

Биопленки микроорганизмов в урологии: клиническая значимость и контроль связанных с ними инфекций

З.М.Ермоленко, П.В.Слукин, Н.К.Фурсова

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, Оболенск, Московская область, Российская Федерация

Обзорная статья рассматривает значение биопленок в урологической практике при лечении инфекций мочевыделительной системы, а также при образовании биопленок на урологических имплантах (катетерах, стентах, сфинктерах, пенильных протезах и др.). Представлены методы борьбы с биопленками бактерий в медицинской практике, основанные на использовании бактериофагов, наночастиц, ферментов, аминокислот, антибактериальных покрытий имплантов.

Ключевые слова: биопленки бактерий в урологии, урологические заболевания, урологические импланты, антибиотикоустойчивость, методы борьбы с биопленками

Для цитирования: Ермоленко З.М., Слукин П.В., Фурсова Н.К. Биопленки микроорганизмов в урологии: клиническая значимость и контроль связанных с ними инфекций. Бактериология. 2021; 6(2): 47–61. DOI: 10.20953/2500-1027-2021-2-47-61

Microbial biofilms in urology: clinical significance and control of associated infections

Z.M.Ermolenko, P.V.Slugin, N.K.Fursova

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Rosпотребнадзор, Obolensk, Moscow region, Russian Federation

A review article is focused on the importance of biofilms in urological practice at the treatment of urinary tract infections, as well as on the formation of biofilms on urological implants (catheters, stents, sphincters, penile prostheses, etc.). Various methods of combating bacterial biofilms in medical practice are presented based on bacteriophages, nanoparticles, enzymes, amino acids, and antibacterial coating of the urological implants.

Key words: bacterial biofilms in urology, urological diseases, urological implants, antibiotic resistance, methods of combating biofilms

For citation: Ermolenko Z.M., Slugin P.V., Fursova N.K. Microbial biofilms in urology: clinical significance and control of associated infections. Bacteriology. 2021; 6(2): 47–61. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2021-2-47-61

Способность формировать биопленки является важной частью жизненного цикла большинства микроорганизмов и успешной стратегией защиты бактерий от неблагоприятных факторов окружающей среды. Более 99% бактериальных популяций существуют в природных экосистемах не в виде свободно живущих планктонных клеток, а в виде специфически организованных, прикрепленных к субстратам биопленок, образование которых представляет сложный, строго регулируемый биологический процесс [1]. Изучение биопленок в настоящее время вызывает огромный интерес исследователей, главным образом в связи с тем,

что этот способ существования бактерий создает большие проблемы в медицинской практике. Способность бактерий формировать биопленки рассматривается в настоящее время как фактор их патогенности. Установлено, что многие хронические инфекции, возникновение которых связано с использованием медицинского имплантированного оборудования (стентов, катетеров, протезов и др.), обусловлены способностью бактерий расти в виде биопленок на поверхностях этих устройств, а также на различных органах и тканях в организме человека. Бактерии, живущие внутри биопленок, проявляют значительно более высокую устойчи-

Для корреспонденции

Фурсова Надежда Константиновна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Адрес: 142279, Московская обл., г.о. Серпухов, р.п. Оболенск, Территория «Квартал А», 24 ФБУН ГНЦ ПМБ
Телефон: (4967) 36-0079
E-mail: n-fursova@yandex.ru

Статья поступила 17.07.2021 г., принята к печати 30.08.2021 г.

For correspondence:

Nadezhda K. Fursova, PhD (Biological Sciences), Leading Researcher, Laboratory of Antimicrobials, Department of Molecular Microbiology, State Scientific Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Rosпотребнадзор

Address: SRCAMB 24 "Quarter A" Territory, 142279, Obolensk, City District Serpukhov, Moscow Region, Russian Federation
Phone: (4967) 36-0079
E-mail: n-fursova@yandex.ru

The article was received 17.07.2021, accepted for publication 30.08.2021

вость (до 1000 раз) к антибиотикам и другим лекарственным препаратам, что крайне затрудняет борьбу с инфекциями, вызванными различными патогенными бактериями [2, 3].

Образование биопленок патогенными бактериями способствует инфекционным поражениям большинства органов и затрагивает практически все имплантаты. Среди инфекционных заболеваний около 65–80% вызываются бактериями, формирующими биопленки. Изучение закономерностей возникновения и развития микробных сообществ (биопленок) является ключевым моментом дальнейшего развития медицинской микробиологии [4, 5].

Урология – одна из основных областей, в которых микробные биопленки являются серьезной проблемой. Бактериальные биопленки играют важную роль в инфекциях мочевыводящих путей (ИМВП), связаны с трудно поддающимися лечению пиелонефритами, циститами, простатитами и др. Эти инфекции во всем мире относятся к числу широко распространенных причин заболеваемости населения. Около 40% женщин в течение жизни переносят цистит, заболеваемость простатитом составляет 1–2 человека на 10 000 мужчин. Катетеры в мочевыводящих путях устанавливаются у 10–20% госпитальных пациентов, только в США ежегодно устанавливаются 100 млн стентов [6]. ИМВП связаны с важными социальными и финансовыми обстоятельствами. Только в США они связаны примерно с 10 млн посещений терапевта, 1,5 млн обращений в отделения неотложной помощи и 300 тыс. госпитализаций. Последующие затраты на лечение ИМВП (включая убытки из-за отпуска по болезни, госпитализации и фармакотерапии) оцениваются в 6 млрд долларов США [7]. Распространенность ИМВП в России составляет около 1 тыс. случаев на 10 тыс. населения в год, а острых циститов в год регистрируется 36 млн случаев [8]. В связи с этим поиск и изучение веществ, которые могут подавлять образование биопленок и убивать бактерии внутри биопленок, является чрезвычайно важной и актуальной задачей антимикробной терапии.

Особенности строения биопленок бактерий

Биопленка – микробное сообщество, состоящее из клеток, которые прикреплены к поверхности или друг к другу, заключены в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ; их фенотип изменен по сравнению с одиночными, планктонными клетками; у них изменены параметры роста и экспрессии специфических генов. Зрелые, уже сформированные биопленки могут содержать также покоящиеся или некультивируемые формы бактерий. Биопленки имеют сложную архитектуру – они заключены в экзополимерный матрикс, содержат наполненные жидкостью каналы, через которые происходит ток питательных веществ и кислорода, а также выведение продуктов метаболизма бактерий. Основными компонентами матрикса являются экзополисахариды, белки и нуклеиновые кислоты, матрикс содержит также и другие вещества; состав матрикса различен у бактерий разных таксономических групп [9]. Характерно, что только 5–35% структуры биопленки составляют бактерии [10].

Каналы в матриксе создают своеобразную проводящую систему, по которой перемещаются вещества по градиентам концентрации. По ним также могут мигрировать бактерии. Важнейшей функцией матрикса, помимо каркасной, обеспе-

чивающей стабильность биопленки, является защитная. Показано, что матрикс защищает бактерии в биопленке от антибактериальных препаратов, а также от неблагоприятных воздействий внешней среды (рН среды, осмотический шок, высыхание, ультрафиолетовое облучение, фагоцитоз, факторы иммунной защиты макроорганизма и т.п.). Экзопполисахариды сорбируют металлы и минералы, растворенные органические вещества, концентрируют ферменты и ростовые факторы. Сложная архитектура биопленок обеспечивает возможность метаболической кооперации клеток внутри хорошо пространственно организованных систем, создает условия, благоприятствующие установлению симбиотических взаимоотношений между бактериями разных видов, передаче сигналов, влияющих на экспрессию генов в популяции бактерий. Наличие quorum-sensing (QS) является способностью общаться сигнальными молекулами между бактериями, что позволяет их колониям в биопленке регулировать коллективное поведение и функционировать как единый организм с самостоятельными системами регуляции движения, роста, защиты, размножения, токсичности и вирулентности. В связи с этим биопленки бактерий часто рассматриваются как функциональный аналог многоклеточного организма [11–14].

Механизмы повышенной устойчивости биопленок к действию антибактериальных препаратов

Вопрос о механизмах повышенной устойчивости к антибактериальным препаратам бактерий в составе биопленок по сравнению с планктонными клетками активно изучается, и решение этого вопроса имеет чрезвычайную важность для антибактериальной терапии. К ряду факторов, влияющих на резистентность биопленок, относят ограниченное проникновение антимикробных веществ в биопленку, различия в метаболической активности и скорости роста бактерий в составе биопленок и планктонных форм, присутствие в популяциях клеток, способных выживать в стрессовых условиях. Ответом на стрессовые воздействия является универсальный механизм формирования устойчивости к внешним воздействиям у бактерий, которые в биопленке находят свою экологическую нишу.

Биополимерный матрикс, окружающий клетки в биопленках, препятствует диффузии питательных веществ, а также способствует накоплению метаболитов за счет большой плотности клеток внутри биопленок. При этом создается дефицит питательных веществ, сходный с таковым в культурах в стационарной фазе. Считается, что по физиологическому состоянию и метаболической активности клетки, живущие в составе биопленок, более сходны с клетками стационарной фазы роста, чем с активно делящимися клетками. В том числе клетки бактерий в биопленках более устойчивы к действию антибактериальных веществ, как и бактерии в культурах, достигших стационарной фазы [15, 16].

Еще одним фактором, связанным с устойчивостью биопленок к антимикробным препаратам, может быть появление и размножение в них клеток-персистеров, изначально малочисленной (0,001–1%) субпопуляции микроорганизмов, обладающей свойством выживать в присутствии летальных доз антибиотиков. Показано, что персистеры образуются в микробных популяциях, подвергающихся стрессовыми воздействиями, а при возвращении в нормальные условия вос-

становливают структуру родительской популяции, что в клиническом плане может быть связано с рецидивирующими инфекциями из-за неадекватной или прерванной антибиотикотерапии [17–19]. Исследования указывают на необходимость более глубокого изучения механизмов инфекций, связанных с клетками-персистоорами, разработки новых антибиопленочных препаратов для борьбы с персистирующими инфекциями.

Показано, что бактерии в составе биопленок способны обмениваться плазмидами, мобильными генетическими элементами, несущими гены, определяющие резистентность к антимикробным препаратам. Таким образом, в биопленках реализуется горизонтальный перенос и распространение генов антибиотикорезистентности. Этот процесс дополнительно облегчается плотным расположением клеток в биопленках. Кроме этого, отмечен факт объединения нескольких плазмид в один репликон, что обеспечивает одновременное распространение генетических детерминант множественной антибиотикорезистентности [20]. Например, обмен плазмидами между разными представителями рода *Pseudomonas* в биопленках происходил значительно более активно, чем между теми же микроорганизмами в планктонной культуре [21].

Таким образом, несомненна роль биопленок в увеличении и распространении микроорганизмов, устойчивых к антимикробным препаратам. Особое значение это имеет для клинически значимых патогенов в условиях стационаров, где существуют условия распространения резистентных возбудителей инфекций между пациентами [22–23].

В настоящее время многие исследования указывают на необходимость более углубленного изучения мультифакторных механизмов повышенной устойчивости бактерий в составе биопленок, а также взаимосвязи проявления множественной антибиотикорезистентности и вирулентности патогенов [24–30].

Биопленки и инфекции мочевыводящих путей

Моча у здоровых людей в принципе не должна содержать бактерии. Стерильность урины – показатель здоровья почек и мочевого тракта. Однако при их инфицировании микроорганизмы попадают в мочу и развивается бактериурия. Признаком воспалительного процесса считается наличие бактерий в моче выше 10^5 на 1 мл урины. Сначала бактерии существуют в планктонном состоянии, но под воздействием стрессовых воздействий, в том числе в присутствии биоцидов или антибиотиков, микроорганизмы переходят к прикрепленному методу существования, поскольку биопленочный фенотип обеспечивает устойчивость к воздействию токсичных веществ. В результате создается биопленка, которая в силу своего строения помогает блокировать применение антибиотиков, создает устойчивость к антибиотикам. Именно эти обстоятельства создают трудности при химиотерапии инфекции и заставляют искать антибиопленочные агенты, способные подавлять рост микробной биопленки. Основной причиной ИМВП часто (80–90%) являются уропатогенные *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, в то время как другие виды отряда представлены в меньшей степени [31, 32].

