

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Impact of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB– 12 and, *Lactobacillus acidophilus* LA– 5– containing yoghurt, on fecal bacterial counts of healthy adults / P. Savard, B. Lamarche, M.E. Paradis [et al.] // *Int. J. Food Microbiol.* – 2011. Vol. 149. – P. 50–57.
2. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic– associated diarrhea / B.C. Johnston, J.Z. Goldenberg, P.O. Vandvik [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. - №11. – P. CD004827.
3. A randomized, double–blind, placebo–controlled multicenter trial of *Saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: Effect on quality of life / C.H. Choi, S.Y. Jo, H.J. Park [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 45. P. 679–683.
4. Fitzpatrick, L.R. Probiotics for the treatment of *Clostridium difficile* associated disease / L.R. Fitzpatrick // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* – 2013. - №4. – P.47–52.
5. Market probiotics. – URL: [https://www.marketsandmarkets.com/Market- Reports/probiotics– market– 69.html](https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/probiotics-market-69.html). (дата обращения: 11.03.2025). – Текст: электронный.
6. Doron, S. Risk and safety of probiotics / S. Doron, D.R. Snyderman // *Clin Infect Dis.* – 2015. - №60 (Suppl 2). – P. 129–134.
7. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic– associated diarrhea / Q. Guo, J.Z. Goldenberg, C. Humphrey [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. - №4. – P. CD004827.
8. Accepted Claims about the Nature of Probiotic Microorganisms in Food. URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-labelling/health-claims/microorganisms-term-probiotic.html>. (дата обращения: 11.03.2025). – Текст: электронный.
9. Induction of *Escherichia coli* Into a VBNC State by Continuous– Flow UVC and Subsequent Changes in Metabolic Activity at the Single–Cell Level. / S. Zhang, L. Guo, K. Yang [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2018. - №9. – P.2243.

Сведения об авторах

*П.Г. Аминева – врач– медицинский микробиолог

А.А. Основина – студент

А.А. Хакимова – студент

Е.С. Ворошилина – доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

*P.G. Amineva – Medical Microbiologist

A.A. Osnovina – Student

R.A. Khakimova – Student

E.S. Voroshilina – Doctor of Sciences (Medicine), Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

pga@qualitymed.ru

УДК 615.339

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОПЛЕНКООБРАЗУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Аминева Полина Геннадьевна^{1,2}, Орехова Надежда Эдуардовна¹, Корнишева Анна Владимировна¹, Куприн Кирилл Константинович¹, Зорников Данила Леонидович¹, Ворошилина Екатерина Сергеевна¹

¹Кафедра медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²Общество с ограниченной ответственностью «Кволити Мед»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. *Pseudomonas aeruginosa* – один из ведущих возбудителей инфекций различных локализаций. Важнейшим фактором патогенности *P. aeruginosa* является способность к образованию биопленок. Популяции бактерий в биопленке имеют низкий метаболизм и выраженную толерантность к антибиотикам. Штаммы, продуцирующие биопленку, требуют более высоких концентраций антимикробных препаратов по сравнению со штаммами, не продуцирующими биопленку. Эти особенности необходимо учитывать при назначении антибактериальных препаратов пациентам, инфицированными штаммами с умеренной и сильной биопленкообразующей способностью. **Цель исследования** – оценить способность к биопленкообразованию штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из различных биоматериалов от пациентов с инфекционным процессом или колонизацией, а также штаммов из других источников. **Материал и методы.** Исследована биопленкообразующая способность 35 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из различных источников. Биопленку выращивали в пластиковых 96–луночных планшетах в течение 24 часов в среде Luria Bertani. После инкубации производили окрашивание биопленки красителем (кристаллический фиолетовый), после экстракции красителя этанолом, считывали результаты оптической плотности на планшетном фотометре. **Результаты.** По результатам проведенных исследований из 35 штаммов: 5 (14,2%) штаммов – не продуцируют биопленку, 21 (60%) штамм относились к слабым продуцентам биопленки, 8 (22,9%) – к умеренным продуцентам, 1 штамм обладал сильной биопленкообразующей способностью (2,9%). Среди штаммов, относящихся к категории умеренно производящих биопленку 4 (50%) штамма были выделены от пациентов, имеющих медицинские девайсы (нефростому,

