

# Влияние микробных ассоциаций на вирулентность ESKAPE-патогенов

Н.И.Игнатова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Патогены группы ESKAPE являются возбудителями многочисленных нозологий и одной из причин смерти от антибиотикорезистентных микроорганизмов. Наиболее тяжелое клиническое течение инфекций отмечается, когда возбудители находятся в ассоциациях и в организме присутствует сразу несколько патогенов. Микробные ассоциации могут основываться как на антагонизме, так и на синергизме, что, в свою очередь, может усиливать вирулентность участников тандема. Данный обзор посвящен изучению спектра популярных ассоциантов для ESKAPE-патогенов и их влиянию на вирулентность возбудителей внутри ассоциации.

**Ключевые слова:** ESKAPE, микробные ассоциации, вирулентность, биопленка, антагонизм, синергизм

**Для цитирования:** Игнатова Н.И. Влияние микробных ассоциаций на вирулентность ESKAPE-патогенов. Бактериология. 2025; 10(4): 145–151. DOI: 10.20953/2500-1027-2025-4-145-151

## Effect of microbial associations on the ESKAPE bacteria virulence

N.I.Ignatova

Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation

The pathogens of the ESKAPE group are the causative agents of numerous nosologies and one of the causes of death from antibiotic-resistant microorganisms. The most severe clinical course of infections is noted when the pathogens are in associations and several pathogens are present at once. Microbial associations can be based on both antagonism and synergism of pathogens, which, in turn, can enhance the virulence of tandem participants. This review is devoted to the study of the spectrum of popular associates for ESKAPE pathogens and their effect on the virulence of pathogens within the association.

**Key words:** ESKAPE, microbial associations, virulence, biofilm, antagonism, synergism

**For citation:** Ignatova N.I. Effect of microbial associations on the ESKAPE bacteria virulence. Bacteriology. 2025; 10(4): 145–151. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2025-4-145-151

Согласно исследованиям распространенности и этиологии внутрибольничных инфекций, в России основными возбудителями являются патогены группы ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp. Всемирная организация здравоохранения включила эти микроорганизмы в список приоритетных для разработки новых антибиотиков и альтернативных методов лечения [1]. ESKAPE-патогены отличаются высокой резистентностью к антибиотикам [2] и широко распространены как среди внутрибольничных инфекций, так и в природных резервуарах (поверхностные и сточные воды, продукты питания, почва) [3, 4]. Несмотря на то, что моноинфекции встречаются чаще, присутствие в организме нескольких патогенов

отяжеляет течение заболеваний [5]. В полимикробных сообществах взаимодействие может быть как антагонистическим, так и синергическим. Например, межмикробные взаимодействия могут способствовать лучшей адаптации ассоциантов в очаге воспаления, а также усилению их вирулентности [6, 7]. Микробы-ассоцианты могут активировать токсинообразование или синтез факторов патогенности, способствовать повышению лекарственной устойчивости [8, 9].

### *Enterococcus faecalis/faecium*

Бактерии *E. faecalis/faecium* чаще всего характеризуются высокой антибиотикорезистентностью [10], относятся к возбудителям катетер-ассоциированных внутрибольничных инфекций, инфекций мочевыводящих путей, хирургических ран и

#### Для корреспонденции:

Игнатова Надежда Ивановна, кандидат биологических наук, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Статья поступила 28.05.2025, принята к печати 25.12.2025

#### For correspondence:

Nadezhda I. Ignatova, PhD in Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-based Medicine Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 10/1 Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

The article was received 28.05.2025, accepted for publication 25.12.2025

кровотока [11]. Ряд авторов отмечают, что *E. faecalis* по частоте встречаемости входит в число лидеров, обнаруживаемых в структуре микробиоты раневого отделяемого, причем в случаях сильного воспаления инфицированных ран *E. faecalis* всегда выделялся в составе ассоциаций. Монокультуры *E. faecalis*, выделенные из отделяемого раны, характеризовались низкой биопленочной и ферментативной активностью [12].

В составе ассоциаций с *S. aureus* или коагулазоотрицательными стафилококками *E. faecalis* чаще проявляли признаки биопленкообразования и продукции протеаз. Есть предположение, что в составе смешанных культур *E. faecalis* участвует в поддержании воспаления и персистенции таких бактерий как *S. aureus*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*. Синергизм наблюдается в ассоциациях *E. faecalis* со *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* [13]. Эти бактерии могут усиливать друг друга за счет адгезивных свойств, устойчивости к антибиотикам и общих биопленочных структур. Это повышает устойчивость инфекции к лечению и делает такие сочетания особенно опасными для хронических ран.

Известно, что *E. faecalis* способен снижать pH окружающей среды, создавая неблагоприятные условия для *P. aeruginosa* [14]. С другой стороны, это повышает выживаемость золотистого стафилококка за счет метаболической синергии, что наблюдается при рецидивирующих инфекциях. У пациентов с синдромом диабетической язвенной стопы полимикробные сообщества обладают более высокой способностью к образованию биопленок. По данным Mottola et al., ассоциации, образованные *E. faecalis* в сочетании с *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., обладают более высокой биопленочной активностью, чем *E. faecalis* + *Staphylococcus* spp. и *E. faecalis* + *Corynebacterium* spp. Авторы продемонстрировали синергизм данных полимикробных ассоциаций, проявляющийся в активной продукции факторов вирулентности и более выраженном биопленкообразовании, чем у отдельных видов [15].

*E. faecalis* имеет синтропию с *S. aureus*, которую также называют heme cross-feeding. Совместный рост может увеличивать биомассу биопленок *S. aureus* и *E. faecalis* [16]. *S. aureus* обеспечивает *E. faecalis* гемом для активации дыхания в биопленках. Гем, вырабатываемый *S. aureus*, способствует образованию биопленки *E. faecalis*, а активность желатиназы *E. faecalis* облегчает извлечение гема из гемопротеинов [16]. Кроме того, полисахариды биопленки *E. faecalis* могут иммобилизовать железо, обеспечивая доступ к этому стимулирующему рост ресурсу, который в противном случае недоступен для бактерий, находящихся в планктонном состоянии [17]. Такое межвидовое взаимодействие и метаболическое перекрестное питание объясняют частое совместное присутствие этих микроорганизмов при инфекциях, связанных с биопленками.