Использование имплантатов в урологии растет в геометрической прогрессии. Урологические имплантаты использу-

Таблица. Возбудители инфекций мочевыводящих путей [67–84]

Виды микроорганизмов	Диагноз/протез	Ссылки
<i>E. coli</i> (70–95%), <i>S. saprophyticus</i> (5–10%), <i>P. mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp., вирусы папилломы, герпеса, полиомавирус	цистит	35–38
<i>P. mirabilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>S. saprophyticus</i> , <i>Candida</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Ureaplasma</i> spp.	пиелонефрит	39, 40, 80–82
<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>Serratia</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Propionibacterium</i> spp., <i>Aerococcus</i> spp.	сфинктеры	41, 42, 83, 84
<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Serratia</i> spp.	простатит	67, 68
<i>P. mirabilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>K. pneumoniae</i>	стенты	9, 43, 47–49, 75
<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>E. coli</i> реже – <i>Streptococcus</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>C. albicans</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma</i> spp.	камни	51, 76, 77
<i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>E. faecalis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>D. tsuruhatensis</i> , <i>A. xylosoxidans</i>	катетеры	26, 55–57, 69–74
<i>G. vaginalis</i> (60–95%), <i>A. vaginae</i>	вагиноз	60, 61, 73
<i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>Bacteroides</i> , грибы и микобактерии	пенильные протезы	64, 65, 78, 79

ются для коррекции функциональных нарушений и улучшения качества жизни пострадавших пациентов. Урологические имплантаты варьировались от силиконовой трубки с использованием одного биоматериала до комбинации биоматериалов, таких как полимер на металле, металлические и био-разлагаемые стенты [33].

Тем не менее максимальный рост микробных биопленок наблюдается на медицинских имплантах (мочеточниковые катетеры, урологические стенты, сфинктеры и др.). Когда устройство помещается в тело пациента и подвергается воздействию биологических жидкостей, таких как моча, кровь, макромолекулярные компоненты, многие из которых являются белками, они немедленно адсорбируются на устройстве с образованием кондиционирующей пленки. Эта кондиционирующая пленка покрывает устройство и становится поверхностью, на которой происходит дальнейшее образование биопленок. Ведь многие белковые молекулы в кондиционирующей пленке играют активную роль в бактериальной адгезии [34].

Циститы

Точный механизм прикрепления и выживания бактерий в мочевыводящих путях до конца не изучен. Патогенез уропатогенной *E. coli* инициирует связывание бактерий с поверхностными эпителиальными клетками мочевого пузыря. Взаимодействие с эпителием стимулирует отшелушивание поверхностных эпителиальных клеток, вызывая выделение многих патогенных микроорганизмов с мочой. Несмотря на воспалительную реакцию и отшелушивание эпителия, уропа-

тогены способны как поддерживать высокие титры в мочевом пузыре в течение нескольких дней, так и при хронических инфекциях сохраняться в течение длительного периода времени.

Циститы вызываются в основном *E. coli* (70–95%), хотя немаловажны и *Staphylococcus saprophyticus* (5–10%), *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp. [35, 36]. Циститы могут вызываться не только бактериальной микрофлорой, но и вирусной (низко- и высокоонкогенные папилломовирусы, герпесвирусы и многие другие) [37, 38].

Пиелонефрит

Урогенные бактерии, попавшие в почки, оккупируют ее тканевые структуры. Они вырабатывают гистоповреждающие субстанции (токсины, метаболиты), индуцируют в организме больного воспалительную реакцию и вызывают деструкцию тканевых структур почек. При наличии рубцов почек планктонные бактерии могут достигать почки посредством восходящей инфекции и прикрепляться к уротелию и сосочкам собирающих систем почек. Показано, что бактерии могут прикрепляться тонкими биопленками к уротелию, прежде чем вторгнуться в почечную ткань, что приводит к пиелонефриту. Эти бактериальные биопленки легче уничтожить антимикробными агентами, в отличие от биопленок на поверхности катетера, что может быть связано с эффективным синергическим действием противомикробных агентов и защитными механизмами хозяина против биопленок на уротелии [9, 31, 39, 40].

Искусственные сфинктеры мочевыводящих путей

Около 3% сфинктеров заражаются микроорганизмами [41]. Для снижения риска инфицирования необходимо обеспечить стерильность мочи, исключить возможность длительной задержки мочи и больших остаточных количеств мочевого пузыря, а также избегать ИМВП. Лечение инфицированного сфинктера включает удаление устройства, ликвидацию инфекции и, при необходимости, последующую реимплантацию. Поскольку части устройства образуют одну сплошную поверхность, рекомендуется полностью удалить сфинктер в качестве первого шага для устранения инфекции. Реимплантация должна предшествовать полной обработке инфицированной области [9, 42, 43].

Часто происходит отслоение частиц биопленки после антимикробной терапии, что может привести к распространению биопленки и повторному появлению инфекции, сепсису. Бактериальные клетки, высвобождаемые из биопленки мочеточникового стента или катетера, могут: (1) спуститься к мочевому пузырю и вызвать или регенерировать ранее вылеченный цистит; (2) перемещаться вверх по самому устройству или через рефлюкс мочи, вызванный устройством почки, вызывая пиелонефрит; (3) снова приклеиться к устройству и/или существующей биопленке, увеличивая ее площадь поверхности и плотность; (4) прилипнуть к потенциальному камню в тракте, создавая новый очаг инфекции и потенциально препятствуя вариантам лечения камня [14].

Хронический бактериальный простатит

При хроническом бактериальном простатите восходящая инфекция из уретры в простату может быть спровоцирована

турбулентным режимом кровотока в уретре или внутрипроточным протоковым рефлюксом. Попадая в протоки предстательной железы и ацинусы, бактерии размножаются и вызывают острую воспалительную реакцию. Если не лечить в этом «планктонном» состоянии, бактерии могут образовывать биопленки, прикрепленные к эпителию системы протоков, с образованием слизи экзополисахарида или защитных оболочек гликокаликса, что приводит к стойкой иммунологической стимуляции и последующим хроническим воспалениям [9, 31]. Хронические простатиты чаще всего связаны с наличием мочеточниковых стентов в организме и образованием биопленок на стенке. Последние годы при лечении хронических простатитов применяют не только антибиотики, но и бактериофаги, ингибиторы ферментов, наночастицы [44, 45].

Биопленки на мочеточниковых стентах JJ

Дренажные стенты обладают превосходной поверхностью для формирования кристаллических отложений, а также прикрепления микроорганизмов. Образование биопленки на мочеточниковых стентах из силикона обнаруживается в 90% случаев стентирования. Стенты колонизируются прилипшими бактериями; частота выявления инфекций мочевыводящих путей в виде бактериурии составляет около 27%. Показана корреляция между продолжительностью имплантации стента и инфекцией. Присутствие биопленки из бактерий, продуцирующих уреазу (*P. mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* и др.) приводит к гидролизу мочевины, повышению pH мочи и отложению инкрустации струвита и фосфата кальция на этих стентах. Клинически инкрустация и инфицирование установленных стентов связаны с закупоркой и сепсисом [9, 46–49].

Зараженные мочевые камни

При мочекаменной болезни образуются уратные, оксалатные или фосфатные камни. В процессе формирования камней в организме человека играют роль не только его минеральные компоненты, но белковые вещества, различающиеся по своему составу в зависимости от минеральной основы камней [50]. При мочекаменной болезни инфекция мочевыводящих путей связана с образованием струвита (фосфат магния-аммония) и кальций-фосфатных камней. Исходным событием является прилипание продуцирующих уреазу бактерий к кальциевым камням, инородным телам (включая уретральные катетеры и стенты JJ) или рубцам слизистой оболочки почек или мочевого пузыря. Уреазапродуцирующие бактерии представлены такими уропатогенами, как *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus haemolyticus* и *P. mirabilis* [51].

Кристаллы струвита и фосфата кальция осаждаются преимущественно в щелочной среде мочи и откладываются на биопленках. Камни быстро растут с добавлением большего количества бактерий, образованием матрикса и дальнейшим отложением кристаллов. Поскольку бактерии защищены камнями среди кристаллов и бактериального внеклеточного матрикса, противомикробные агенты неэффективны в искоренении инфекции. Кроме того, лечение антибиотиками

приводит к изменению микробиоты мочевыводящих путей, что может увеличить риск рецидивов образования камней. Это подчеркивает важность полного очищения от камней и искоренения инфекции мочевыводящих путей для предотвращения быстрого рецидива камне [9, 52–54].

Постоянные уретральные катетеры

Мочевые катетеры являются мишенями для развития биопленок на их внутренней и внешней поверхности после их введения. Внепросветным путем микроорганизмы поднимаются по катетеру во время введения катетера. Эти бактерии в основном эндогенные и происходят из желудочно-кишечного тракта. Они колонизируют промежность пациента и поднимаются по уретре после введения катетера. Бактерии могут подниматься по катетеру также внутрисветным путем, что происходит, когда организмы получают доступ к внутреннему просвету катетера. Постоянные уретральные катетеры в 30–80% случаев играют роль входных ворот для госпитальных инфекций и являются основным фактором риска развития ИМВП. У пациентов с постоянным уретральным катетером часто возникают различные осложнения: острый пиелонефрит, цистит, эпидидимит, абсцессы простаты, бактериемия, септицемия, стриктуры уретры [31, 55].

Чаще всего от катетеризованных пациентов выделяются штаммы *Enterococcus faecalis*, *P. aeruginosa* и *E. coli*, а самыми сильными продуцентами биопленок являются *Acinetobacter baumannii*, *P. mirabilis*, *E. faecalis*, *Candida tropicalis* и *Staphylococcus aureus* [26, 56]. Особый интерес представляют обнаруженные на поверхности катетеров мультивидовые ассоциации микроорганизмов, участвующие в формировании общей биопленки. Взаимное влияние участников ассоциаций друг на друга может вызывать повышение вирулентной активности штаммов, в том числе и антибиотикорезистентность, и, как следствие, отягощать клинические проявления заболевания [57].

Бактериальный вагиноз

Флора влагалища здоровых женщин состоит преимущественно из грамположительных лактобацилл [58, 59]. Микробиота влагалища женщин с бактериальным вагинозом (БВ) составляет микробное разнообразие, которое вытесняет *Lactobacillus* и состоит преимущественно из *Gardnerella vaginalis*, который является одним из ключевых факторов патогенеза БВ, а также высокой частоты рецидивов болезни. При изучении патологических вагинальных биопленок удалось выявить синергизм аэрофильных микроорганизмов вида *G. vaginalis*, которые обычно составляют 60–95% популяции, и облигатно-анаэробных бактерий вида *Atopobium vaginae*, представительство которых в составе таких биопленок может составлять от 1 до 40% [60, 61]. Эти биопленки достаточно устойчивы к антибактериальной терапии. Показано, что возможно возрождение плотных бактериальных биопленок через 1 нед. после прекращения лечения метронидазолом. Эти данные убедительно подтверждают, что аэробный вагинит и вагиноз высокоустойчивы к антибактериальной терапии за счет формирования поливидовых биопленок. Одним из методов борьбы с вагинозом может служить восстановление нормальной вагинальной микрофлоры с помощью пробиотических штаммов лактобацилл [62].

Пенильные протезы

Большинство инфекций протеза полового члена возникает вследствие посева бактерий во время операции. Поэтому при проведении операции нужно учитывать возможность такого инфицирования и проводить серьезную предоперационную профилактику инфекции, подбирая соответствующий антибиотик для ее предупреждения [63]. Частота инфицирования протезов полового члена составляет ≈2%, причем наиболее распространенным микроорганизмом является *Staphylococcus epidermidis*, на который приходится 35–56% инфекций. Грамотрицательные кишечные бактерии, включая *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* и *Serratia marcescens*, составляют 20% инфекций. Грамотрицательная бактериальная инфекция имеет тенденцию проявляться клинически в течение месяца после имплантации, по сравнению с пятью месяцами при стафилококковых инфекциях. При тяжелых инфекциях грамотрицательные бактерии могут действовать синергетически с анаэробными микроорганизмами, такими как *Bacteroides*, и приводить к гангрене полового члена. Сообщалось о заражении протезов полового члена грибами, микобактериями и *Neisseria gonorrhoeae* [64–66].

Методы борьбы с микробными биопленками

Для поиска антибиопленочных агентов нужно понимать причины повышенной устойчивости к биоцидам микробных биопленок по сравнению с планктонными культурами этих же микроорганизмов. Одним из главных факторов устойчивости является внеклеточный полимерный матрикс (ВПМ), экранирующий локализованные в биопленке микробные клетки от стрессовых воздействий как химической, так и физико-химической природы. Поэтому нарушение структуры матрикса является одним из наиболее эффективных способов борьбы с биопленками, а при поиске антибиопленочных агентов в первую очередь следует уделять внимание веществам, препятствующим синтезу компонентов ВПМ или нарушающим его структуру [15, 26–28].

Наиболее перспективными представляются следующие направления борьбы с биопленками: (1) предотвращение первичного инфицирования имплантов; (2) минимизация начальной адгезии микробных клеток; (3) разработка методов проникновения через матрикс биопленки биоцидов с целью подавления активности клеток внутри биопленки; (4) блокировка синтеза или разрушение матрикса; (5) нарушение межклеточного обмена информацией (ингибирование регуляции кворум-сенсинга).