трахеостому, интубационную трубку). **Выводы.** Проведенное исследование показало, что выделенные из различных источников штаммы *P. aeruginosa*, отличаются по способности к биопленкообразованию. Большинство штаммов (52,9%) с умеренной и выраженной биопленкообразующей способностью были выделены от пациентов, имеющих медицинские девайсы и имплантированные устройства.

Ключевые слова: биопленка, *Pseudomonas aeruginosa*, антибактериальная терапия, эндопротезирование.

INVESTIGATION OF THE FOAMING ABILITY OF CLINICAL STRAINS OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Amineva Polina Gennadiyevna^{1,2}, Orekhova Nadezhda Eduardovna¹, Kornisheva Anna Vladimirovna¹, Kuprin Kirill Konstantinovich¹, Zornikov Danila Leonidovich¹, Voroshilina Ekaterina Sergeevna¹

¹Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics

Ural State Medical University

²Quality Med Limited Liability Company

Ekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. *Pseudomonas aeruginosa* is one of the leading pathogens of infections of various localizations. The most important factor in the pathogenicity of *P. aeruginosa* is the ability to form biofilms. Bacterial populations in the biofilm have a low metabolism and a pronounced tolerance to antibiotics. Biofilm– producing strains require higher concentrations of antimicrobials compared to non– biofilm– producing strains. These features should be taken into account when prescribing antibacterial drugs to patients infected with strains with moderate and strong biofilm– forming ability. **The aim of the study** to evaluate the biofilm formation capacity of *P. aeruginosa* strains isolated from various bioMaterial from patients with infection or colonization, as well as strains from other sources. **Material and methods.** The bio– film– forming ability of 35 *P. aeruginosa* strains isolated from various sources has been studied. The biofilm was grown in plastic 96– well plates for 24 hours in Luria Bertani medium. After incubation, the biofilm was stained with a dye (crystalline violet), after extraction of the dye with ethanol, the optical density results were read on a flatbed photometer. **Results.** According to the results of the conducted studies, out of 35 strains: 5 (14.2%) strains did not produce biofilm, 21 (60%) strains were weak biofilm producers, 8 (22.9%) were moderate producers, 1 strain had a strong biofilm– forming ability (2.9%). Among the strains classified as moderately biofilm– producing, 4 (50%) strains were isolated from patients with medical devices (nephrostomy, tracheostomy, intubation tube). **Conclusions.** The study showed that *P. aeruginosa* strains isolated from various sources differ in their ability to biofilm formation. The majority of strains (52.9%) with moderate and pronounced film– forming ability were isolated from patients with medical devices and implanted devices.

Keywords: biofilm, *Pseudomonas aeruginosa*, antibacterial therapy, endoprosthetics.

ВВЕДЕНИЕ

Pseudomonas aeruginosa – один из главных возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Так, его доля среди всех ИСМП в США составляет 13– 19% [1]. *P. aeruginosa*, прежде всего, рассматривается как возбудитель тяжелых внутрибольничных инфекций у пациентов с ослабленным иммунитетом, онкологическими заболеваниями, тяжелыми ожогами, после перенесенных операций [2]. *P. aeruginosa* часто обнаруживается при внутрибольничной пневмонии [3]. Серьезной проблемой является и высокая заболеваемость среди пациентов с муковисцидозом, составляющая 47% в США и 37% в Ирландии [4]. Данный возбудитель с 2017 года и по настоящее время входит в список приоритетных бактериальных патогенов ВОЗ [5], а также в список ключевых патогенов ESKAPE (это аббревиатура, состоящая из названий шести высоковирулентных и устойчивых к антибиотикам бактериальных патогенов: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*) [6]. *P. aeruginosa* является универсальным условно– патогенным микроорганизмом и способна вызывать острые и хронические формы инфекций. Это обусловлено наличием большого числа факторов вирулентности, которые позволяют адаптироваться к агрессивным условиям среды, в том числе и к условиям человеческого организма [4,7]. Многие страны Европы предоставляют показатели устойчивости к антибиотикам до 10% для всех групп противомикробных препаратов [2]. В РФ антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* к карбапенемам составляет 43% к меропенему и 56% к имипенему [8].