При инфекциях мочевыводящих путей *E. faecalis* взаимодействует с *Escherichia coli*. *E. faecalis* обладает способностью увеличивать биопленку *E. coli* в условиях дефицита железа и индуцировать экспрессию генов энтеробактина с помощью L-орнитина. *E. faecalis* экспортирует L-орнитин, который облегчает биосинтез сидерофора энтеробактина *E. coli* [18].

В ходе исследований было установлено, что *E. faecalis* часто сосуществует с *P. aeruginosa* в составе смешанных био-

пленок. Примечательно, что *E. faecalis* способствует усилению синтеза полисахаридов внеклеточного матрикса у *P. aeruginosa*, что приводит к формированию более устойчивой и плотной биопленки [19]. Этот аспект имеет важное значение для разработки эффективных антибиопленочных препаратов, направленных на борьбу с инфекциями, вызванными как синегнойной палочкой, так и фекальными энтерококками [20].

Ярец с соавт. выявили синергетическую взаимосвязь между определенными таксонами. В частности, сочетание *P. aeruginosa* или *A. baumannii* с *E. faecalis* демонстрировало высокий коэффициент Жаккара, свидетельствующий о синергизме. Это означает, что указанные микроорганизмы не просто сосуществуют, но и усиливают вирулентные свойства друг друга. Такой эффект особенно заметен в условиях тяжелого состояния пациентов с нарушенными барьерными функциями кожи и слизистых [21].

Известно, что некоторые белки *E. faecalis* обладают противогрибковой активностью в отношении микромицетов *Candida*. Показано, что *E. faecalis* выделяет белок EntV, который обладает способностью снижать вирулентность и морфогенез гиф у *Candida albicans* [22]. Комбинированная инфекция, вызванная энтерококком и *C. albicans*, приводит к более обширным поражениям и повышенной инвазивности в слизи-стые, чем при заражении только одним из этих микроорганизмов. Было показано, что некоторые гены *C. albicans*, участвующие в адгезии к тканям, образовании гиф, инвазии грибов и формировании биопленки, значительно активировались в присутствии *E. faecalis* [23]. Таким образом, энтерококк моделирует окружающую среду, способствуя развитию полимикробных инфекций.

### ***Staphylococcus aureus***

*S. aureus* относится к условно-патогенным комменсалам кожи, способным вызывать как локальные, так и генерализованные воспалительные процессы [24]. Оценка биологических свойств изолятов *S. aureus*, выделенных из клинического материала пациентов, показала, что вирулентность стафилококков определяется образованием биопленок, которые специфически взаимодействуют с субстратами. Было показано, что сериновая протеаза Esp *Staphylococcus epidermidis* способна разрушать биопленки *S. aureus*, обеспечивая конкурентное преимущество в колонизации кожных покровов [25].

Стафилококк вступает в антагонистические взаимоотношения с синегнойной палочкой. Например, стафилолизин (LasA) вызывает лизис бактериальных клеток, а длинноцепочечные N-ацилгомосериновые лактоны подавляют рост бактерий [26]. Респираторные токсины *P. aeruginosa* (пиоционин, цианистый водород, N-оксиды хинолина) подавляют работу дыхательной цепи у *S. aureus* [27]. Для выживания стафилококк формирует L-образные колонии с дефицитом клеточной стенки, которые позволяют ускользнуть от опосредованного LasA лизиса, и мелкие колонии с нарушением дыхательной функции, что спасает их от блокировки дыхательной цепи.

Внеклеточные продукты *S. aureus* активируют механизмы подвижности и роения у *P. aeruginosa*. Секретируемый *S. aureus* белок А защищает *S. aureus* и *P. aeruginosa* от фагоцитоза нейтрофилами [28], возможно, поэтому данная ассоциация достаточно часто встречается в раневом отделяемом (табл. 1).

Таблица 1. Распространенность ассоциаций ESKAPE-патогенов в России (2015–2023 гг.)  
 Table 1. Prevalence of ESKAPE pathogen associations in the Russian Federation (2015–2023)

Ассоциация / Association	Частота выявления / Frequency of detection	Основные источники / Main sources
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	18–22%	Ожоговые центры, хронические раны / Burn centers, chronic wounds
<i>K. pneumoniae</i> + <i>A. baumannii</i>	12–15%	Отделение реанимации и интенсивной терапии, вентилятор-ассоциированные пневмонии / Intensive care unit, ventilator-associated pneumonia
<i>Enterococcus</i> spp. + <i>Candida</i>	8–10%	Урологические инфекции, катетер-ассоциированные инфекции / Urological infections, catheter-associated infections
<i>P. aeruginosa</i> + <i>C. albicans</i>	5–7%	Муковисцидоз, диабетические язвы / Cystic fibrosis, diabetic ulcers

Price et al. показали, что мукоидные штаммы *P. aeruginosa* могут сосуществовать с *S. aureus in vitro* благодаря снижению транскрипции нескольких токсичных экзопродуктов, обычно вырабатываемых *P. aeruginosa*, включая сидерофоры и рамнолипиды. Показано, что экзогенный альгинат защищает *S. aureus* от *P. aeruginosa* как в планктонных, так и в биопленочных моделях совместного культивирования. *S. aureus* защищается в присутствии экзогенного альгината за счет снижения транскрипции *pvdA*, гена, необходимого для выработки поглощающего железо сидерофора пиовердина, а также за счет снижения транскрипции системы кворум-сенсинга [29].

*S. aureus* может влиять на метаболизм *P. aeruginosa*. *S. aureus* выделяет ацетоин, который, как показано, активирует гены асо (ацетоин-катаболический путь) у *P. aeruginosa* [30]. Samus et al. предполагают, что накопление ацетоина приводит к снижению метаболизма ацетоина, что в дальнейшем приводит к гибели *S. aureus*. *P. aeruginosa* и *S. aureus* в хронических ранах могут сохраняться при совместном разделении труда, используя регулируемую систему, ответственную за определение приоритетности субстратов, которая известна как подавление катаболизма углерода [31]. Park et al. показали, что *P. aeruginosa* катаболизирует ацетат, токсичный побочный продукт *S. aureus*, выделяющийся в результате метаболизма глюкозы.