Ученые проявляют постоянный интерес к модификации поверхности и нанесению покрытий на урологические импланты с использованием трех основных стратегий защиты от биопленки: (1) механическое отслоение; (2) уничтожение микробных клеток и (3) создание поверхностей с низкой адгезией. Следует отметить, что материал, из которого изготовлена колонизируемая бактериями поверхность, его физико-химические свойства (гидрофильность, электрический заряд, инертность, гладкость) играют важную роль в возможности и скорости образования биопленок. Нужна разработка медицинских материалов, менее подверженных бактериальной колонизации, а также поиск эффективных способов предупреждения адгезии бактерий на внедренные медицинские устройства [85, 86].

Сейчас наблюдаются некоторые новые тенденции, такие как дополнительная антимикробная защита за счет покрытия и динамики потока; биоразлагаемые покрытия, выделяющие антимикробный агент; неизвлекаемые поверхностные покрытия, доставляющие лекарство или противомикробный агент, а также новые углеродные и на основе серебра биоразлагаемые материалы; бактериофаги и коктейли с фагами. Эти новые инженерные решения для поверхностей показывают снижение до некоторой степени образования биопленок и инкрустации биоматериалов и урологических имплантов, но ни одно из них не может полностью остановить их развитие [87, 88].

Предотвращение адгезии клеток можно вызвать при введении в систему гидрофобных агентов, которые тормозят взаимодействие бактерий с субстратом. Это наблюдалось, например, в присутствии *p*-нитрофенола, который почти полностью подавлял адгезию *P. aeruginosa* в культуре пневмоцитов человека [89]. В настоящее время разработаны препараты, обладающие способностью вызывать отторжение биопленок. Таким препаратом является *N*-ацетилцистеин: он активирует процессы дисперсии, разобщает сигналы регуляции активации генов, отвечающих за плотность популяции бактерий в пленке; разрушает структуру внеклеточного матрикса, ингибирует продукцию слизи. Это позволяет рассматривать его в качестве перспективного неантибактериального компонента терапии инфекций, связанных с образованием биопленок. Было показано, что при его использовании уменьшается биопленок, продуцируемых *S. aureus*, происходит за счет снижения объема мукополисахаридной составляющей внеклеточного матрикса.

В состав *N*-ацетилцистеина входит моносахар *D*-манноза, она помогает сразу перехватывать бактериальные клетки, которые высвобождаются из патогенной биопленки, и не позволяет им повторно прикрепляться к слизистой оболочке. Часто маннозу используют совместно с антибиотиками в терапии уропатогенных инфекций [90]. Имеется информация об использовании в клинической практике антиадгезивных соединений – бифенил-маннозидов, направленных на предотвращение инфекций мочеполового тракта, вызванной уропатогенной *E. coli* и *A. baumannii* [91–93].

Исследования некоторых ученых предполагают, что аминокислоты могут играть роль в ингибировании или стимулировании образования биопленок. Что касается образования биопленок *E. coli*, то лейцин и валин способствовали этому максимум на 25%. Однако глицин, лизин, фенилаланин и треонин ингибировали образование биопленок; пролин и аргинин проявляли ингибирующее действие только при более высоких концентрациях (0,4%). Было показано, что образованию биопленки *P. aeruginosa* и ряда других бактерий препятствует комплекс *D*-аминокислот (*D*-тирозин, *D*-лейцин, *D*-триптофан, *D*-метионин). Предполагают, что их действие зависит от включения *D*-аминокислот в пептидные цепи пептидогликана (вместо концевой *D*-аланина), что препятствует формированию адгезивных связей с субстратом [94, 95].

Комплекс *D*-аминокислот (клагид) в субтерапевтических концентрациях нарушает формирование биопленок *P. aeruginosa* и уменьшает объем внеклеточного матрикса, снижает двигательную активность *P. aeruginosa*. В итоге это

приводит к снижению вирулентности и существенному повышению эффективности специфических антисинегнойных препаратов, разрушает матрикс пленки, облегчая доступ другим антибиотикам. Очевидно, что возможно использование пищевых добавок на основе аминокислот для контроля образования бактериальных биопленок [96].

Бактериальные клетки, расположенные в биопленке, защищены от антибактериальных эндо- и экзофакторов благодаря ВПК, основу которого составляют бактериальные полисахаридные соединения, синтезируемые самими бактериями. Ферменты, которые расщепляют полисахаридные полимеры, вызывают разрушение бактериальных биопленок. Для инициирования диспергирования биопленок микроорганизмы наряду с другими ферментами используют специфические гликозидгидролазы, которые разрушают полисахариды бактериальных биопленок. Гликозидгидролазы реализуют свое действие через гидролиз гликозидных связей. Основными гликозидгидролазами, которые обладают антибиопленочным действием, являются: α -лизоцим, амилазы, дисперсин В, целлюлазы, гиалуронидаза, α - и β -маннозидазы, альгинат-лиазы. Полиферментные препараты, содержащие смеси ферментов лиаз и гидролаз из группы карбогидраз, в присутствии или без дополнительных функциональных и технологических компонентов эффективно и быстро разрушают экзополисахаридную основу матрикса биопленок, свежесформированных или давно сформированных на абиотических поверхностях. Данные ферменты вызывают разрушение полисахаридных полимеров, способствуя высвобождению бактерий и более эффективному воздействию антибактериальных агентов на бактерии. Медикаментозные методы диспергирования биопленок при помощи полисахаридразрушающих ферментов, без сомнения, расширяют арсенал антибиопленочной терапии хронических и рецидивирующих бактериальных инфекций, особенно вызванных антибиотикорезистентными бактериями [97, 98].

Внеклеточная ДНК матрикса биопленок также может быть мишенью для борьбы с биопленками, для этого могут быть использованы различные ДНКазы. К ферментам, разрушающим матрикс биопленки, относятся протеазы дезоксирибонуклеазы (ДНКазы). Использование ДНКаз предотвращает образование биопленки представителями рода *Staphylococcus* и *Enterococcus in vitro*. В настоящий момент проводятся исследования по определению возможности использования различных антибиопленочных агентов в клинической практике. Из числа таких препаратов выделяют средства, хелатирующие железо: этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), дефероксамин, лактоферрин; поверхностно-активные вещества: ксилит, фарнезол; ферменты, разрушающие матрикс биопленок: дисперсин В; сигнальные молекулы, активирующие депрессию биопленки: полиненасыщенные жирные кислоты, оксид азота [99].

Одним из перспективных направлений в лечении ИМВП считается системная энзимотерапия, показавшая свою эффективность в лечении циститов. Результаты применения такого фермента, как флогензим, показали положительную динамику при лечении циститов в комплексе с антибиотиками [100]. Были проведены работы по использованию нейтрофилов для борьбы с биопленками, образуемые кишечной палочкой. Нейтрофилы обрабатывали различными гормона-

ми беременных женщин и проверяли их влияние на обструкцию биопленок. Оказалось, что гормоны, продуцируемые плацентой во время беременности, способны избирательно и эффективно модулировать функциональную активность нейтрофилов при взаимодействии с биопленками при ИМВП. В других работах показано влияние на разрушение биопленок и с помощью нейтрофилов, обработанных гормонами небеременных женщин [101].

В последнее время внимание исследователей было обращено также на возможность использования бактериофагов для разрушения клеток в составе биопленок [102]. Описаны методы лечения бактериофагами биопленочных циститов, уретритов и пиелонефритов, вызванных *E. coli* и *P. mirabilis*. Проникая через каналцы в биопленке, бактериофаги встраиваются в клетки бактерий и вызывают их лизис, таким образом деградируя матрицы биопленки. Положительный результат лечения от штаммов *E. coli* с помощью бактериофагов составил 70% случаев [103]. Но и при такой терапии может возникать устойчивость уже к фагам. Тогда применяют смесь (коктейль) фагов для различных видов бактерий. Это может быть эффективным для предотвращения восстановления биопленок клетками, устойчивыми к фагу. Добавление антибиотиков при терапии фагами уменьшает случаи возникновения фагорезистентных бактерий [104–106]. Показано, что бактериофаги способны не только выделять ферменты, разрушающие матрикс биопленки. Они также заражают и клетки-персисторы, устойчивые ко многим антибиотикам [107, 108].

Описан ряд антибактериальных факторов, подавляющих образование биопленок бактерий. Например, лактоферрин в присутствии антибиотика ципрофлоксацина ингибирует образование биопленок *P. aeruginosa*; антибиотик батумин, образуемый *P. batumici*, подавлял образование биопленок стафилококков. Но кроме антибиотиков, практически все бактерии образуют бактериоцины: это группа гетерогенных антибиотикоподобных веществ, преимущественно белковой природы, которые синтезируются большинством бактерий и характерны бактерицидным действием на представителей филогенетически близких видов. Показана возможность использования бактериоцина *P. aeruginosa* – пиоцианина – как противомикробного средства против многочисленных патогенов, что предполагает его использование для лечения заболеваний, вызванных ими. При использовании бактериоцинов кишечной палочки (колицинов) для лечения инфекций установлено, что они были более эффективны, чем антибиотики. При этом колицины для человеческих клеток менее токсичны по сравнению с антибиотиками. Возможно, колицины могут в некоторых случаях заменить антибиотики или стать дополнением к ним для более эффективного лечения [109–111].

Примечательно, что ген иерсиниабактина (*fyuA*) и ген азробактина (*aerG*) часто встречаются среди штаммов, приводящих к рецидиву. Следовательно, это может быть важным клиническим фактором, когда принимается решение о плане лечения, но большое количество генов, которые ранее предлагалось связать с производством биопленок, предполагает, что молекулярные анализы биопленок вряд ли будут использоваться в диагностической лаборатории в ближайшем будущем [112].

В борьбе с биопленками используют поверхностные акустические волны низкой энергии. Было продемонстрировано, что они препятствуют адгезии планктонных микроорганизмов на клеточные поверхности. Эти волны снижают образование биопленки на сегментах катетера из суспензий с несколькими грамотрицательными и грамположительными бактериями, а также грибами, что указывает на их эффективность против широкого спектра микроорганизмов [113].

Одним из новых стратегических методов борьбы с биопленками является использование различных наночастиц. Это наночастицы Au, Ag, Cu, Ag + Cu, которые уменьшают биопленкообразование. Это и нитрид, и оксид железа в борьбе с биопленками *P. aeruginosa*, а также наноконпозиты «серебро + диоксид титана». Очевидно, что существенные перспективы может дать в будущем применение лекарственных средств на основе наноматериалов в различных областях медицины [114–118].

Одной из задач антибиотикотерапии по улучшению воздействия на биопленки является совершенствование способов их доставки. Таким способом может служить использование липосом. Липосомы с их гибкими физико-химическими и биофизическими свойствами изучаются как потенциал в качестве важнейшей системы доставки лекарств. Так, было показано, что липосомальный комплекс амфотерицина В обладает выраженной активностью по отношению к резистентным клеткам *Candida spp.*, что позволяет использовать его при системных микозах [119]. Применение биосовместимых наномикробных препаратов, ассоциированных с липосомами, представляет собой многообещающий подход для улучшения доставки лекарств к бактериальным клеткам и биопленкам. Обсуждаются различные стратегии, направленные на уничтожение существующих биопленок и предотвращение образования биопленок [120–122].

Некоторые авторы для доставки антимикробного препарата нитрофурантоина применяли другой носитель. Они вводили прямо в мочевой пузырь микрочастицы полимолочно-гликолевой кислоты. Такой комплекс был более эффективен для лечения ИМВП, чем антимикробный препарат без носителя [123].

В исследованиях установлено, что уротелий содержит большое количество иммунных факторов, обеспечивающих в естественных условиях его защиту от неблагоприятного действия различных уропатогенов. Среди компонентов врожденного иммунитета имеются перспективные в плане дальнейшего терапевтического использования молекулы – антимикробные пептиды. Они представлены несколькими классами и являются эволюционно старейшими молекулами врожденного иммунитета. Исследования показывают их эффективность в качестве терапевтических средств против ИМВП [124].

Среди такого разнообразия методов борьбы с биопленками невозможно найти универсальный метод. Исходя из этого, авторы [125] предложили следующую стратегию поиска антибиопленочных препаратов. Антибиопленочные агенты можно подразделить на 4 основных класса.

Класс 1. Существуют антибиопленочные агенты (некоторые антибиотики), способные проникать через ВГМ и подавлять рост клеток с «биопленочным» фенотипом. Они активны и против планктонных культур и формирующихся био-

пленок. В отношении «зрелых» биопленок с сильно развитым матриксом их активность ниже. Примером может служить антибиотик азитромицин.