Важнейшим фактором патогенности *P. aeruginosa* является способность к образованию биопленок [1]. Биопленки представляют собой совокупность микроорганизмов, живущих внутри произведенной полимерной оболочки, состоящей из полисахаридов, белков, липидов и внеклеточной ДНК, прикрепленной к какой-либо поверхности [9]. Внутри одной биопленки может проживать как один вид, так и несколько. Биопленки – это форма приспособления микроорганизмов к экстремальным условиям внешней среды, обеспечивает защиту от многих агрессивных факторов, в том числе ультрафиолетового излучения, противомикробных препаратов, температуры и pH. Микроорганизмы внутри биопленок способны передавать клеточные сигналы при помощи системы кворума (Quorum– sensing, QS); такая система позволяет быстро реагировать и адаптироваться к меняющимся условиям среды. QS *P. aeruginosa* регулирует более 10% генов, которые отвечают за производство факторов вирулентности, устойчивость к антибиотикам и изменение метаболических путей [9]. *P. aeruginosa* может присутствовать и в многовидовых биопленках, продуцируя факторы устойчивости, тем самым модулируя рост других организмов внутри биопленки [7]. QS *P. aeruginosa* приводит к образованию высокоорганизованной биопленки, которая часто обнаруживается у пациентов с хронической инфекцией легких, хронической раневой инфекцией и с хроническим риносинуситом.

Высокая заболеваемость *P. aeruginosa* несет и экономический ущерб здравоохранению. Только в США в 2020 году 6,5 миллионов человек перенесли хроническую раневую инфекцию, что потребовало вложение финансовых ресурсов в размере 25 миллиардов долларов США [7].

Именно поэтому, ввиду всей опасности и распространенности *P. aeruginosa* необходимо проводить исследования с целью полного изучения механизмов взаимодействия возбудителя и человеческого организма, механизмов образования и устойчивости ее биопленок для создания новых эффективных средств лечения.

Цель исследования – оценить способность к биопленкообразованию штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из различных биоматериалов от пациентов с инфекционным процессом или колонизацией, а также штаммов из других источников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования были отобраны 35 клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в лаборатории ООО «Кволити Мед» из разных биоматериалов человека и животных, а также из пищевых продуктов. От человека были получены 31 штамм: 8 штаммов – из отделяемого нижних дыхательных путей (из них 5 – из мокроты, 3 – из трахеобронхиального аспирата), 6 штаммов из ротоглотки, 1 – из носоглотки, 1 штамм с поверхности трахеостомы, 2 – из фекалий, 6 штаммов из мочи (в т.ч. 1 – от пациента с нефростомой), 6 штаммов – из раневого отделяемого, 1 – из суставной жидкости при пункции. Из биоматериала животных были получены 3 штамма: 1 – из секрета молочной железы при мастите КРС, 1 – из раневого отделяемого у кошки, 1 – из БАЛ при пневмонии у собаки. 1 штамм *P. aeruginosa* был выделен из пищевого продукта.

Для выращивания биопленки получали суточную культуру *P. aeruginosa* на питательной среде (бульон LB – Luria Bertani Broth). Далее для анализа биопленки суточную культуру разбавляли в соотношении 1:100 в свежей среде LB. Затем по 100 мкл инокулюма вносили в каждую лунку 96-луночного планшета, используя по 8 повторных лунок для каждого штамма, и инкубировали планшет в течение 24 часов при температуре 37 °C [10]. Для каждого планшета использовали отрицательный контроль (среда LB без бактерий).