Показано, что в ранах часто формируются устойчивые сообщества бактерий *S. aureus* + *P. aeruginosa*, которые встречались вместе в 56,1% случаев полимикробных заражений, *S. aureus* + *A. baumannii* обнаруживались в 47,4% случаев [32]. Такие сочетания опасны, потому что бактерии, находясь в одной биопленке, усиливают устойчивость друг друга к антибиотикам и антисептикам [33].

Аналогичная динамика может наблюдаться при взаимодействии *C. albicans* и золотистого стафилококка с синегнойной палочкой. Хотя и *C. albicans*, и *S. aureus* по отдельности помогают друг другу, они объединяются против общей угрозы, которую представляет собой *P. aeruginosa* [7]. Примечательно, что и *C. albicans*, и *S. aureus* являются представителями нормальной микробиоты кожи. Крайне важно осознавать сложные взаимодействия между этими микроорганизмами и их последствия. Например, *S. aureus* повышает толе-

рантность *C. albicans* к ванкомицину [34]. Сочетание *P. aeruginosa* и *S. aureus* также может приводить к взаимному усилению резистентности к антибиотикам [35]. Недавнее исследование показало, что к *Staphylococcus* spp. были перенесены различные гены, связанные с вирулентностью, что повысило их патогенность [36].

### *Klebsiella pneumoniae*

Клебсиеллы – распространенные внутрибольничные патогены, продуценты β-лактамаз расширенного спектра действия [37]. *K. pneumoniae* может поражать различные органы, включая легкие, мочевыводящие пути, кровоток, мозг, и обладает немногочисленными, но эффективными факторами вирулентности, которые обуславливают развитие инфекционного процесса [38]. Клиническое значение имеют штаммы *K. pneumoniae*, обладающие гипермукоидным фенотипом. *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* часто формируют совместные биопленки, где активируется гиперпродукция капсульных полисахаридов. Исследователи заметили, что чистые культуры *K. pneumoniae* или *P. aeruginosa*, выращенные в лабораторных условиях, были тоньше (15 и 30 мкм соответственно), в то время как смешанная биопленка, содержащая оба вида, была толще (40 мкм). Это может быть связано с тем, что один вид повышает стабильность другого. *P. aeruginosa* быстро колонизирует поверхность, создавая базовый слой биопленки, а *K. pneumoniae* формирует поверхностные микроколонию. Такое «разделение этажей» позволяет обеим бактериям существовать стабильно: одна обеспечивает крепкую основу, другая – эффективное усвоение питательных веществ на поверхности [39]. Ко-инфекция *K. pneumoniae* + *P. aeruginosa* ассоциирована с удлинением срока искусственной вентиляции легких. Таким образом, *K. pneumoniae* способна образовывать устойчивые полимикробные сообщества с *P. aeruginosa* [40].

При совместном культивировании с *A. baumannii* рост *K. pneumoniae* усиливался, поскольку последняя эффективно утилизирует доступные углеродные субстраты. Увеличение численности *A. baumannii* возможно из-за потребления побочных продуктов метаболизма *K. pneumoniae* [41]. Кроме того, в смешанных культурах с *A. baumannii* значительно активировались гены, отвечающие за образование биопленки у *K. pneumoniae* [41]. В биопленках при катетер-ассоциированных инфекциях *K. pneumoniae* вступает в синергитические взаимоотношения с *E. coli* [42]. Данные по ассоциатам, усиливающим вирулентность *K. pneumoniae*, представлены в табл. 2.

### *Acinetobacter baumannii*

*A. baumannii* – это условно-патогенный микроорганизм, известный своей способностью выживать в сухих условиях, при нестабильных температурах и в широком диапазоне pH, что позволяет ему сохраняться в организме хозяина и в окружающей среде. *A. baumannii* обладает природной устойчивостью к антибиотикам, металлам и дезинфицирующим средствам на основе аммония [11]. Было показано, что *A. baumannii* или *P. aeruginosa* у пациентов с резистентными к карбапенемам энтеробактериями повышают уровень устойчивости к антибиотикам и смертность по сравнению с моноинфекциями [43]. При внутрибольничных инфекциях также задействовано

Таблица 2. Ассоцианты бактерий группы ESKAPE, ингибирующие рост или усиливающие вирулентность  
 Table 2. ESKAPE group bacterial associates that inhibit growth or enhance virulence

Ингибируют рост / Inhibit growth	<i>P. aeruginosa</i> [14] <i>C. albicans</i> [22]	<i>S. epidermidis</i> [25] <i>P. aeruginosa</i> [26, 27, 29]			<i>C. albicans</i> [57, 59] <i>S. aureus</i> [26, 51] <i>B. cenocepacia</i> [54, 55]	<i>S. epidermidis</i> [63] <i>S. aureus</i> [63]
	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>S. aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterobacter</i> spp.
Усиливают вирулентность / Enhance virulence	<i>S. aureus</i> [16, 17] <i>P. aeruginosa</i> [19] <i>E. coli</i> [18] <i>C. albicans</i> [23] <i>A. baumannii</i> [15, 21]	<i>P. aeruginosa</i> [28, 30, 31, 35] <i>A. baumannii</i> [32] <i>C. albicans</i> [7, 34]	<i>A. baumannii</i> [40] <i>P. aeruginosa</i> [39, 40] <i>Enterococcus</i> spp. [13] <i>E. coli</i> [42]	<i>P. aeruginosa</i> [43] <i>K. pneumoniae</i> [41]	<i>A. baumannii</i> [44] <i>C. albicans</i> [50, 51, 54, 59] <i>S. aureus</i> [50, 53] <i>Enterococcus</i> spp. [7] <i>B. cenocepacia</i> [50] <i>A. fumigatus</i> [61]	<i>K. pneumoniae</i> [2, 62]

множество бактерий, участвующих в механизмах перекрестного питания. Исследование Semenec et al. показали синергетические взаимодействия между *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, способствующие их сосуществованию в полимикробных инфекциях [41]. Например, *A. baumannii* участвует в перекрестном питании с *K. pneumoniae*, где он потребляет побочные продукты ферментации *K. pneumoniae*, образуя более прочные биопленки, чем в монокультуре. Совместное культивирование *A. baumannii* и *K. pneumoniae* также влияет на экспрессию генов. В этих условиях *A. baumannii* может отказаться от производства сидерофоров для экономии энергии, что также может быть механизмом, уменьшающим конкуренцию за железо. При этом *A. baumannii* увеличивает экспрессию генов, связанных с фенилуксусной кислотой, что может быть связано с вирулентностью, а экспрессия генов устойчивости к антибиотикам увеличивается у обоих видов [41].