Класс 2. Это «классические» агенты, предотвращающие формирование биопленочного фенотипа (подавляющие экспрессию специфических генов, определяющих формирование «прикрепленного» способа существования). К ним относятся, в первую очередь, вещества, препятствующие функционированию глобальных регуляторных систем (системы quorum sensing, системы, зависимой от цикло-ди-ГМФ и др.). В идеальном случае такие вещества подавляют рост биопленок на начальных стадиях формирования «биопленочного» фенотипа и не должны влиять на рост и метаболизм планктонных культур, а также «зрелых» биопленок. Этот класс антибиопленочных агентов очень гетерогенен. К нему относятся как ингибиторы, преимущественно подавляющие рост бактерии с биопленочным фенотипом, так и ингибиторы, преимущественно подавляющие синтез ВПМ. Многие из соединений, относящихся к этому классу, проявляют ингибиторную активность и в отношении планктонных культур микроорганизмов, в том числе, как мы уже отмечали, «классические» антибиопленочные вещества – фураноны, которые подавляют рост не только биопленок, но и планктонных культур, особенно в случае грамположительных бактерий.

Класс 3. Отдельную группу антибиопленочных агентов составляют вещества, активирующие процесс естественной дисперсии как этапа развития зрелых биопленок. Примерами могут служить окись азота (NO), а также цис-2-деценная кислота.

Класс 4. Это вещества, вызывающие принудительное разрушение «зрелых» биопленок. К ним относятся ферменты, гидролизующие биополимеры ВПМ (нуклеазы, протеиназы, полисахаридгидролазы), поверхностно-активные вещества (сурфактанты), а также некоторые малые молекулы, повышающие проницаемость ВПМ. Сами по себе они, как правило, не обладают заметными антимикробными свойствами, но делают микроорганизмы внутри биопленок доступными для биоцидов. В последнее время как средства борьбы со зрелыми биопленками привлекают большое внимание антимикробные пептиды, также входящие в данный класс агентов.

Выводы

На сегодняшний день образование биопленок госпитальными штаммами бактерий является серьезной угрозой для практического здравоохранения. Современные представления о биопленках требуют изменения подходов к диагностике и лечению инфекций в самых различных областях медицины. Терапевтическое воздействие на биопленки может быть направлено на механизмы первоначальной адгезии бактерий к поверхности, блокирование синтеза или разрушение полимерного матрикса, нарушение межклеточного обмена информацией, а также может сочетаться с собственно бактерицидными агентами. Подобное лечение, действующее на структуру или функции биопленок, может оказаться более эффективным, чем стандартная антибактериальная терапия.

Поэтому разрабатываются новые подходы для идентификации биопленок, определения реакций иммунного ответа на инфекции, связанные с микробными сообществами,

ведется разработка новых антибиотиков, меняется тактика антибиотикотерапии, а также осуществляется поиск ингибиторов межклеточной сигнализации, ферментов и других методов разрушения и инактивации биопленок. На современном этапе дальнейшее исследование микробных сообществ, методов их идентификации, а также разработка способов лечения инфекционно-воспалительных процессов в зависимости от способности возбудителя формировать биопленки являются актуальными задачами, соответствующими требованиям современной медицины и в полной мере отвечающими требованиям текущего момента.

В качестве важнейшей перспективы дальнейшего исследования антибиопленочных агентов необходимо целенаправленно искать ингибиторы глобальных регуляторных систем, определяющих на уровне транскрипции переход к биопленочному фенотипу.

Однако, несмотря на большое количество работ в этом направлении и важность проблемы, до сих пор не найдено препаратов, которые могли бы специфически и полностью подавлять образование биопленок и убивать бактерии внутри биопленок, вызывая при этом деградацию биопленки, разрушая ее матрикс. Эта проблема требует дальнейших разработок.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Financial support

The work was carried out within the framework of the sectorial program of Rosпотребнадзор.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol.* 1995;49:711-745. DOI: 10.1146/annurev.mi.49.100195.003431
2. Chole RA, Faddis BT. Anatomical evidence of microbial biofilms in tonsillar tissues: a possible mechanism to explain chronicity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(6):634-6. DOI: 10.1001/archotol.129.6.634
3. Struthers JK. The use of a continuous culture system to study the antimicrobial susceptibility of bacteria in biofilm. *Methods Mol Med.* 2001;48:215-25. DOI: 10.1385/1-59259-077-2:215
4. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(2):95-108. DOI: 10.1038/nrmicro821
5. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(2):167-93. DOI: 10.1128/cmr.15.2.167-193.2002
6. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HL, Shirtliff ME. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(1):26-59. DOI: 10.1128/CMR.00019-07
7. Behzadi P, Urbán E, Gajdác M. Association between Biofilm-Production and Antibiotic Resistance in Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC): An *In Vitro* Study. *Diseases.* 2020;8(2):17. DOI: 10.3390/diseases8020017

8. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Аляева ЮГ, Глыбочко ПВ, Пушкаря ДЮ. М., 2017, 544 с.
9. Choong S, Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology. *BJU Int.* 2000;86(8):935-41. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00949.x
10. Sutherland IW. The biofilm matrix – an immobilized but dynamic microbial environment. *Trends Microbiol.* 2001;9(5):222-7. DOI: 10.1016/s0966-842x(01)02012-1
11. Rumbaugh KP, Griswold JA, Hamood AN. The role of quorum sensing in the *in vivo* virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbes Infect.* 2000;2(14):1721-31. DOI: 10.1016/s1286-4579(00)01327-7
12. Abraham WR. Controlling biofilms of gram-positive pathogenic bacteria. *Curr Med Chem.* 2006;13(13):1509-24. DOI: 10.2174/092986706777442039
13. Cernohorská L, Votava M. Biofilmy a jejich význam v lékařské mikrobiologii [Biofilms and their significance in medical microbiology]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2002;51(4):161-4. (In Czech).
14. Tenke P, Köves B, Johansen TE. An update on prevention and treatment of catheter-associated urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(1):102-7. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000031
15. Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41(3):276-301. DOI: 10.1093/femsre/fux010
16. Рязанцев ВЕ, Власов ВВ, Румянцев ФВ, Киушкин ВО. Динамика антибиотико-резистентности у больных урологического профиля. Эффективная фармако-терапия. 2020;16(3):8-13. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-3-8-13
17. Ножевникова АН, Бочкова ЕА, Плакунов ВК. Мультивидовые биопленки в экологии, медицине и биотехнологии. *Микробиология.* 2015;84(6):623-644.
18. Николаев ЮА, Панкратов ТА, Ганнесен АВ, Колганова ТВ, Сузина НЕ, Дёмкина ЕВ, Эль-Регистан ГИ. Образование и свойства клеток-персистеров бактерий, обитателей кожи человека *S. capitis*, *S. epidermis*. *Микробиология.* 2020;89(4):432-443. DOI: 10.31857/S0026365620040114
19. Льюис К. Персистирующие клетки и загадки выживания биопленок. *Биохимия.* 2005;70(2):329-366.
20. El Salabi A, Walsh TR, Chouchani C. Extended spectrum β -lactamases, carbapenemases and mobile genetic elements responsible for antibiotics resistance in Gram-negative bacteria. *Crit Rev Microbiol.* 2013;39(2):113-122. DOI: 10.3109/1040841X.2012.691870
21. Ory J, Bricheux G, Robin F, Togola A, Forestier C, Traore O. Biofilms in hospital effluents as a potential crossroads for carbapenemase-encoding strains. *Sci Total Environ.* 2019;657:7-15. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.11.427
22. Фурсова НК, Прямыч СД, Абаев ИВ, Ковалёв ЮН, Шишкова НА, Печерских ЭИ, и др. Генетическое окружение генов *blaCTX-M*, локализованных на конъюгативных плазидах нозокомиальных изолятов *Enterobacteriaceae*, выделенных в России в 2003–2007 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2010;55(11-12):3-10.
23. Segura WD, Ramos HP, de Faria Blanc Amorim RE, da Silva Ribeiro AC, Pereira EC, Cayó R, Gales AC, Piantino Ferreira AJ, da Rocha Minarini LA. *In vitro* and *in vivo* persistence of IncN plasmids carrying *qnr* genes in uropathogenic *Escherichia coli* isolates. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;22:806-810. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.07.006
24. Zhao F, Yang H, Bi D, Khaledi A, Qiao M. A systematic review and meta-analysis of antibiotic resistance patterns, and the correlation between biofilm formation with virulence factors in uropathogenic *E. coli* isolated from urinary tract infections. *Microb Pathog.* 2020;144:104196. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104196
25. Yadav MK, Song J-J, Singh BP, Vidal JE. Microbial biofilms and human disease: A concise review. In: Yadav MK, Singh BP (eds). *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering; Current Research and Future Trends in Microbial Biofilms.* Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2020; pp. 1-13.
26. Colquhoun JM, Rather PN. Insights Into Mechanisms of Biofilm Formation in *Acinetobacter baumannii* and Implications for Uropathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:253. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00253
27. Karigoudar RM, Karigoudar MH, Wavare SM, Mangalgi SS. Detection of biofilm among uropathogenic *Escherichia coli* and its correlation with antibiotic resistance pattern. *J Lab Physicians.* 2019;11(1):17-22. DOI: 10.4103/JLP.JLP_98_18
28. Whelan S, O'Grady MC, Corcoran D, Finn K, Lucey B. Uropathogenic *Escherichia coli* Biofilm-Forming Capabilities are not Predictable from Clinical Details or from Colonial Morphology. *Diseases.* 2020;8(2):11. DOI: 10.3390/diseases8020011
29. Singh S, Singh SK, Chowdhury I, Singh R. Understanding the Mechanism of Bacterial Biofilms Resistance to Antimicrobial Agents. *Open Microbiol J.* 2017;11:53-62. DOI: 10.2174/1874285801711010053
30. Neupane S, Pant ND, Khatiwada S, Chaudhary R, Banjara MR. Correlation between biofilm formation and resistance toward different commonly used antibiotics along with extended spectrum beta lactamase production in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from the patients suspected of urinary tract infections visiting Shree Birendra Hospital, Chhauni, Kathmandu, Nepal. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2016;5:5. DOI: 10.1186/s13756-016-0104-9
31. Перепанова ТС. Значение инфекций, обусловленных образованием биопленки, в урологической практике. Эффективная фармако-терапия. 2013;37:18-27.
32. Lundeen C, Scotland KB. Urologic Devices: Infection and Encrustation. In: Lange D, Scotland K (eds). *The Role of Bacteria in Urology.* Springer, Cham. 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-17542-9_15
33. Barros AA, Oliveira C, Lima E, Duarte ARC, Healy KE, Reis RL. Ureteral Stents Technology: Biodegradable and Drug-Eluting Perspective. Reference Module in Materials Science and Materials Engineering. 2017;7:793-812.
34. Stoica P, Chifiriuc MC, Rapa M, Lazăr V. Overview of biofilm-related problems in medical devices, Biofilms and Implantable Medical Devices. 2017;3-23. DOI: 10.1016/B978-0-08-100382-4.00001-0
35. Балушкина АА, Тютюнник ВЛ. Терапия инфекций мочевых путей. Медицинский совет. 2019;7:87-92. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-87-92
36. Малафеева ЭВ, Гульнова МЮ. Формирование биопленок оппортунистическими микроорганизмами. Научное обозрение. Медицинские науки. 2020;4:65-69.
37. Ибишев ХС, Крохоткин ДВ, Васильев АА, Крайний ПА. Рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей вирусной этиологии. Вестник урологии. 2017;5(1):26-31. DOI: 10.21886/2306-6424-2017-5-1-26-31
38. Крохоткин ДВ, Иванов СН, Набока ЮЛ, Коган МИ, Гудима ИА, Ильеш АВ, и др. Вирусные патогены при урологических заболеваниях. Медицинский вестник Юга России. 2018;9(4):14-21. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-4-14-21
39. Vysakh A, Midhun SJ, Jayesh K, Jyothis M, Latha MS. Studies on biofilm formation and virulence factors associated with uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patient with acute pyelonephritis. *Pathophysiology.* 2018;25(4):381-387. DOI: 10.1016/j.pathophys.2018.07.004
40. Атанасова ЮВ, Топальский ДВ, Лагун ЛВ. Формирование биопленок у возбудителей острого и хронического пиелонефрита. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013;3:18-23.
41. Mohammed A, Khan A, Shaikh T, Shergill IS, Junaid I. The artificial urinary sphincter. *Expert Rev Med Devices.* 2007;4(4):567-75. DOI: 10.1586/17434440.4.4.567
42. Bryan DE, Mulcahy JJ, Simmons GR. Salvage procedure for infected noneroded artificial urinary sphincters. *J Urol.* 2002;168(6):2464-6. DOI: 10.1097/01.ju.0000036436.69699.19
43. Soto G, Sara M. Importance of Biofilms in Urinary Tract Infections: New Therapeutic Approaches *Advances in Biology.* 2014; 1-13. DOI:10.1155/2014/543974
44. Delcaru C, Alexandru I, Podgoreanu P, Grosu M, Stavropoulos E, Chifiriuc MC, Lazar V. Microbial Biofilms in Urinary Tract Infections and Prostatitis: Etiology, Pathogenicity, and Combating strategies. *Pathogens.* 2016;5(4):65. DOI: 10.3390/pathogens5040065
45. Vranová V. The importance of phytopharmaceuticals in treating chronic prostatitis. *Urologie pro praxi.* 2019;20(2):58-61. DOI: 10.36290/uro.2019.050