После инкубации удаляли инокулюм, перевернув планшет и стряхнув жидкость. Далее несколько раз промывали лунки фосфатным буфером (pH 7.2) с целью удаления неприкрепленных клеток и компонентов среды, которые можно окрасить на следующем этапе, и снижения фонового окрашивания.

Для окрашивания вносили по 125 мкл 0,1%–ного раствора кристаллического фиолетового в каждую лунку планшета. Инкубировали планшет при комнатной температуре

в течение 10–15 минут. После инкубации производили отмывку пластины 4 раза фосфатным буфером. После этого давали планшету высохнуть на воздухе несколько часов.

После высыхания вносили по 125 мкл 70% этанола в каждую лунку микропланшета, чтобы растворить краситель. Далее инкубировали планшет при комнатной температуре в течение 10–15 минут. Оптическая плотность (OD) биопленок была измерена в планшетном фотометре Multiskan FC (Thermo, Китай) при длине волны 620 нм, в качестве негативного контроля был использован 70% этанол [10].

Интерпретация полученных результатов требует определения порогового значения, которое отделяет штаммы, продуцирующие биопленку, от штаммов, не продуцирующих биопленку. Для этого рассчитывали средние значения оптической плотности OD для всех тестируемых штаммов и отрицательных контролей. Далее установили пороговое значение (ODc). ODc определяется как три стандартных отклонения (SD) от среднего значения OD отрицательного контроля. Значение ODc рассчитывается для каждого планшета отдельно.

Штаммы разделили на следующие категории [11]:

Значение OD штамма $\leq$ ODc – штамм не продуцирует биопленку (0);

ODc < OD $\leq$ 2xODc – слабый продуцент биопленки (1);

2xODc < OD $\leq$ 4xODc – умеренный продуцент биопленки (2);

4xODc < OD – сильный продуцент биопленок (3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования биопленкообразующей активности штаммов *Pseudomonas aeruginosa* представлены в таблице (Таблица 1).

Таблица 1.

Биопленкообразующая активность выделенных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*

Номер штамма	Среднее значение OD ($\pm$ SD)	Значение ODc	Степень способности к биопленкообразованию	Локус выделения штамма
1	0,0816 $\pm$ 0,004	0,0476	1	моча
2	0,0905 $\pm$ 0,008	0,0476	1	ТБА
3	0,0901 $\pm$ 0,006	0,0476	1	раневое
4	0,1207 $\pm$ 0,003	0,0476	2	моча (нефростома)
5	0,1367 $\pm$ 0,009	0,0476	2	ротоглотка
6	0,0886 $\pm$ 0,005	0,0476	1	носоглотка
7	0,0545 $\pm$ 0,002	0,0476	1	ТБА
8	0,1322 $\pm$ 0,009	0,0476	2	ТБА
9	0,1121 $\pm$ 0,004	0,0476	2	кал
10	0,0746 $\pm$ 0,007	0,0668	1	рана
11	0,1114 $\pm$ 0,008	0,0668	1	мокрота
12	0,0750 $\pm$ 0,008	0,0668	1	раневое
13	0,1623 $\pm$ 0,017	0,0668	2	раневое
14	0,4138 $\pm$ 0,006	0,0668	3	суставная жидкость (пунктат)
15	0,2005 $\pm$ 0,038	0,0668	2	БАЛ
16	0,1150 $\pm$ 0,009	0,0668	1	ротоглотка
17	0,1062 $\pm$ 0,017	0,0668	1	ротоглотка
18	0,1271 $\pm$ 0,019	0,0668	1	молоко
19	0,1369 $\pm$ 0,037	0,0668	2	трахеостома
20	0,0694 $\pm$ 0,003	0,0684	1	моча
21	0,0714 $\pm$ 0,017	0,0684	1	пищевой продукт
22	0,0574 $\pm$ 0,007	0,0684	0	моча
23	0,2243 $\pm$ 0,003	0,0684	2	экссудат
24	0,118 $\pm$ 0,153	0,0684	1	раневое
25	0,1249 $\pm$ 0,024	0,0684	1	мокрота
26	0,0598 $\pm$ 0,0102	0,0684	0	раневое
27	0,0611 $\pm$ 0,004	0,0684	0	моча
28	0,0642 $\pm$ 0,004	0,0684	0	ротоглотка
29	0,0651 $\pm$ 0,004	0,0684	0	мокрота
30	0,0788 $\pm$ 0,004	0,0667	1	моча
31	0,1069 $\pm$ 0,003	0,0667	1	мокрота