ESKAPE-патогены, такие как *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, активно формируют биопленки на раневых поверхностях и медицинских устройствах (катетеры, дренажи). Эти структуры защищают бактерии от антибиотиков и иммунного ответа [2]. Грищенко с соавт. рассматривают вопрос антагонистических взаимоотношений между клиническими штаммами *P. aeruginosa* и другими грамотрицательными бактериями – *A. baumannii*, *K. pneumoniae* и *E. coli* [44].

Результаты показали, что антагонистическую активность проявляли исключительно штаммы *P. aeruginosa*, тогда как *A. baumannii*, *K. pneumoniae* и *E. coli* в отношении синегнойной палочки антагонизма не демонстрировали. При этом между штаммами *P. aeruginosa* отмечалась значительная вариабельность по степени антагонистической активности. В отношении энтеробактерий (*K. pneumoniae* и *E. coli*) антагонизм был выражен сильнее, чем по отношению к *A. baumannii* [43].

Микромицеты *C. albicans* в биопленках с *A. baumannii* и *P. aeruginosa* повышают их устойчивость к антибиотикам [44]. Авторы подчеркивают, что такие межмикробные взаимодействия играют важную роль в формировании микробных сообществ при инфекционно-воспалительных процессах.

#### ***Pseudomonas aeruginosa***

Широкая циркуляция *P. aeruginosa* как возбудителя инфекционных процессов обусловлена его выраженной экологической пластичностью и способностью противостоять защитным механизмам макроорганизма [45]. *P. aeruginosa* может поражать различные органы, включая глаза, кожу, легкие и мочевыводящие пути [46]. Ряд авторов показывают, что большинство взаимодействий между синегнойной палочкой и другими микроорганизмами носят антагонистический характер. В

основном она активно конкурирует с другими микроорганизмами за питательные вещества и пространство [5]. Однако *P. aeruginosa* может также усиливать рост партнеров, в зависимости от условий окружающей среды [47]. В биопленках *P. aeruginosa* образует микроколонии с другими микробами, такими как *S. aureus*, *C. albicans*, *E. faecalis* и *A. baumannii*, усиливая вирулентность и устойчивость к лечению [7].

*P. aeruginosa* вырабатывает сидерофоры (пиовердин и пиоцелин), которые отбирают железо у других бактерий, что особенно важно в условиях дефицита микроэлементов [48, 49].

*Burkholderia cenocepacia* повышает вирулентность и способствует усиленному образованию биопленки *P. aeruginosa*, что увеличивает устойчивость к антибиотикам, а *C. albicans* стимулирует синтез альгината у *P. aeruginosa*, делая ее биопленки плотнее [50].

Взаимодействие между частыми возбудителями раневых инфекций – *P. aeruginosa* и *S. aureus* – иногда носит кооперативный, но в основном антагонистический характер, приводящий к хроническим инфекциям, устойчивым к противомикробной терапии [51]. На ранних стадиях коинфекции *P. aeruginosa* вступает в антагонизм со *S. aureus*, когда вырабатывает токсины, такие как стафилолизин (LasA), рамнолипиды, цис-2-деценовая кислота и длинноцепочечные N-ацилгомосеринлактоны [26]. LasA воздействует на клеточную стенку *S. aureus*, вызывая лизис бактериальных клеток. Другой пример – выработка *P. aeruginosa* пиоцианина и цианистого водорода, которые разрушают мембраны конкурента [27]. В хронических ранах этот фактор вирулентности распознает фрагменты клеточной стенки, которые выбрасывает *S. aureus* [51], и способствует уничтожению этого вида бактерий, если они находятся поблизости. Пространственная организация бактерий при совместном инфицировании ран сильно отличается: *S. aureus* обычно присутствует только на расстоянии 20–30 мкм от поверхности раны, а *P. aeruginosa* – на большей глубине, примерно в 55 мкм от поверхности раны [52]. Поскольку среда в ране очень вязкая и препятствует миграции клеток, это предотвращает смешивание видов и дальнейшее уничтожение, позволяя *S. aureus* и *P. aeruginosa* совместно инфицировать раны. Между ними происходит конкуренция за железо, где *S. aureus* служит источником железа для *P. aeruginosa*, что улучшает ее выживаемость. Взаимодействие *P. aeruginosa* с *S. aureus* может способствовать выживанию и усилению патогенности синегнойной палочки. Например, совместные биопленки обеспечивают лучшую защиту от антибиотиков: *S. aureus* производит SpA,

который помогает *P. aeruginosa* избегать фагоцитоза [50, 53]. *P. aeruginosa* способна модулировать поведение сопутствующих микроорганизмов посредством сигнальных молекул PQS (Pseudomonas quinolone signal). PQS регулирует биопленкообразование и может подавлять рост других бактерий путем ингибирования прикрепления к поверхности, что ограничивает их колонизацию [54]. Кроме того, PQS стимулирует синтез экстрацеллюлярных матричных компонентов и усиливает синергизм в смешанных биоценозах, например, с *C. albicans*, способствуя увеличению синтеза QS-молекул (quorum sensing) и факторов вирулентности.