46. Morris NS, Stickler DJ, McLean RJ. The development of bacterial biofilms on indwelling urethral catheters. *World J Urol.* 1999;17(6):345-50. DOI: 10.1007/s003450050159
47. Chew BH, Seitz C. Impact of ureteral stenting in ureteroscopy. *Curr Opin Urol.* 2016;26(1):76-80. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000234
48. Цуканов АЮ, Ахметов ДС, Блесман АИ, Рогачёв ЕА. Влияние поверхности мочеточникового стента на инкрустацию и формирование биопленок. *Урология.* 2018;(2):40-45. DOI:10.18565/urology.2018.2.40-45
49. Цуканов АЮ, Ахметов ДС, Новиков АА, Негров ДА, Путинцева АР. Профилактика инкрустации и образования биопленок на поверхности мочеточникового стента. Часть 1. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;3:176-181. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-3-176-181
50. Амосова ОЕ, Шанина СН, Каткова ВИ. Статистический анализ аминокислотного состава уролитов жителей Республики Коми. *Известия Коми научного центра УРО РАН.* 2019;4(40):37-44. DOI: 10.19110/1994-5655-2019-4-37-44
51. Эгамбердиев ДК. Роль инфекции мочевых путей в генезе камней почек. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013, 120 с.
52. Eisner BH, Deshmukh SM, Lange D. Struvite Stones: Urinary Stones: Medical and Surgical Management. 2014;48-56. DOI:10.1002/9781118405390.ch5
53. Marien T, Miller NL. Treatment of the Infected Stone. *Urol Clin North Am.* 2015;42(4):459-472. DOI:10.1016/j.ucl.2015.05.009
54. Zampini A, Nguyen AH, Rose E, Monga M, Miller AW. Defining Dysbiosis in Patients with Urolithiasis. *Sci Rep.* 2019;9(1):5425. DOI: 10.1038/s41598-019-41977-6
55. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, Gould C, Maragakis LL, Meddings J, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35 Suppl 2:S32-47.
56. Holá V, Ruzicka F, Horka M. Microbial diversity in biofilm infections of the urinary tract with the use of sonication techniques. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010;59(3):525-8. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00703.x
57. Лисовская СА, Хабипова НН, Валева ЛР, Шарипова МР, Халдеева ЕВ, Хазеева КК. Оценка видов микроорганизмов, встречающихся в медицинской практике и образующих биопленки на медицинских катетерах. *Журнал Медиаль.* 2018;2(22):12-15.
58. Сторчак АВ, Грищенко ОВ. Проблемные вопросы восстановления биоценоза влагилица. *Охрана материнства и детства.* 2017;2(30):67-75.
59. Costerton JW. The microbiology of the healthy human body: The Biofilm Primer., Springer. New York. 2007;108-127.
60. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, Morton AN, Rudland E, Garland SM. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis.* 2006;194(6):828-836. DOI: 10.1086/5066621
61. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dörffel Y, Scholze J, Lochs H, Verstraelen H. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):97.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.06.039
62. Гусак ЮК, Рищук СВ, Тарасов ВН, Гусак ВН. Инфекционные заболевания влагилица. Поиски оптимального решения в их терапии. Защита или нападение? *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2019;13(4):22-40. DOI:10.24411/2075-4094-2019-16485
63. Tenke P, Köves B, Nagy K, Hultgren SJ, Mendling W, Wullt B, et al. Update on biofilm infections in the urinary tract. *World J Urol.* 2012;30(1):51-7. DOI: 10.1007/s00345-011-0689-9
64. Mulcahy JJ, Köhler TS, Wen L, Wilson SK. Penile implant infection prevention part II: device coatings have changed the game. *Int J Impot Res.* 2020. DOI:10.1038/s41443-020-0338-1
65. Silverstein AD, Henry GD, Evans B, Pasmore M, Simmons CJ, Donatucci CF. Biofilm formation on clinically noninfected penile prostheses. *J Urol.* 2006;176(3):1008-11. DOI: 10.1016/j.juro.2006.04.034
66. Kavoussi NL, Siegel JA, Viers BR, Pagliara TJ, Hofer MD, Cordon BH, et al. Preoperative Urine Culture Results Correlate Poorly With Bacteriology of Urologic Prosthetic Device Infections. *J Sex Med.* 2017;14(1):163-168. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.10.017
67. Brede CM, Shoskes DA. The etiology and management of acute prostatitis. *Nat Rev Urol.* 2011;8(4):207-12. DOI: 10.1038/nrurol.2011.22
68. Millán-Rodríguez F, Palou J, Bujons-Tur A, Musquera-Felip M, Sevilla-Cecilia C, Serrallach-Orejas M, et al. Acute bacterial prostatitis: two different sub-categories according to a previous manipulation of the lower urinary tract. *World J Urol.* 2006;24(1):45-50. DOI:10.1007/s00345-005-0040-4
69. Касьянова ИА, Квашнина ДВ, Ковалишена ОВ, Сутырина ОМ. Оценка заболеваемости катетер-ассоциированными инфекциями мочевыводящих путей у пациентов урологического отделения многопрофильного стационара. *Молодой ученый.* 2018;27:49-54.
70. Tambyah PA, Halvorson KT, Maki DG. A prospective study of pathogenesis of catheter-associated urinary tract infections. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(2):131-6. DOI:10.4065/74.2.131
71. Ong CL, Ulett GC, Mabbett AN, Beatson SA, Webb RI, Monaghan W, et al. Identification of type 3 fimbriae in uropathogenic *Escherichia coli* reveals a role in biofilm formation. *J Bacteriol.* 2008; 190(3):1054-63. DOI:10.1128/JB.01523-07
72. Azevedo AS, Almeida C, Melo LF, Azevedo NF. Impact of polymicrobial biofilms in catheter-associated urinary tract infections. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43(4):423-439. DOI: 10.1080/1040841X.2016.1240656
73. Sobel JD. Bacterial vaginosis. *Annu Rev Med.* 2000;51:349-56. DOI: 10.1146/annurev.med.51.1.349
74. Samaranayake YH, Bandara HM, Cheung BP, Yau JY, Yeung SK, Samaranayake LP. Enteric Gram-negative bacilli suppress *Candida* biofilms on Foley urinary catheters. *APMIS.* 2014;122(1):47-58. DOI: 10.1111/apm.12098
75. Giliyeva AG, Shagimardanova EI, Shigapova LH, Pudova DS, Sharipova MR, Mardanov AM. Draft genome sequence and analysis of *Klebsiella oxytoca* strain NK-1 isolated from ureteral stent. *Data Brief.* 2019;24:103853. DOI: 10.1016/j.dib.2019.103853
76. Романова ЮМ, Мулабаев НС, Толордава ЭР, Серёгин АВ, Серёгин ИВ, Алексеева НВ, и др. Микробные сообщества на мочевых камнях. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2015;33(2):20-25.
77. Jaeger CD, Rule AD, Mehta RA, Vaughan LE, Vrtiska TJ, Holmes DR 3rd, et al. Endoscopic and Pathologic Characterization of Papillary Architecture in Struvite Stone Formers. *Urology.* 2016;90:39-44. DOI: 10.1016/j.urology.2015.12.037
78. Etcheverry-Giadrosich B, Torremadé-Barreda J, Pujol-Galarza L, Vigués-Julíà F. Bacterial colonization of penile prosthesis after its withdrawal due to mechanical failure. *Actas Urol Esp.* 2017;41(10):652-655. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.acuro.2017.06.002
79. Mulcahy JJ, Köhler TS, Wen L, Wilson SK. Penile implant infection prevention part II: device coatings have changed the game. *Int J Impot Res.* 2020 Aug 7. DOI: 10.1038/s41443-020-0338-1
80. Mishyna M, Marchenko I, Malanchuk S, Makieieva N, Mozgova Y. Ability to form biofilms by pyelonephritis causative agents in children. *Georgian Med News.* 2019;(294):132-136
81. Cattrall JWS, Asin-Prieto E, Freeman J, Trocóniz IF, Kirby A. A pharmacokinetic-pharmacodynamic assessment of oral antibiotics for pyelonephritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(12):2311-2321. DOI: 10.1007/s10096-019-03679-9
82. Colgan R, Williams M, Johnson JR. Diagnosis and treatment of acute pyelonephritis in women. *Am Fam Physician.* 2011;84(5):519-26.
83. Hofer MD, Gonzalez CM. Current Concepts in Infections Associated with Penile Prostheses and Artificial Sphincters. *Urol Clin North Am.* 2015;42(4):485-92. DOI: 10.1016/j.ucl.2015.05.008
84. Ziegelmann MJ, Linder BJ, Avant RA, Elliott DS. Bacterial Cultures at the Time of Artificial Urinary Sphincter Revision Surgery in Clinically Uninfected Devices: A

