Н., Бынина М.П., Ермакова С.П., Звягинцева Т.Н. Антибиоплёночная активность фукоиданов бурых водорослей. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68 (9–10): 5–11. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-9-10-5-11>. [Matosova E.V., Besednova N.N., Kusaikin M.I., Andryukov B.G., Makarenkova I.D., Shchelkanov M.Yu., Lyapun I.N., Byнина M.P., Ermakova S.P., Zvyagintseva T.N. Antibiofilm activity of fukoidans isolated from brown algae. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2023; 68 (9–10): 5–11. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-9-10-5-11>. (in Russian)]
2. Хрянин А.А. Биоплёнки микроорганизмов: современные представления. *Антибиотики и химиотер.* 2020; 65 (5–6): 70–77. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77>. [Khryanin A.A. Microbial biofilms: modern concepts. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2020; 65 (5–6): 70–77. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77>. (in Russian)]
3. Tolker-Nielsen T. Biofilm development. *Microbiol Spectr.* 2015 Apr; 3 (2): MB-0001-2014. doi: 10.1128/microbiolspec.MB-0001-2014. PMID: 26104692.
4. Mirzaei R., Mohammadzadeh R., Alikhani M.Y., Shokri Moghadam M., Karampoor S., Kazemi S., Barfipoursalar A., Yousefimashouf R. The biofilm-associated bacterial infections unrelated to indwelling devices. *IUBMB Life.* 2020 Jul; 72 (7): 1271–1285. doi: 10.1002/iub.2266. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32150327.
5. Николенко М.В., Барышникова Н.В., Малишевская О.И., Еноктаева О.В., Васева Е.М. Изучение динамики биоплёнокообразования *Candida* sp. в течение суток модифицированным макрометрическим методом. *Инфекция и иммунитет.* 2022; 12 (6): 1129–1135. doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-AHC-1929>. [Nikolenko M.V., Baryshnikova N.V., Malishevskaya O.I., Enoktaeva O.V., Vaseva E.M. A 24-hour *Candida* sp. biofilm formation dynamically assessed with modified ma-

Участие авторов. Устюжанин А. В. — дизайн, концепция исследования, постановка эксперимента, написание текста рукописи, подбор публикаций по теме статьи; Чистякова Г. Н. — дизайн, концепция исследования, анализ полученных данных, редактирование текста публикации; Ремизова И. И. — анализ полученных данных, статистическая обработка, редактирование текста.

- crometric method. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet.* 2022; 12 (6): 1129–1135. doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-AHC-1929>. (in Russian)]
6. Ciofu O., Tolker-Nielsen T. Antibiotic tolerance and resistance in biofilms. In: T. Bjarnsholt, P. Jensen, C. Moser, N. Høiby (eds.). *Biofilm Infections.* Springer, New York, NY. 2010. doi: 10.1007/978-1-4419-6084-9_13.
7. Польша О.А., Дабизева А.Н., Ворошилова Н.Н. Влияние композиции литических бактериофагов *P. aeruginosa* на формирование и разрушение бактериальных биоплёнок. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2018; 17 (4): 20–25. doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-20-25>. [Polygach O.A., Dabizheva A.N., Voroshilova N.N. Effect of the composition of lytic bacteriophages of *P. aeruginosa* formation and destruction of bacterial biofilms. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2018; 17 (4): 20–25. doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-20-25>. (in Russian)]
8. Song Y.J., Yu H.H., Kim Y.J., Lee N.K., Paik H.D. Anti-Biofilm Activity of Grapefruit Seed Extract against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *J Microbiol Biotechnol.* 2019 Aug 28; 29 (8): 1177–1183. doi: 10.1041/jmb.1905.05022. PMID: 31370119.
9. Lagha R., Ben Abdallah E., Al-Sarhan B.O., Al-Sodany Y. Antibacterial and biofilm inhibitory activity of medicinal plant essential oils against *Escherichia coli* isolated from UTI patients. *Molecules.* 2019 Mar 23; 24 (6): 1161. doi: 10.3390/molecules24061161. PMID: 30909573; PMCID: PMC6471185.
10. Giedraitiene A., Pereckaite L., Bredelyte-Gruodiene E., Virgailis M., Ciapiene I., Tatarunas V. CTX-M-producing *Escherichia coli* strains: resistance to tetracycline, fosfomycin, nitrofurantoin and biofilm formation. *Future Microbiol.* 2022 Jul; 17: 789–802. doi: 10.2217/fmb-2021-0202. Epub 2022 May 13. PMID: 35549350.

Поступила / Received 05.02.2024

Принята в печать / Accepted 14.02.2024

Информация об авторах

Устюжанин Александр Владимирович — к. м. н., ведущий научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. Scopus Author ID: 57222579250. ORCID ID: 0000-0001-8521-7652

Чистякова Гузель Нуховна — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия. ResearcherID: S-6161-2016. Scopus Author ID: 56358317100. ORCID ID: 0000-0002-0852-6766

Ремизова Ирина Ивановна — к. б. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия. ResearcherID: AAG-9990-2020. Scopus Author ID: 14021902700. ORCID ID: 0000-0002-4238-4642

About the authors

Alexander V. Ustyuzhanin — Ph. D. in Medicine, Leading Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology, and Cytodiagnostics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia. Scopus Author ID: 57222579250. ORCID ID: 0000-0001-8521-7652

Guzel N. Chistyakova — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology, and Cytodiagnostics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia. ResearcherID: S-6161-2016. Scopus Author ID: 56358317100. ORCID ID: 0000-0002-0852-6766

Irina I. Remizova — Ph. D. in Biology, Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology, and Cytodiagnostics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia. ResearcherID: AAG-9990-2020. Scopus Author ID: 14021902700. ORCID ID: 0000-0002-4238-4642