У пациентов с муковисцидозом *P. aeruginosa* вырабатывает избыточное количество полисахарида альгиновой кислоты и препятствует росту *S. aureus* и *B. cephalotrichorum*, создавая пространственное распределение микроорганизмов [55]. Таким образом, ассоциации в биопленках могут способствовать длительному течению инфекции, особенно у пациентов с муковисцидозом или хроническими ранами [51, 54].

Взаимодействие между микроорганизмами может влиять на восприимчивость к противомикробным препаратам одного или нескольких из них, и исследования указывают на повышенную устойчивость в таких случаях. Hattab et al. представили новую точку зрения, выявив синергию между флуконазолом и бактериальным антагонизмом в контексте ко-инфекции *C. albicans* и *P. aeruginosa* [56].

В случае комбинированного инфицирования *P. aeruginosa* и *C. albicans* типичным является образование смешанных биопленок, однако научные данные о характере их взаимоотношений значительно варьируют. Было проведено несколько исследований для оценки взаимодействия *P. aeruginosa* и *C. albicans*. Антагонистическое взаимодействие *C. albicans* и *P. aeruginosa* было изучено Брандом и др., которые показали, что клетки *P. aeruginosa* убивают гифальные, но не дрожжевые клетки *C. albicans* [57]. *P. aeruginosa* использует этанол, продуцируемый *C. albicans*, для усиления вирулентности [58]. Однако есть информация, что после прикрепления *P. aeruginosa* может образовывать полимикробную биопленку, адгезируя вдоль нитей *C. albicans*, и это может способствовать получению питательных веществ из грибка в условиях дефицита и ингибировать прорастание грибов в ткани хозяина [59]. Основной механизм взаимодействия при этом связан с молекулами PQS и феназином, которые могут вызывать образование гиф *C. albicans* [34]. В исследовании Purschke et al. *C. albicans* демонстрировала более низкую метаболическую активность в смешанных биопленках с *P. aeruginosa* по сравнению с биопленками, состоящими из одного вида, так как *P. aeruginosa* ингибирует метаболические процессы *C. albicans* за счет продуцируемых феназинов [60]. Ассоциация *P. aeruginosa* + *S. aureus* + *C. albicans* снижает эффективность как антибиотиков, так и иммунного ответа [61].

Французские исследователи показали возможность стимулирования одного вида другим на расстоянии без прямого контакта: например, с помощью летучего соединения диметилсульфида *P. aeruginosa* стимулирует рост *Aspergillus fumigatus* [62].

### **Enterobacter spp.**

*Enterobacter* spp. часто вызывают бактериемию, инфекции мочевыводящих путей, инфекции в области хирургического

вмешательства и инфекции, связанные с медицинскими устройствами [11]. *Enterobacter cloacae* нередко является спутником *K. pneumoniae*, и в большинстве случаев они были выделены из мокроты. Среди них особенно опасными считаются те, которые продуцируют приобретенные металло-β-лактамазы, поскольку против них мало препаратов [63]. Кроме того, имеет место горизонтальный перенос генов устойчивости между видами. У *K. pneumoniae* и *Enterobacter* spp. были обнаружены гены *bla<sub>NDM-1</sub>* и *bla<sub>OXA-48</sub>*, что указывает на возможность обмена генетическим материалом между бактериями и усиления их выживаемости [2]. *E. cloacae* кооперирует с *K. pneumoniae*, осуществляя совместную продукцию β-лактамаз расширенного спектра [2].

Современные исследования направлены на использование антагонистических свойств бактерий. Так, супернатант культуры *Enterobacter* spp. показал двойное действие: предотвращает формирование и разрушает уже образованные биопленки *S. aureus* и *S. epidermidis* [64].

### **Заключение**

При смешанных инфекциях бактерии группы ESKAPE могут иметь синтрофические связи с другими микроорганизмами, совместно используя сидерофоры или продукты их метаболизма, повышая продукцию полисахаридного матрикса биопленок и способствуя закреплению возбудителя в организме хозяина. Антагонистическое взаимодействие также может усиливать вирулентность бактерий в составе ассоциаций, приводя к выработке защитных механизмов и усилению продукции ферментов агрессии, как в случае с синегнойной палочкой и золотистым стафилококком. Кроме этого, ассоциации способствуют обмену генетической информацией, в ходе которого происходит приобретение резистентности к антимикробным препаратам. Все это повышает вирулентность ESKAPE-патогенов и приводит к более тяжелому течению инфекций, поэтому, зная о вариантах совместного влияния, можно сделать предположения о возможных последствиях и учитывать это при разработке стратегий лечения.

### **Информация о финансировании**

Финансирование данной работы не проводилось.

### **Financial support**

No financial support has been provided for this work.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Conflict of interests**

The authors declare that there is no conflict of interest.

### **Литература / References**

1. Бесчастнов ВВ, Тулупов АА, Рябков МГ, Погодин ИЕ, Ковалишена ОВ, Широкова ИЮ, и др. Местная фаготерапия при хирургическом лечении ожоговых ран снижает риск колонизации кожи околораневой области патогенами группы ESKAPE. Журнал им. Н.В.Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2024;13(1):29-36. / Beschastnov VV, Tulupov AA, Ryabkov MG, Pogodin IE, Kovalishena OV, Shirokova IYu, et al. Local phage therapy during surgical treatment of burn wounds reduces the risk of colonization of the skin of the periwound area by pathogens of the ESKAPE group. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2024;13(1):29-36. DOI: 10.23934/2223-9022-2024-13-1-29-36 (In Russian).