- Contemporary Series. J Urol. 2019;201(6):1152-1157. DOI: 10.1097/JU.000000000000102
85. Кузнецова МВ, Гизауллина ЮС, Демаков ВА. Уропатогенные штаммы *E. coli*: биологические свойства и колонизационная активность. Вестник Пермского федерального исследовательского центра. 2019;1:14-22. DOI: 10.7242/2658-705X/2019.1.1
 86. Laverty G, Gorman SP, Gilmore BF. Biofilms and Implant-Associated Infections, in: Barnes L, Cooper IR (eds.), Biomaterials and Medical Device – Associated Infections, Woodhead Publishing, Oxford. 2015;19-45.
 87. Vladkova TG, Staneva AD, Gospodinova DN. Surface engineered biomaterials and ureteral stents inhibiting biofilm formation and encrustation. Surface and Coatings Technology. 2020;404. DOI: 10.1016/j.surfcoat.2020.126424
 88. Chang CT, Chen YT, Hsieh YK, Girsang SP, Wang RS, Chang YC, et al. Dual-functional antibiofilm polymer composite for biodegradable medical devices. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2021;123:111985. DOI: 10.1016/j.msec.2021.111985
 89. Thomas R, Brooks T. Common oligosaccharide moieties inhibit the adherence of typical and atypical respiratory pathogens. J Med Microbiol. 2004;53(Pt 9):833-840. DOI: 10.1099/jmm.0.45643-0
 90. Pigrau C, Escolà-Vergé L. Recurrent urinary tract infections: from pathogenesis to prevention. Med Clin (Barc). 2020;155(4):171-177. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.04.026
 91. Almant M, Moreau V, Kovensky J, Bouckaert J, Gouin SG. Clustering of *Escherichia coli* type-1 fimbrial adhesins by using multimeric heptyl α -D-mannoside probes with a carbohydrate core. Chemistry. 2011;17(36):10029-38. DOI: 10.1002/chem.201100515
 92. Харсеева ГГ, Миронов АЮ, Алиева АА. Подавление бактериальной адгезии: современные подходы, проблемы и перспективы. Успехи современной биологии. 2019;139(5):506-515. DOI: 10.1134/S0042132419050065
 93. Chen CL, Dudek A, Liang YH, Janapatla RP, Lee HY, Hsu L, Kuo HY, Chiu CH. d-mannose-sensitive pilus of *Acinetobacter baumannii* is linked to biofilm formation and adherence onto respiratory tract epithelial cells. J Microbiol Immunol Infect. 2021;S1684-1182(21):00021-9. DOI: 10.1016/j.jmii.2021.01.008
 94. Kolodkin-Gal I, Romero D, Cao S, Clardy J, Kolter R, Losick R. D-amino acids trigger biofilm disassembly. Science. 2010;328(5978):627-629. DOI: 10.1126/science.1188628
 95. Goh SN, Fernandez A, Ang SZ, Lau WY, Lin Ng D, Seong Guan Cheah E. Effects of Different Amino Acids on Biofilm Growth, Swimming Motility and Twitching Motility in *Escherichia Coli* BL21. Journal of Biology and Life Science. 2013;4(2):103-115.
 96. Петрухина МИ, Ющенко ГВ, Политова НГ. Эпидемиологическое значение бактериальных пленок. Журнал Медиаль. 2015;3(17):9-17.
 97. Абатуров АЕ. Полисахарид-разрушающие ферменты как агенты, диспергирующие бактериальные биопленки. Теоретична медицина. 2020;15(4):271-278. DOI:10.22141/2224-0551.15.4.2020.20847
 98. Романова ЮМ, Тутельян АВ, Синицын АП, Писарев ВМ, Алексеева НВ, Филипова НИ, и др. Ферменты из группы карбогидраз разрушают структуру матрикса биопленок грамположительных и грамотрицательных бактерий. Медицинский алфавит. 2019;4(34):40-45. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-4-34(409)-40-45
 99. Kaplan JB. Biofilm dispersal: mechanisms, clinical implications, and potential therapeutic uses. J Dent Res. 2010; 89(3):205-18. DOI:10.1177/0022034509359403
 100. Кузьменко АВ, Кузьменко ВВ, Гяургиев ТА. Системная энзимотерапия в лечении женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом. Урология. 2020;2:35-40. DOI: 10.18565/urology.2020.2.35-40
 101. Масленникова ИЛ, Некрасова ИВ, Орлова ЕГ, Горбунова ОЛ, Ширшев СВ. Взаимодействие нейтрофилов, преобработанных гормонами, с биопленками комменсального и уропатогенного штаммов *E. coli in vitro*. Инфекция и иммунитет. 2020;10(1):64-72. DOI: 10.15789/2220-7619-IVI-1146
 102. Miller-Ensminger T, Garretto A, Brenner J, Thomas-White K, Zambom A, Wolfe AJ, Putonti C. Bacteriophages of the Urinary Microbiome. J Bacteriol. 2018;200(7):e00738-17. DOI: 10.1128/JB.00738-17
 103. Carson L, Gorman SP, Gilmore BF. The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli*. FEMS Immunol Med Microbiol. 2010;59(3):447-55. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00696.x
 104. Sybesma W, Zbinden R, Chanishvili N, Kutateladze M, Chkhotua A, Ujmajuridze A, et al. Bacteriophages as Potential Treatment for Urinary Tract Infections. Front Microbiol. 2016;7:465. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00465
 105. Valério N, Oliveira C, Jesus V, Branco T, Pereira C, Moreirinha C, Almeida A. Effects of single and combined use of bacteriophages and antibiotics to inactivate *Escherichia coli*. Virus Res. 2017;240:8-17. DOI: 10.1016/j.virusres.2017.07.015
 106. Польшага ОА, Дабижева АН, Ворошилова НН. Влияние композиции литических бактериофагов *P. aeruginosa* на формирование и разрушение бактериальных биопленок. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018;17(4):20-25. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-20-25
 107. Guiton PS, Hung CS, Kline KA, Roth R, Kau AL, Hayes E, et al. Contribution of autolysin and Sortase a during *Enterococcus faecalis* DNA-dependent biofilm development. Infect Immun. 2009;77(9):3626-38. DOI:10.1128/IAI.00219-09
 108. Назаров ПА. Альтернативы антибиотикам: литические ферменты бактериофагов и фаговая терапия. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2018;1:5-15. DOI: 10.24075/vrgmu.2018.002
 109. Snopkova K, Dufkova K, Klimesova P, Vanerkova M, Ruzicka F, Hola V. Prevalence of bacteriocins and their co-association with virulence factors within *Pseudomonas aeruginosa* catheter isolates. Int J Med Microbiol. 2020;310(8):151454. DOI: 10.1016/j.ijmm.2020.151454
 110. Elbargisy RM. Optimization of nutritional and environmental conditions for pyocyanin production by urine isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Saudi J Biol Sci. 2021;28(1):993-1000. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.11.031
 111. Roy SM, Riley MA. Evaluation of the potential of colicins to prevent extraluminal contamination of urinary catheters by *Escherichia coli*. Int J Antimicrob Agents. 2019;54(5):619-625. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.07.004
 112. Soto SM, Smithson A, Horcajada JP, Martinez JA, Mensa JP, Vila J. Implication of biofilm formation in the persistence of urinary tract infection caused by uropathogenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Infect. 2006;12(10):1034-6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01543.x
 113. Carmen JC, Roeder BL, Nelson JL, Ogilvie RL, Robison RA, Schaalje GB, Pitt WG. Treatment of biofilm infections on implants with low-frequency ultrasound and antibiotics. Am J Infect Control. 2005;33(2):78-82. DOI: 10.1016/j.ajic.2004.08.002
 114. Покос ОВ. Вивчення дії препаратів з наночастинками на здатність до утворення біоплівки штаммами *P. aeruginosa*. Профілактична медицина. 2012;1(17):37-42. (In Ukrainian).
 115. Armijo LM, Wawrzyniec SJ, Kopciuch M, Brandt YI, Rivera AC, Withers NJ, et al. Antibacterial activity of iron oxide, iron nitride, and tobramycin conjugated nanoparticles against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. J Nanobiotechnology. 2020;18(1):35. DOI:10.1186/s12951-020-0588-6
 116. Lungu M, Gavrilu S, Enescu E, Ion I, Brătulescu A, Mihăescu G, Măruțescu L, Carmen M. Silver-titanium dioxide nanocomposites as effective antimicrobial and antibiofilm agents. J Nanopart Res. 2014;16(1):2203-2218. DOI: 10.1007/s11051-013-2203-3
 117. Siddique MH, Aslam B, Imran M, Ashraf A, Nadeem H, Hayat S, et al. Effect of Silver Nanoparticles on Biofilm Formation and EPS Production of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. Biomed Res Int. 2020;2020:6398165. DOI: 10.1155/2020/6398165
 118. Радциг МА. Взаимодействие клеток бактерий с соединениями серебра и золота: влияние на рост, образование биопленок, механизмы действия, биогенез наночастиц. Дисс. ... канд. биол. наук. М., 2013.

119. Кабанова АА, Походенько-Чудакова ИО, Плотников ФВ. Способы воздействия на микробные биопленки. Современное состояние вопроса. Вісник проблем біології медицини. 2015;4(2):20-24. (In Ukrainian).
120. Kim EM, Jeong HJ. Liposomes: Biomedical Applications. Chonnam Med J. 2021; 57(1):27-35. DOI: 10.4068/cmj.2021.57.1.27
121. Rukavina Z, Vanič Ž. Current Trends in Development of Liposomes for Targeting Bacterial Biofilms. Pharmaceutics. 2016;8(2):18. DOI: 10.3390/pharmaceutics8020018
122. Tamilvanan S, Venkateshan N, Ludwig A. The potential of lipid- and polymer-based drug delivery carriers for eradicating biofilm consortia on device-related nosocomial infections. J Control Release. 2008;128(1):2-22. DOI: 10.1016/j.jconrel.2008.01.006
123. Lau WK, Dharmasena D, Horsley H, Jafari NV, Malone-Lee J, Stride E, et al. Novel antibiotic-loaded particles conferring eradication of deep tissue bacterial reservoirs for the treatment of chronic urinary tract infection. J Control Release. 2020;328:490-502. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.08.048
124. Захарова ИН, Османов ИМ, Климов ЛЯ, Касьянова АН, Курьянинова ВА, Лупан ИН. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей. Медицинский совет. 2019;2:143-150. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-143-150
125. Плакунов ВК, Журина МВ, Ганнесен АВ, Мартянов СВ, Николаев ЮА. Антибиопленочные агенты: неоднозначность терминологии и стратегии поиска. Микробиология. 2019;6(88):705-709. DOI: 10.1134/S0026365619060144
13. Cernohorská L, Votava M. Biofilmy a jejich význam v lékařské mikrobiologii [Biofilms and their significance in medical microbiology]. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2002;51(4):161-4. (In Czech).
14. Tenke P, Köves B, Johansen TE. An update on prevention and treatment of catheter-associated urinary tract infections. Curr Opin Infect Dis. 2014;27(1):102-7. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000031
15. Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. FEMS Microbiol Rev. 2017;41(3):276-301. DOI: 10.1093/femsre/fux010
16. Ryazantsev VE, Vlasov VV, Rumyantsev FV, Kiushkin VO. Dynamics of antibiotic resistance in urological patients. Effective Pharmacotherapy. 2020;16(3):8-13. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-3-8-13 (In Russian).
17. Nozhevnikova AN, Botchkova EA, Plakunov VK. Multi-species biofilms in ecology, medicine, and biotechnology. Microbiology (Mikrobiologiya). 2015;84(6):731-750. DOI: 10.1134/S0026261715060107
18. Nikolaev YuA, Pankratov TA, Gannesen AV, Demkina EV, El'-Registan GI, Kolganova TV, Suzina NE. Formation and properties of persister cells of *Staphylococcus capitis* and *Staphylococcus epidermidis*, bacteria inhabiting human skin. Microbiology (Mikrobiologiya). 2020;89(4):425-434. DOI: 10.1134/S0026261720040104
19. Lewis K. Persister cells and the riddle of biofilm survival. Biochemistry (Moscow). 2005;70(2):267-274.
20. El Salabi A, Walsh TR, Chouchani C. Extended spectrum β -lactamases, carbapenemases and mobile genetic elements responsible for antibiotics resistance in Gram-negative bacteria. Crit Rev Microbiol. 2013;39(2):113-122. DOI: 10.3109/1040841X.2012.691870
21. Ory J, Bricheux G, Robin F, Togola A, Forestier C, Traore O. Biofilms in hospital effluents as a potential crossroads for carbapenemase-encoding strains. Sci Total Environ. 2019;657:7-15. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.11.427
22. Fursova NK, Pryamchuk SD, Abaev IV, Kovalev YuN, Shishkova NA, Pecherskikh EI, et al. Genetic environments of *blaCTX-M* genes located on conjugative plasmids of *Enterobacteriaceae* nosocomial isolates collected in Russia within 2003–2007. Antibiotics and Chemotherapy. 2010;55(11-12):3-10. (In Russian).
23. Segura WD, Ramos HP, de Faria Blanc Amorim RE, da Silva Ribeiro AC, Pereira EC, Cayô R, Gales AC, Piantino Ferreira AJ, da Rocha Minarini LA. *In vitro* and *in vivo* persistence of IncN plasmids carrying *qnr* genes in uropathogenic *Escherichia coli* isolates. J Glob Antimicrob Resist. 2020;22:806-810. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.07.006
24. Zhao F, Yang H, Bi D, Khaleidi A, Qiao M. A systematic review and meta-analysis of antibiotic resistance patterns, and the correlation between biofilm formation with virulence factors in uropathogenic *E. coli* isolated from urinary tract infections. Microb Pathog. 2020;144:104196. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104196
25. Yadav MK, Song J-J, Singh BP, Vidal JE. Microbial biofilms and human disease: A concise review. In: Yadav MK, Singh BP (eds). New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering; Current Research and Future Trends in Microbial Biofilms. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2020; pp. 1-13.
26. Colquhoun JM, Rather PN. Insights Into Mechanisms of Biofilm Formation in *Acinetobacter baumannii* and Implications for Uropathogenesis. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:253. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00253
27. Karigoudar RM, Karigoudar MH, Wavare SM, Mangalgi SS. Detection of biofilm among uropathogenic *Escherichia coli* and its correlation with antibiotic resistance pattern. J Lab Physicians. 2019;11(1):17-22. DOI: 10.4103/JLP.JLP_98_18
28. Whelan S, O'Grady MC, Corcoran D, Finn K, Lucey B. Uropathogenic *Escherichia coli* Biofilm-Forming Capabilities are not Predictable from Clinical Details or from Colonial Morphology. Diseases. 2020;8(2):11. DOI: 10.3390/diseases8020011
29. Singh S, Singh SK, Chowdhury I, Singh R. Understanding the Mechanism of Bacterial Biofilms Resistance to Antimicrobial Agents. Open Microbiol J. 2017;11:53-62. DOI: 10.2174/1874285801711010053

References

1. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. Annu Rev Microbiol. 1995;49:711-745. DOI: 10.1146/annurev.mi.49.100195.003431
2. Chole RA, Faddis BT. Anatomical evidence of microbial biofilms in tonsillar tissues: a possible mechanism to explain chronicity. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129(6):634-6. DOI: 10.1001/archotol.129.6.634
3. Struthers JK. The use of a continuous culture system to study the antimicrobial susceptibility of bacteria in biofilm. Methods Mol Med. 2001;48:215-25. DOI: 10.1385/1-59259-077-2:215
4. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. Nat Rev Microbiol. 2004;2(2):95-108. DOI: 10.1038/nrmicro821
5. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev. 2002;15(2):167-93. DOI: 10.1128/cmr.15.2.167-193.2002
6. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HL, Shirtliff ME. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. Clin Microbiol Rev. 2008;21(1):26-59. DOI: 10.1128/CMR.00019-07
7. Behzadi P, Urbán E, Gajdács M. Association between Biofilm-Production and Antibiotic Resistance in Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC): An *In Vitro* Study. Diseases. 2020;8(2):17. DOI: 10.3390/diseases8020017
8. Urology. Russian Clinical Guidelines. Edited by Alyaev YuG, Glybochko PV, Pushkar DYu. Moscow, 2017, 544 p. (In Russian).
9. Choong S, Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology. BJU Int. 2000;86(8):935-41. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00949.x
10. Sutherland IW. The biofilm matrix – an immobilized but dynamic microbial environment. Trends Microbiol. 2001;9(5):222-7. DOI: 10.1016/s0966-842x(01)02012-1
11. Rumbaugh KP, Griswold JA, Hamood AN. The role of quorum sensing in the *in vivo* virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. Microbes Infect. 2000;2(14):1721-31. DOI: 10.1016/s1286-4579(00)01327-7
12. Abraham WR. Controlling biofilms of gram-positive pathogenic bacteria. Curr Med Chem. 2006;13(13):1509-24. DOI: 10.2174/09298670677442039