32	0,0988±0,006	0,0667	1	ротоглотка
33	0,1132±0,029	0,0667	1	кал
34	0,1017±0,025	0,0667	1	ротоглотка
35	0,1169±0,008	0,0667	1	мокрота

Примечание: Среднее значение OD – среднее значение оптической плотности, SD – стандартное отклонение, Значение OD_c – расчетное пороговое значение оптической плотности для каждого планшета, ТБА – трахеобронхиальный аспират, БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж.

По результатам проведенных исследований из 35 штаммов: 5 (14,2%) штаммов – не продуцируют биопленку, 21 (60%) штамм относились к слабым продуцентам биопленки, 8 (22,9%) – к умеренным продуцентам, 1 штамм обладал сильной биопленкообразующей способностью (2,9%).

Далее мы проанализировали степень активности биопленкообразования у штаммов *P. aeruginosa* в зависимости от локуса, из которого они были выделены.

9 штаммов были выделены из отделяемого нижних дыхательных путей, из них 3 штамма – из ТБА (трахеобронхиального аспирата), 5 – из мокроты, 1 – из БАЛ (бронхоальвеолярного лаважа). Штаммы, выделенные из нижних дыхательных путей, показали разнообразную активность: от отсутствия биопленкообразования до умеренной степени: 6 штаммов – слабую активность, 1 – умеренную, 1 штамм – не проявил активности к биопленкообразованию. Это может быть связано с различиями в микроокружении, наличии муцина, активности мукоцилиарного клиренса и других факторов, влияющих на формирование биопленок.

Из верхних дыхательных путей (рото–, носоглотка) было выделено 8 штаммов, из них 1 штамм – из трахеостомы. 5 штаммов проявили слабую активность, 2 – умеренную активность, 1 штамм *P. aeruginosa* – биопленкообразующая способность отсутствовала.

Штаммы, выделенные из ранового отделяемого, также демонстрировали широкий спектр биопленкообразующей активности. Из 7 штаммов: 4 штамма проявили слабую активность, 2 – умеренную, 1 штамм не проявил способности к формированию биопленок. Наличие некротических тканей, фибрина и других компонентов раневого микроокружения может влиять на образование биопленок.

Единственный штамм, выделенный из суставной жидкости, продемонстрировал наивысшую степень биопленкообразования (3). Это может указывать на то, что в условиях суставной жидкости, характеризующейся ограниченным иммунным ответом и наличием специфических питательных веществ, формирование биопленки является важным фактором для выживания и хронизации инфекции.

Штаммы, выделенные из мочи (6 штаммов), преимущественно проявляли слабую способность к биопленкообразованию или ее отсутствие (3 из них – слабую и у 2х штаммов способность к образованию биопленок отсутствовала). Однако, 1 штамм из мочи, полученной из нефростомы, показал умеренную активность. Это может говорить о том, что наличие инородного тела (нефростомы) способствует формированию биопленок.

Из фекалий 2 штамма синегнойной палочки показали низкую и умеренную способность к биопленкообразованию.

Из пищевой продукта в исследование был включен только 1 штамм, и он показал слабую биопленкообразующую способность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди штаммов, относящихся к категории умеренно производящих биопленку 4 (50%) штамма были выделены от пациентов, имеющих медицинские девайсы (нефростому, трахеостому, интубационную трубку). Штамм, который обладал выраженной биопленкообразующей способностью, был выделен из суставной жидкости у пациентки с эндопротезом тазобедренного сустава. При этом известно, что у нее развилась септическая нестабильность компонентов эндопротеза.