2. Li Z, Xie J, Yang J, Liu S, Ding Z, Hao J, et al. Pathogenic Characteristics and Risk Factors for ESKAPE Pathogens Infection in Burn Patients. *Infect Drug Resist.* 2021 Nov 12;14:4727-4738. DOI: 10.2147/IDR.S338627
3. Denissen J, Reyneke B, Waso-Reyneke M, Havenga B, Barnard T, Khan S, et al. Prevalence of ESKAPE pathogens in the environment: Antibiotic resistance status, community-acquired infection and risk to human health. *Int J Hyg Environ Health.* 2022 Jul;244:114006. DOI: 10.1016/j.ijheh.2022.114006
4. Alope C, Achilonu I. Coping with the ESKAPE pathogens: Evolving strategies, challenges and future prospects. *Microb Pathog.* 2023 Feb;175:105963. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105963
5. Cendra MDM, Torrents E. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms and their partners in crime. *Biotechnol Adv.* 2021 Jul-Aug;49:107734. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2021.107734
6. O'Brien TJ, Welch M. Recapitulation of polymicrobial communities associated with cystic fibrosis airway infections: a perspective. *Future Microbiol.* 2019 Nov;14:1437-1450. DOI: 10.2217/fmb-2019-0200
7. Srinivasan A, Sajeevan A, Rajaramon S, David H, Solomon AP. Solving polymicrobial puzzles: evolutionary dynamics and future directions. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Dec 8;13:1295063. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1295063
8. Bényei ÉB, Nazeer RR, Askenasy I, Mancini L, Ho PM, Sivarajan GAC, et al. The past, present and future of polymicrobial infection research: Modelling, eavesdropping, terraforming and other stories. *Adv Microb Physiol.* 2024;85:259-323. DOI: 10.1016/bs.ampbs.2024.04.002
9. Srivastava D, Baksi KD, Kuntal BK, Mande SS. Corrigendum: "EviMass": A Literature Evidence-Based Miner for Human Microbial Associations. *Front Genet.* 2020 Nov 2;11:614051. DOI: 10.3389/fgene.2020.614051
10. Krawczyk B, Wityk P, Gałęcka M, Michalik M. The Many Faces of *Enterococcus* spp. – Commensal, Probiotic and Opportunistic Pathogen. *Microorganisms.* 2021 Sep 7;9(9):1900. DOI: 10.3390/microorganisms9091900
11. Venkateswaran P, Vasudevan S, David H, Shaktivel A, Shanmugam K, Neelakantan P, et al. Revisiting ESKAPE Pathogens: virulence, resistance, and combating strategies focusing on quorum sensing. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Jun 29;13:1159798. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1159798
12. Ярец ЮИ, Шевченко НИ, Еремин ВФ, Ковалев ВО. Локальный микробиологический мониторинг как основа определения этиологической значимости условных патогенов: результаты анализа данных на примере отделения ожоговой реанимации. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021;23(1):100-112. / Yarets Yul, Shevchenko NI, Eremin VF, Kovalev VO. Local microbiological monitoring as a basis for determining etiological significance of conditional pathogens: data from a burn intensive care unit. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2021;23(1):100-112. DOI: 10.36488/смаc.2021.1.100-112 (In Russian).
13. Ярец ЮИ. Патогенный потенциал бактерий группы ESKAPE, выделенных из ран: характеристика фено- и генотипических маркеров и возможность их практического применения. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022;4(20):400-413. / Yarets Yul. Pathogenic potential of ESKAPE group bacteria isolated from wounds: characterization of phenotypic and genotypic markers and possibility of their practical application. *Journal GrSMU.* 2022;20(4):400-13. DOI: 10.25298/2221-8785-2022-20-4-400-413 (In Russian).
14. Tan CAZ, Lam LN, Biukovic G, Soh EY, Toh XW, Lemos JA, et al. *Enterococcus faecalis* Antagonizes *Pseudomonas aeruginosa* Growth in Mixed-Species Interactions. *J Bacteriol.* 2022 Jul 19;204(7):e0061521. DOI: 10.1128/jb.00615-21
15. Mottola C, Mendes JJ, Cristino JM, Cavaco-Silva P, Tavares L, Oliveira M. Polymicrobial biofilms by diabetic foot clinical isolates. *Folia Microbiol (Praha).* 2016 Jan;61(1):35-43. DOI: 10.1007/s12223-015-0401-3
16. Ch'ng JH, Muthu M, Chong KKL, Wong JJ, Tan CAZ, Koh ZJS, et al. Heme cross-feeding can augment *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis* dual species biofilms. *ISME J.* 2022 Aug;16(8):2015-2026. DOI: 10.1038/s41396-022-01248-1
17. Keogh D, Lam LN, Doyle LE, Matysik A, Pavagadhi S, Umashankar S, et al. Extracellular Electron Transfer Powers *Enterococcus faecalis* Biofilm Metabolism. *mBio.* 2018 Apr 10;9(2):e00626-17. DOI: 10.1128/mBio.00626-17
18. Keogh D, Tay WH, Ho YY, Dale JL, Chen S, Umashankar S, et al. Enterococcal Metabolite Cues Facilitate Interspecies Niche Modulation and Polymicrobial Infection. *Cell Host Microbe.* 2016 Oct 12;20(4):493-503. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.004
19. Lee K, Lee KM, Kim D, Yoon SS. Molecular Determinants of the Thickened Matrix in a Dual-Species *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus faecalis* Biofilm. *Appl Environ Microbiol.* 2017 Oct 17;83(21):e01182-17. DOI: 10.1128/AEM.01182-17
20. Mechmechani S, Gharsallaoui A, Karam L, El Omari K, Fadel A, Hamze M, et al. Pepsin and Trypsin Treatment Combined with Carvacrol: An Efficient Strategy to Fight *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus faecalis* Biofilms. *Microorganisms.* 2023 Jan 6;11(1):143. DOI: 10.3390/microorganisms11010143
21. Ярец ЮИ, Шевченко НИ, Еремин ВФ. Методология микробиологического посева раневого отделяемого в рамках современных представлений о диагностике инфекционного процесса. Лабораторная служба. 2021;10(3):33-42. / Yarets Yul, Shevchenko NI, Eremin VF. Methodology of microbiological analysis of wound swabs within the framework of modern concepts of wound infection process. *Laboratory Service.* 2021;10(3):33-42. DOI: 10.17116/labs20211003133 (In Russian).
22. Graham CE, Cruz MR, Garsin DA, Lorenz MC. *Enterococcus faecalis* bacteriocin EntV inhibits hyphal morphogenesis, biofilm formation, and virulence of *Candida albicans*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Apr 25;114(17):4507-4512. DOI: 10.1073/pnas.1620432114
23. Krishnamoorthy AL, Lemus AA, Solomon AP, Valm AM, Neelakantan P. Interactions between *Candida albicans* and *Enterococcus faecalis* in an Organotypic Oral Epithelial Model. *Microorganisms.* 2020 Nov 11;8(11):1771. DOI: 10.3390/microorganisms8111771
24. Guo Y, Song G, Sun M, Wang J, Wang Y. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Mar 17;10:107. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00107
25. Sabaté Brescó M, Harris LG, Thompson K, Stanic B, Morgenstern M, O'Mahony L, et al. Pathogenic Mechanisms and Host Interactions in *Staphylococcus epidermidis* Device-Related Infection. *Front Microbiol.* 2017 Aug 2;8:1401. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01401
26. Biswas L, Götz F. Molecular Mechanisms of *Staphylococcus* and *Pseudomonas* Interactions in Cystic Fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jan 6;11:824042. DOI: 10.3389/fcimb.2021.824042
27. Noto MJ, Burns WJ, Beavers WN, Skaar EP. Mechanisms of Pyocyanin Toxicity and Genetic Determinants of Resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 2017 Aug 8;199(17):e00221-17. DOI: 10.1128/JB.00221-17
28. Armbruster CR, Wolter DJ, Mishra M, Hayden HS, Radey MC, Merrihew G, et al. *Staphylococcus aureus* Protein A Mediates Interspecies Interactions at the Cell Surface of *Pseudomonas aeruginosa*. *mBio.* 2016 May 24;7(3):e00538-16. DOI: 10.1128/mBio.00538-16
29. Price CE, Brown DG, Limoli DH, Phelan VV, O'Toole GA. Exogenous Alginate Protects *Staphylococcus aureus* from Killing by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol.* 2020 Mar 26;202(8):e00559-19. DOI: 10.1128/JB.00559-19
30. Camus L, Briaud P, Vandenesch F, Doléans-Jordheim A, Moreau K. Mixed Populations and Co-Infection: *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1386:397-424. DOI: 10.1007/978-3-031-08491-1\_15
31. Park H, McGill SL, Arnold AD, Carlson RP. Pseudomonad reverse carbon catabolite repression, interspecies metabolite exchange, and consortial division of labor. *Cell Mol Life Sci.* 2020 Feb;77(3):395-413. DOI: 10.1007/s00018-019-03377-x
32. Митряшов КВ, Шаркова ВА, Усов ВВ, Максема ИГ, Грибань ПА. Разнообразие микробных сообществ ожоговых ран. Неотложная хирургия им. И.И.Джанелидзе. 2021;1:41-45. / Mityashov KV, Sharkova VA, Usov VV,