30. Neupane S, Pant ND, Khatiwada S, Chaudhary R, Banjara MR. Correlation between biofilm formation and resistance toward different commonly used antibiotics along with extended spectrum beta lactamase production in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from the patients suspected of urinary tract infections visiting Shree Birendra Hospital, Chhauni, Kathmandu, Nepal. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;5:5. DOI: 10.1186/s13756-016-0104-9
31. Perepanova TS. The value of infections with the formation of biofilms in urology. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;37:18-27. (In Russian).
32. Lundeen C, Scotland KB. Urologic Devices: Infection and Encrustation. In: Lange D, Scotland K (eds). *The Role of Bacteria in Urology*. Springer, Cham. 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-17542-9_15
33. Barros AA, Oliveira C, Lima E, Duarte ARC, Healy KE, Reis RL. Ureteral Stents Technology: Biodegradable and Drug-Eluting Perspective. *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering*. 2017;7:793-812.
34. Stoica P, Chifiriuc MC, Rapa M, Lazăr V. Overview of biofilm-related problems in medical devices, Biofilms and Implantable Medical Devices. 2017;3-23. DOI: 10.1016/B978-0-08-100382-4.00001-0
35. Balushkina AA, Kan NE, Tyutyunnik VL. Therapy of urinary tract infections in gynecological practice. *Medical Council (Meditsinskiy sovet)*. 2019;7:87-92. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-87-92 (In Russian).
36. Malafeeva EV, Gulneva MYu. Formation of biofilms by opportunistic microorganisms. *Science Review*. 2020;4:65-69. (In Russian).
37. Ibishev KhS, Krakhotkin DA, Vasiliev AA, Krayniy PA. Viral etiology of recurrent urinary tract infections. *Urology Herald*. 2017;5(1):26-31. DOI: 10.21886/2306-6424-2017-5-1-26-31 (In Russian).
38. Krakhotkin DV, Ivanov SN, Naboka YuL, Kogan MI, Gudima IA, Ilyash AV, et al. Viral pathogens in urological diseases. *Medical Herald of the South of Russia (Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii)*. 2018;9(4):14-21. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-4-14-21 (In Russian).
39. Vysakh A, Midhun SJ, Jayesh K, Jyothis M, Latha MS. Studies on biofilm formation and virulence factors associated with uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patient with acute pyelonephritis. *Pathophysiology*. 2018;25(4):381-387. DOI: 10.1016/j.pathophys.2018.07.004
40. Lagun LV, Atanasova YuV, Tapalsky DV. Formation of microbial biofilms in causative agents of acute and chronic pyelonephritis. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2013;3:18-23. (In Russian).
41. Mohammed A, Khan A, Shaikh T, Shergill IS, Junaid I. The artificial urinary sphincter. *Expert Rev Med Devices*. 2007;4(4):567-75. DOI: 10.1586/17434440.4.4.567
42. Bryan DE, Mulcahy JJ, Simmons GR. Salvage procedure for infected noneroded artificial urinary sphincters. *J Urol*. 2002;168(6):2464-6. DOI: 10.1097/01.ju.0000036436.69699.19
43. Soto G, Sara M. Importance of Biofilms in Urinary Tract Infections: New Therapeutic Approaches *Advances in Biology*. 2014; 1-13. DOI: 10.1155/2014/543974
44. Delcaru C, Alexandru I, Podgoreanu P, Grosu M, Stavropoulos E, Chifiriuc MC, Lazar V. Microbial Biofilms in Urinary Tract Infections and Prostatitis: Etiology, Pathogenicity, and Combating strategies. *Pathogens*. 2016;5(4):65. DOI: 10.3390/pathogens5040065
45. Vranová V. The importance of phytopharmaceuticals in treating chronic prostatitis, *Urologie pro praxi*, 2019;20(2):58-61. DOI: 10.36290/uro.2019.050
46. Morris NS, Stickler DJ, McLean RJ. The development of bacterial biofilms on indwelling urethral catheters. *World J Urol*. 1999;17(6):345-50. DOI: 10.1007/s003450050159
47. Chew BH, Seitz C. Impact of ureteral stenting in ureteroscopy. *Curr Opin Urol*. 2016;26(1):76-80. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000234
48. Tsukanov AYu, Akhmetov DS, Blesman AI, Rogachev EA. The impact of ureteral stent surface on encrustation and biofilm formation. *Urologija*. 2018;(2):40-45. DOI: 10.18565/urology.2018.2.40-45 (In Russian).
49. Tsukanov AYu, Akhmetov DS, Novikov AA, Negrov DA, Putintseva AR. Prevention of encrustation and biofilm formation on the ureteral stent surface. Part 1. *Experimental and Clinical Urology*. 2020;3:176-181. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-3-176-181 (In Russian).
50. Amosova OYe, Shanina SN, Katkova VI. Statistical analysis of amino acid composition of uroliths in residents of the Komi Republic. *Komi Science Centre of UrB RAS*. 2019;4(40):37-44. DOI: 10.19110/1994-5655-2019-4-37-44 (In Russian).
51. Egamberdiev DK. Rol infektsii mochevykh putei v geneze kamnei pochek. *Diss. Moscow*, 2013, 120 p. (In Russian).
52. Eisner BH, Deshmukh SM, Lange D. Struvite Stones: Urinary Stones: Medical and Surgical Management. 2014;48-56. DOI: 10.1002/9781118405390.ch5
53. Marien T, Miller NL. Treatment of the Infected Stone. *Urol Clin North Am*. 2015;42(4):459-472. DOI:10.1016/j.ucl.2015.05.009
54. Zampini A, Nguyen AH, Rose E, Monga M, Miller AW. Defining Dysbiosis in Patients with Urolithiasis. *Sci Rep*. 2019;9(1):5425. DOI: 10.1038/s41598-019-41977-6
55. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, Gould C, Maragakis LL, Meddings J, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35 Suppl 2:S32-47.
56. Holá V, Ruzicka F, Horka M. Microbial diversity in biofilm infections of the urinary tract with the use of sonication techniques. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010;59(3):525-8. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00703.x
57. Lisovskaya SA, Khabipova NN, Valeeva LR, Sharipova MR, Khaldeeva EV, Khazeeva KK. Evaluation of microorganism species found in medical practice and forming biofilms on medical catheters. *Journal MedAI*. 2018;2(22):12-15. (In Russian).
58. Storchak AV, Grishchenko OV. Problematic issues of restoration of vaginal biocenosis. *Okhrana materinstva i detstva*. 2017;2(30):67-75. (In Russian).
59. Costerton JW. *The microbiology of the healthy human body: The Biofilm Primer.*, Springer. New York. 2007;108-127.
60. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, Morton AN, Rudland E, Garland SM. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis*. 2006;194(6):828-836. DOI: 10.1086/506621
61. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dörffel Y, Scholze J, Lochs H, Verstraelen H. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(1):97.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.06.039
62. Gusak YuK, Rischuk SV, Tarasov VN, Gusak VN. Infectious diseases of the vagina. Searching for an optimal solution in their therapy, protection or attack? *Journal of New Medical Technologies*. 2019;13(4):22-40. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16485 (In Russian).
63. Tenke P, Köves B, Nagy K, Hultgren SJ, Mendling W, Wullt B, et al. Update on biofilm infections in the urinary tract. *World J Urol*. 2012;30(1):51-7. DOI: 10.1007/s00345-011-0689-9
64. Mulcahy JJ, Köhler TS, Wen L, Wilson SK. Penile implant infection prevention part II: device coatings have changed the game. *Int J Impot Res*. 2020. DOI:10.1038/s41443-020-0338-1
65. Silverstein AD, Henry GD, Evans B, Pasmore M, Simmons CJ, Donatucci CF. Biofilm formation on clinically noninfected penile prostheses. *J Urol*. 2006;176(3):1008-11. DOI: 10.1016/j.juro.2006.04.034
66. Kavoussi NL, Siegel JA, Viers BR, Pagliara TJ, Hofer MD, Cordon BH, et al. Preoperative Urine Culture Results Correlate Poorly With Bacteriology of Urologic Prosthetic Device Infections. *J Sex Med*. 2017;14(1):163-168. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.10.017
67. Brede CM, Shoskes DA. The etiology and management of acute prostatitis. *Nat Rev Urol*. 2011;8(4):207-12. DOI:10.1038/nrur.2011.22