Имплантируемые медицинские устройства произвели революцию в лечении ряда заболеваний, особенно опорно–двигательного аппарата. Тем не менее, благодаря своим физико–химическим свойствам и адсорбции белков, полученных от хозяина, поверхность

материала эндопротезов также способствует образованию биопленки. Последующие перипротезные инфекции приводят к увеличению заболеваемости, затратам и осложнениям. Прикрепляющиеся к поверхности бактерии выделяют внеклеточные полимерные вещества, такие как полисахариды, внеклеточная ДНК и др. Также субпопуляции бактерий в биопленке (персистирующие клетки) имеют низкий метаболизм и выраженную толерантность к антибиотикам, особенно активных в отношении клеточной стенки, например, к бета-лактамам. Кроме того, штаммы, продуцирующие биопленку, требуют более высоких концентраций антимикробных препаратов по сравнению со штаммами, не продуцирующими биопленку [12]. Эти особенности необходимо учитывать при назначении антибактериальных препаратов пациентам, инфицированным штаммами с умеренной и сильной биопленкообразующей способностью.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование показало, что выделенные из различных источников штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, отличаются по способности к биопленкообразованию.

2. Большинство штаммов (52,9%) с умеренной и выраженной биопленкообразующей способностью были выделены от пациентов, имеющих медицинские девайсы и имплантированные устройства.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis / G. Raman, E.E. Avendano, J.Chan [et al.] // *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. – 2018. – Т. 7. – С. 1– 14.
2. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections / J. P. Horcajada, M. Montero, A. Oliver [et al.] // *Clinical microbiology reviews*. – 2019. – Т. 32. – №. 4. – С. 10.1128/cmr. 00031– 19.
3. Reynolds, D. The epidemiology and pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an update / D. Reynolds, M. Kollef // *Drugs*. – 2021. – Т. 81. – №. 18. – С. 2117– 2131.
4. Jurado-Martín, I. *Pseudomonas aeruginosa*: an audacious pathogen with an adaptable arsenal of virulence factors / I. Jurado-Martín, M. Sainz-Mejías, S. McClean // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Т. 22. – №. 6. – С. 3128.
5. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. // Geneva: World Health Organization; 2024.
6. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! / Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S. [et al.] // *An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*. 2009 Jan 1;48(1):1– 12. doi: 10.1086/595011.
7. Thi, M.T.T. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms / M.T.T. Thi, D. Wibowo, B.H.A. Rehm // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Т. 21. – №. 22. – С. 8671.
8. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. / Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В. [и др.] // – 2021. – Т.23, №2. – С. 198– 204. DOI: 10.36488/cmac.2021.2.198– 204
9. Biofilms: the microbial “protective clothing” in extreme environments / W. Yin, Y.Wang, L.Liu, J. He // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Т. 20. – №. 14. – С. 3423.
10. Microtiter dish biofilm formation assay. / O'Toole GA. // *J Vis Exp*. 2011 Jan 30;(47):2437. doi: 10.3791/2437.
11. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. / S. Stepanović, D. Vuković, V. Hola [et al.] // *APMIS*. 2007 Aug;115(8):891– 9. doi: 10.1111/j.1600– 0463.2007.apm. _
12. Biofilm formation and antimicrobial susceptibility of staphylococci and enterococci from osteomyelitis associated with percutaneous orthopaedic implants. / M. Zaborowska, J. Tillander, R. Brånemark [et al.] // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2017 Nov;105(8):2630– 2640. doi: 10.1002/jbm.b.33803.

Сведения об авторах

*П.Г. Аминев – врач-медицинский микробиолог

Н.Э. Орехова – студент

А. В. Корнишева – студент

К.К. Куприн – студент

Д.Л. Зорников – кандидат медицинских наук, доцент

Е.С. Ворошилина – доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

*P.G. Amineva – Medical Microbiologist

N.E. Orekhova – Student

A. V. Kornisheva – Student

K.K. Kuprin – Student

D.L. Zornikov – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

E.S. Voroshilina – Doctor of Sciences (Medicine), Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

pga@qualitymed.ru