- Maksema IG, Griban PA. Diversity of microbial communities burns wound. Emergency Surgery n.a. I.I.Dzanelidze. 2021;1:41-45. (In Russian).
33. Hu Y, Niu Y, Ye X, Zhu C, Tong T, Zhou Y, et al. *Staphylococcus aureus* Synergized with *Candida albicans* to Increase the Pathogenesis and Drug Resistance in Cutaneous Abscess and Peritonitis Murine Models. Pathogens. 2021 Aug 16;10(8):1036. DOI: 10.3390/pathogens10081036
34. Николенко МВ, Сивкова ДС, Барышникова НВ, Сорогина ЛВ. Межмикробные взаимодействия в бактериально-грибковых ассоциациях. Вестник Пермского университета. Серия: Биология. 2024;3:300-308. / Nikolenko MV, Sivkova DS, Baryshnikova NV, Sorogina LV. Intermicrobial interactions in bacterial-fungal associations. Bulletin of Perm University Scientific journal. Biology. 2024;3:300-308. DOI: 10.17072/1994-9952-2024-3-300-308 (In Russian).
35. Жилинский ЕВ, Скакун ПВ, Губичева АВ. Возбудители инфекционных осложнений у пациентов с ожоговой болезнью и их антибиотикорезистентность. Научные стремления. 2016;1:22-29. / Zhylnski YeV, Skakun PV, Gubicheva AV. Causative agents of infectious complications in patients with burn disease and their antibiotic resistance. Scientific Aspirations. 2016;1:22-29. (In Russian).
36. Smith JT, Andam CP. Extensive Horizontal Gene Transfer within and between Species of Coagulase-Negative *Staphylococcus*. Genome Biol Evol. 2021 Sep 1;13(9):evab206. DOI: 10.1093/gbe/evab206
37. Russo TA, Marr CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Clin Microbiol Rev. 2019 May 15;32(3):e00001-19. DOI: 10.1128/CMR.00001-19
38. Riwu KHP, Effendi MH, Rantam FA, Khairullah AR, Widodo A. A review: Virulence factors of *Klebsiella pneumoniae* as emerging infection on the food chain. Vet World. 2022 Sep;15(9):2172-2179. DOI: 10.14202/vetworld.2022.2172-2179
39. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. Emerg Infect Dis. 2002 Sep;8(9):881-90. DOI: 10.3201/eid0809.020063
40. Teney C, Poupelin JC, Briot T, Le Bouar M, Fevre C, Brosset S, et al. Phage Therapy in a Burn Patient Colonized with Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Responsible for Relapsing Ventilator-Associated Pneumonia and Bacteremia. Viruses. 2024 Jul 5;16(7):1080. DOI: 10.3390/v16071080
41. Semene L, Cain AK, Dawson CJ, Liu Q, Dinh H, Lott H, et al. Cross-protection and cross-feeding between *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* promotes their co-existence. Nat Commun. 2023 Feb 9;14(1):702. DOI: 10.1038/s41467-023-36252-2
42. Leão RS, Carvalho-Assef AP, Correal JC, Silva RV, Goldemberg DC, Asensi MD, et al. KPC-2 producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* co-infection in a catheter-related infection. Clin Microbiol Infect. 2011 Mar;17(3):380-2. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03268.x
43. Marchaim D, Perez F, Lee J, Bheemreddy S, Hujer AM, Rudin S, et al. "Swimming in resistance": Co-colonization with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa*. Am J Infect Control. 2012 Nov;40(9):830-5. DOI: 10.1016/j.ajic.2011.10.013
44. Грищенко ВА, Мругова ТМ, Курлаев ПП, Белозерцева ЮП, Борисов СД. Антагонистические взаимоотношения *Pseudomonas aeruginosa* с грамотрицательными бактериями. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). 2016;4:24-36. / Gritsenko VA, Mrugova TM, Kurlayev PP, Belozertseva YuP, Borisov SD. Antagonistic relationship *Pseudomonas aeruginosa* with gram-negative bacteria. Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN (elektronnyi zhurnal). 2016;4:24-36. (In Russian).
45. Verdial C, Serrano I, Tavares L, Gil S, Oliveira M. Mechanisms of Antibiotic and Biocide Resistance That Contribute to *Pseudomonas aeruginosa* Persistence in the Hospital Environment. Biomedicines. 2023 Apr 19;11(4):1221. DOI: 10.3390/biomedicines11041221
46. Malhotra S, Hayes D Jr, Wozniak DJ. Cystic Fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa*: the Host-Microbe Interface. Clin Microbiol Rev. 2019 May 29;32(3):e00138-18. DOI: 10.1128/CMR.00138-18
47. Pallett R, Leslie LJ, Lambert PA, Millic I, Devitt A, Marshall LJ. Anaerobiosis influences virulence properties of *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis isolates and the interaction with *Staphylococcus aureus*. Sci Rep. 2019 May 1;9(1):6748. DOI: 10.1038/s41598-019-42952-x