68. Millán-Rodríguez F, Palou J, Bujons-Tur A, Musquera-Felip M, Sevilla-Cecilia C, Serrallach-Orejas M, et al. Acute bacterial prostatitis: two different sub-categories according to a previous manipulation of the lower urinary tract. *World J Urol.* 2006;24(1):45-50. DOI: 10.1007/s00345-005-0040-4
69. Kas'yanova IA, Kvashnina DV, Kovalishena OV, Sutyryna OM. Otsenka zabolevaemosti kateter-assotsirovannyimi infektsiyami mochevyvodyashchikh putei u patsientov urologicheskogo otdeleniya mnogoprofil'nogo statsionara. *Molodoi uchenyi.* 2018;27:49-54. (In Russian).
70. Tambyah PA, Halvorson KT, Maki DG. A prospective study of pathogenesis of catheter-associated urinary tract infections. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(2):131-6. DOI: 10.4065/74.2.131
71. Ong CL, Ulett GC, Mabbett AN, Beatson SA, Webb RI, Monaghan W, et al. Identification of type 3 fimbriae in uropathogenic *Escherichia coli* reveals a role in biofilm formation. *J Bacteriol.* 2008;190(3):1054-63. DOI: 10.1128/JB.01523-07
72. Azevedo AS, Almeida C, Melo LF, Azevedo NF. Impact of polymicrobial biofilms in catheter-associated urinary tract infections. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43(4):423-439. DOI: 10.1080/1040841X.2016.1240656
73. Sobel JD. Bacterial vaginosis. *Annu Rev Med.* 2000;51:349-56. DOI: 10.1146/annurev.med.51.1.349
74. Samaranyake YH, Bandara HM, Cheung BP, Yau JY, Yeung SK, Samaranyake LP. Enteric Gram-negative bacilli suppress *Candida* biofilms on Foley urinary catheters. *APMIS.* 2014;122(1):47-58. DOI: 10.1111/apm.12098
75. Giliyeva AG, Shagimardanova EI, Shigapova LH, Pudova DS, Sharipova MR, Mardanov AM. Draft genome sequence and analysis of *Klebsiella oxytoca* strain NK-1 isolated from ureteral stent. *Data Brief.* 2019;24:103853. DOI: 10.1016/j.dib.2019.103853
76. Romanova YuM, Tolordava ER, Alexeeva NV, Stepanova TV, Levina GA, Barkhatova OI, et al. Microbial communities on kidney stones. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2015;30(2):78-84.
77. Jaeger CD, Rule AD, Mehta RA, Vaughan LE, Vrtiska TJ, Holmes DR 3rd, et al. Endoscopic and Pathologic Characterization of Papillary Architecture in Struvite Stone Formers. *Urology.* 2016;90:39-44. DOI: 10.1016/j.urology.2015.12.037
78. Etcheverry-Giadrosich B, Torremadé-Barreda J, Pujol-Galarza L, Vigués-Julà F. Bacterial colonization of penile prosthesis after its withdrawal due to mechanical failure. *Actas Urol Esp.* 2017;41(10):652-655. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.acuro.2017.06.002
79. Mulcahy JJ, Köhler TS, Wen L, Wilson SK. Penile implant infection prevention part II: device coatings have changed the game. *Int J Impot Res.* 2020 Aug 7. DOI: 10.1038/s41443-020-0338-1
80. Mishyna M, Marchenko I, Malanchuk S, Makieieva N, Mozgova Y. Ability to form biofilms by pyelonephritis causative agents in children. *Georgian Med News.* 2019;(294):132-136.
81. Cattrall JWS, Asín-Prieto E, Freeman J, Trocóniz IF, Kirby A. A pharmacokinetic-pharmacodynamic assessment of oral antibiotics for pyelonephritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(12):2311-2321. DOI: 10.1007/s10096-019-03679-9
82. Colgan R, Williams M, Johnson JR. Diagnosis and treatment of acute pyelonephritis in women. *Am Fam Physician.* 2011;84(5):519-26.
83. Hofer MD, Gonzalez CM. Current Concepts in Infections Associated with Penile Prostheses and Artificial Sphincters. *Urol Clin North Am.* 2015;42(4):485-92. DOI: 10.1016/j.ucl.2015.05.008
84. Ziegelmann MJ, Linder BJ, Avant RA, Elliott DS. Bacterial Cultures at the Time of Artificial Urinary Sphincter Revision Surgery in Clinically Uninfected Devices: A Contemporary Series. *J Urol.* 2019;201(6):1152-1157. DOI: 10.1097/JU.000000000000102
85. Kuznetsova MV, Gizatullina YuS, Demakov VA. Uropathogenic *Escherichia coli* strains: biological properties and colonization activity. *Perm Federal Research Centre Journal.* 2019;1:14-22. DOI: 10.7242/2658-705X/2019.1.1
86. Lavery G, Gorman SP, Gilmore BF. Biofilms and Implant-Associated Infections, in: Barnes L, Cooper IR (eds.), *Biomaterials and Medical Device – Associated Infections*, Woodhead Publishing, Oxford. 2015;19-45.
87. Vladkova TG, Staneva AD, Gospodinova DN. Surface engineered biomaterials and ureteral stents inhibiting biofilm formation and encrustation. *Surface and Coatings Technology.* 2020;404. DOI: 10.1016/j.surfcoat.2020.126424
88. Chang CT, Chen YT, Hsieh YK, Girsang SP, Wang RS, Chang YC, et al. Dual-functional antibiofilm polymer composite for biodegradable medical devices. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021;123:111985. DOI: 10.1016/j.msec.2021.111985
89. Thomas R, Brooks T. Common oligosaccharide moieties inhibit the adherence of typical and atypical respiratory pathogens. *J Med Microbiol.* 2004; 53(Pt 9):833-840. DOI: 10.1099/jmm.0.45643-0
90. Pigrau C, Escolà-Vergé L. Recurrent urinary tract infections: from pathogenesis to prevention. *Med Clin (Barc).* 2020;155(4):171-177. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.04.026
91. Almant M, Moreau V, Kovensky J, Bouckaert J, Gouin SG. Clustering of *Escherichia coli* type-1 fimbrial adhesins by using multimeric heptyl α -D-mannoside probes with a carbohydrate core. *Chemistry.* 2011;17(36):10029-38. DOI: 10.1002/chem.201100515
92. Kharseeva GG, Mironov AYu, Alieva AA. Suppression of bacterial adhesion: modern approaches, problems and prospects. *Biology Bulletin Reviews.* 2019;139(5):506-515. DOI: 10.1134/S0042132419050065
93. Chen CL, Dudek A, Liang YH, Janapatla RP, Lee HY, Hsu L, Kuo HY, Chiu CH. d-mannose-sensitive pilus of *Acinetobacter baumannii* is linked to biofilm formation and adherence onto respiratory tract epithelial cells. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;S1684-1182(21):00021-9. DOI: 10.1016/j.jmii.2021.01.008
94. Kolodkin-Gal I, Romero D, Cao S, Clardy J, Kolter R, Losick R. D-amino acids trigger biofilm disassembly. *Science.* 2010;328(5978):627-629. DOI: 10.1126/science.1188628
95. Goh SN, Fernandez A, Ang SZ, Lau WY, Lin Ng D, Seong Guan Cheah E. Effects of Different Amino Acids on Biofilm Growth, Swimming Motility and Twitching Motility in *Escherichia Coli* BL21. *Journal of Biology and Life Science.* 2013;4(2):103-115.
96. Petrukhina MI, Yushchenko GV, Politova NG. Epidemiological value of bacterial slimes. *Journal MediaI.* 2015;3(17):9-17. (In Russian).
97. Abaturov AE. Polysaccharide-degrading enzymes as agents dispersing bacterial biofilms. *Child's Health.* 2020;15(4):271-278. DOI: 10.22141/2224-0551.15.4.2020.20847 (In Russian).
98. Romanova YuM, Tutelyan AV, Sinitsyn AP, Pisarev VM, Alekseeva NV, Filipova NI, et al. Enzymes from carbohydrase group destroy biofilm matrix of gram-positive and gram-negative bacteria. *Medical Alphabet.* 2019;4(34):40-45. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-4-34(409)-40-45
99. Kaplan JB. Biofilm dispersal: mechanisms, clinical implications, and potential therapeutic uses. *J Dent Res.* 2010;89(3):205-18. DOI: 10.1177/0022034509359403
100. Kuz'menko AV, Kuz'menko VV, Gyaurgiev TA. Systemic enzyme therapy for treatment of women with chronic recurrent bacterial cystitis. *Urologia.* 2020;2:35-40. DOI: 10.18565/urology.2020.2.35-40 (In Russian).
101. Maslennikova IL, Nekrasova IV, Orlova EG, Gorbunova OL, Shirshv SV. *In vitro* interaction of hormone-conditioned neutrophils with commensal and uropathogenic *Escherichia coli* biofilms. *Infektsiya i immunitet (Russian Journal of Infection and Immunity).* 2020;10(1):64-72. DOI: 10.15789/2220-7619-IVI-1146 (In Russian).
102. Miller-Ensminger T, Garretto A, Brenner J, Thomas-White K, Zambom A, Wolfe AJ, Putonti C. Bacteriophages of the Urinary Microbiome. *J Bacteriol.* 2018;200(7):e00738-17. DOI: 10.1128/JB.00738-17
103. Carson L, Gorman SP, Gilmore BF. The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli*.

- FEMS Immunol Med Microbiol. 2010;59(3):447-55. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00696.x
104. Sybesma W, Zbinden R, Chanishvili N, Kutateladze M, Chkhotua A, Ujmajuridze A, et al. Bacteriophages as Potential Treatment for Urinary Tract Infections. *Front Microbiol.* 2016;7:465. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00465
105. Valério N, Oliveira C, Jesus V, Branco T, Pereira C, Moreirinha C, Almeida A. Effects of single and combined use of bacteriophages and antibiotics to inactivate *Escherichia coli*. *Virus Res.* 2017;240:8-17. DOI: 10.1016/j.virusres.2017.07.015
106. Polygach OA, Dabizheva AN, Vooshilova NN. 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: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-20-25 (In Russian).
107. Guiton PS, Hung CS, Kline KA, Roth R, Kau AL, Hayes E, et al. Contribution of autolysin and Sortase a during *Enterococcus faecalis* DNA-dependent biofilm development. *Infect Immun.* 2009;77(9):3626-38. DOI:10.1128/IAI.00219-09
108. Nazarov PA. Alternatives to antibiotics: phage lytic enzymes and phage therapy. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2018;1:5-15. DOI: 10.24075/vrgmu.2018.002 (In Russian).
109. Snopkova K, Dufkova K, Klimesova P, Vanerkova M, Ruzicka F, Hola V. Prevalence of bacteriocins and their co-association with virulence factors within *Pseudomonas aeruginosa* catheter isolates. *Int J Med Microbiol.* 2020;310(8):151454. DOI: 10.1016/j.ijmm.2020.151454
110. Elbargisy RM. Optimization of nutritional and environmental conditions for pyocyanin production by urine isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28(1):993-1000. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.11.031
111. Roy SM, Riley MA. Evaluation of the potential of colicins to prevent extraluminal contamination of urinary catheters by *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(5):619-625. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.07.004
112. Soto SM, Smithson A, Horcajada JP, Martinez JA, Mensa JP, Vila J. Implication of biofilm formation in the persistence of urinary tract infection caused by uropathogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(10):1034-6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01543.x
113. Carmen JC, Roeder BL, Nelson JL, Ogilvie RL, Robison RA, Schaalje GB, Pitt WG. Treatment of biofilm infections on implants with low-frequency ultrasound and antibiotics. *Am J Infect Control.* 2005;33(2):78-82. DOI: 10.1016/j.ajic.2004.08.002
114. Pokas OV. The studying of the effect of the drugs with nanoparticles upon the capacity to form biofilms by strains *P. aeruginosa*. *Profilactic medicine.* 2012;1(17):37-42. (In Ukrainian).
115. Armijo LM, Wawrzyniec SJ, Kopciuch M, Brandt YI, Rivera AC, Withers NJ, et al. Antibacterial activity of iron oxide, iron nitride, and tobramycin conjugated nanoparticles against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *J Nanobiotechnology.* 2020;18(1):35. DOI:10.1186/s12951-020-0588-6
116. Lungu M, Gavrilu S, Enescu E, Ion I, Brătulescu A, Mihăescu G, Măruțescu L, Carmen M. Silver-titanium dioxide nanocomposites as effective antimicrobial and antibiofilm agents. *J Nanopart Res.* 2014;16(1):2203-2218. DOI: 10.1007/s11051-013-2203-3
117. Siddique MH, Aslam B, Imran M, Ashraf A, Nadeem H, Hayat S, et al. Effect of Silver Nanoparticles on Biofilm Formation and EPS Production of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6398165. DOI: 10.1155/2020/6398165
118. Radsig MA. Vzaimodeistvie kletok bakterii s soedineniyami serebra i zolota: vliyaniye na rost, obrazovaniye bioplenok, mekhanizmy deistviya, biogenez nanochastits. Diss. Moscow, 2013. (In Russian).
119. Kabanova AA, Pokhoden'ko-Chudakova IO, Plotnikov FV. Cposoby vozdeistviya na mikrobnyye bioplenki. *Covremennoye sostoyaniye voprosa. Bulletin of problems biology and medicine.* 2015;4(2):20-24. (In Ukrainian).
120. Kim EM, Jeong HJ. Liposomes: Biomedical Applications. *Chonnam Med J.* 2021; 57(1):27-35. DOI: 10.4068/cmj.2021.57.1.27
121. Rukavina Z, Vanić Ž. Current Trends in Development of Liposomes for Targeting Bacterial Biofilms. *Pharmaceutics.* 2016;8(2):18. DOI: 10.3390/pharmaceutics8020018
122. Tamilvanan S, Venkateshan N, Ludwig A. The potential of lipid- and polymer-based drug delivery carriers for eradicating biofilm consortia on device-related nosocomial infections. *J Control Release.* 2008;128(1):2-22. DOI: 10.1016/j.jconrel.2008.01.006
123. Lau WK, Dharmasena D, Horsley H, Jafari NV, Malone-Lee J, Stride E, et al. Novel antibiotic-loaded particles conferring eradication of deep tissue bacterial reservoirs for the treatment of chronic urinary tract infection. *J Control Release.* 2020;328:490-502. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.08.048
124. Zakharaeva IN, Osmanov IM, Klimov LYa, Kasyanova AN, Kuryaninova VA, Lupan IN. The role of antimicrobial peptides in defending the urinary tract against infections. *Medical Council (Meditsinskiy sovet).* 2019;2:143-150. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-143-150 (In Russian).
125. Plakunov VK, Zhurina MV, Gannesen AV, Mart'yanov SV, Nikolaev YuA. Antibiofilm agents: terminological ambiguity and strategy for search. *Microbiology (Mikrobiologiya).* 2019;88(6):747-750. (In Russian).

Информация об авторах:

Ермоленко Зинаида Михайловна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии и биотехнологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора
 Адрес: 142279, Московская обл., г.о. Серпухов, р.п. Оболенск, Территория «Квартал А», 24 ФБУН ГНЦ ПМБ
 Телефон: (4967) 36-0079
 E-mail: z.yermolenko@inbox.ru

Слукин Павел Владимирович, научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора
 Адрес: 142279, Московская обл., г.о. Серпухов, р.п. Оболенск, Территория «Квартал А», 24 ФБУН ГНЦ ПМБ
 Телефон: (4967) 36-0079
 E-mail: xopgi@yandex.ru

Information about co-authors:

Zinaida M. Ermolenko, PhD (Biological Sciences), Researcher of Laboratory of Antimicrobials, Department of Molecular Microbiology, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Rosпотребнадзор
 Address: SRCAMB 24 "Quarter A" Territory, 142279, Obolensk, City District Serpukhov, Moscow Region, Russian Federation
 Phone: (4967) 36-0079
 E-mail: z.yermolenko@inbox.ru

Pavel V. Slukin, Researcher of Laboratory of Antimicrobials, Department of Molecular Microbiology, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Rosпотребнадзор
 Address: SRCAMB 24 "Quarter A" Territory, 142279, Obolensk, City District Serpukhov, Moscow Region, Russian Federation
 Phone: (4967) 36-0079
 E-mail: xopgi@yandex.ru