48. Tuon FF, Dantas LR, Suss PH, Tasca Ribeiro VS. Pathogenesis of the *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm: A Review. Pathogens. 2022 Feb 27;11(3):300. DOI: 10.3390/pathogens11030300
49. Pohl CH. Competition for Iron during Polymicrobial Infections May Increase Antifungal Drug Susceptibility – How Will It Impact Treatment Options? Infect Immun. 2022 Apr 21;90(4):e0005722. DOI: 10.1128/iai.00057-22
50. Ambreetha S, Singh V. Genetic and environmental determinants of surface adaptations in *Pseudomonas aeruginosa*. Microbiology (Reading). 2023 Jun;169(6):001335. DOI: 10.1099/mic.0.001335
51. Oliveira M, Cunha E, Tavares L, Serrano I. *P. aeruginosa* interactions with other microbes in biofilms during co-infection. AIMS Microbiol. 2023 Aug 10;9(4):612-646. DOI: 10.3934/microbiol.2023032
52. Fazli M, Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jørgensen B, Andersen AS, Krogfelt KA, et al. Nonrandom distribution of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in chronic wounds. J Clin Microbiol. 2009 Dec;47(12):4084-9. DOI: 10.1128/JCM.01395-09
53. Trizna EY, Yarullina MN, Baidamshina DR, Mironova AV, Akhatova FS, Rozhina EV, et al. Bidirectional alterations in antibiotics susceptibility in *Staphylococcus aureus-Pseudomonas aeruginosa* dual-species biofilm. Sci Rep. 2020 Sep 9;10(1):14849. DOI: 10.1038/s41598-020-71834-w
54. Lee K, Yoon SS. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm, a Programmed Bacterial Life for Fitness. J Microbiol Biotechnol. 2017 Jun 28;27(6):1053-1064. DOI: 10.4014/jmb.1611.11056
55. Bragonzi A, Farulla I, Paroni M, Twomey KB, Pirone L, Lorè NI, et al. Modelling co-infection of the cystic fibrosis lung by *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cenocepacia* reveals influences on biofilm formation and host response. PLoS One. 2012;7(12):e52330. DOI: 10.1371/journal.pone.0052330
56. Hattab S, Dagher AM, Wheeler RT. *Pseudomonas* Synergizes with Fluconazole against *Candida* during Treatment of Polymicrobial Infection. Infect Immun. 2022 Apr 21;90(4):e0062621. DOI: 10.1128/iai.00626-21
57. Brand A, Barnes JD, Mackenzie KS, Odds FC, Gow NA. Cell wall glycans and soluble factors determine the interactions between the hyphae of *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa*. FEMS Microbiol Lett. 2008 Oct;287(1):48-55. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2008.01301.x
58. Chen AI, Dolben EF, Okegbe C, Harty CE, Golub Y, Thao S, et al. *Candida albicans* ethanol stimulates *Pseudomonas aeruginosa* WspR-controlled biofilm formation as part of a cyclic relationship involving phenazines. PLoS Pathog. 2014 Oct 23;10(10):e1004480. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004480
59. Lindsay AK, Hogan DA. 2014. *Candida albicans*: molecular interactions with *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Fungal Biol Rev. 28:85-96. DOI: 10.1016/j.fbr.2014.10.002
60. Purschke FG, Hiller E, Trick I, Rupp S. Flexible survival strategies of *Pseudomonas aeruginosa* in biofilms result in increased fitness compared with *Candida albicans*. Mol Cell Proteomics. 2012 Dec;11(12):1652-69. DOI: 10.1074/mcp.M112.017673
61. Tshikantwa TS, Ullah MW, He F, Yang G. Current Trends and Potential Applications of Microbial Interactions for Human Welfare. Front Microbiol. 2018 Jun 1;9:1156. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01156
62. Briard B, Heddergott C, Latgé JP. Volatile Compounds Emitted by *Pseudomonas aeruginosa* Stimulate Growth of the Fungal Pathogen *Aspergillus fumigatus*. mBio. 2016 Mar 15;7(2):e00219. DOI: 10.1128/mBio.00219-16
63. Suzuki D, Sakurai A, Wakuda M, Suzuki M, Doi Y. Clinical and genomic characteristics of IMP-producing *Enterobacter cloacae* complex and *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2024 May 2;68(5):e0167223. DOI: 10.1128/aac.01672-23
64. Nunes SO, Rosa HDS, Canellas ALB, Romanos MTV, Dos Santos KRN, Muricy G, et al. High reduction of staphylococcal biofilm by aqueous extract from marine sponge-isolated *Enterobacter* sp. Res Microbiol. 2021 Jan-Feb;172(1):103787. DOI: 10.1016/j.resmic.2020.10.002