

3  
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ  
On-line версия журнала на сайте  
<http://www.elmag.uran.ru>

# БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

*Lycaena thersamon* (Esper, 1784)  
Червонец блестящий  
Шовкун Д.Ф.



2019

УЧРЕДИТЕЛЬ  
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© Н.В. Немцева, 2019

УДК: 579.262:57.017:615.281

*Н.В. Немцева*

**БИОПЛЕНКИ – ФЕНОМЕН ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ  
МИКРООРГАНИЗМОВ В РАЗЛИЧНЫХ ЭКОСИСТЕМАХ**

Оренбургский федеральный исследовательский центр УрО РАН (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН), Оренбург, Россия

Современный кризис антибиотиков по сути является эволюционной проблемой, которая определяется, прежде всего, адаптивными характеристиками самих микроорганизмов, которые сформировались в процессе их эволюции. Представлен обзор, имеющихся в научной литературе данных. Прослежено разнообразие биопленок в экологии, промышленности, биотехнологии и медицине. Обсуждены позитивные и негативные аспекты этого феномена. Рассмотрены биологические и эволюционные закономерности формирования адаптивных механизмов, лежащих в основе многоклеточного поведения микроорганизмов, облегчающих их выживание. Обсуждается проблема резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам и дезинфектантам в различных биотопах. Дальнейшее исследование многовидовых биопленок с точки зрения симбиологии и эволюционной биологии позволит выявить основные закономерности их функционирования, а также улучшить стратегии манипулирования ими.

*Ключевые слова:* биопленки, микроорганизмы, эволюция, адаптация, устойчивость, антибиотики, антимикробные вещества.

---

---

*N. V. Nemtseva*

**BIOFILMS - A PHENOMENON OF FORMATION OF MICROBIAL RESISTANCE IN  
VARIOUS ECOSYSTEMS**

Orenburg Federal Research Center, UB RAS (Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, UB RAS), Orenburg, Russia

The modern antibiotic crisis is an evolutionary problem, which is determined, first of all, by the adaptive characteristics of the microorganisms themselves, which were formed in their evolution process. A review of the data available in the scientific literature is presented. A variety of biofilms in ecology, industry, biotechnology and medicine is traced. The positive and negative aspects of this phenomenon are discussed. The biological and evolutionary patterns of the adaptive mechanisms formation which underly the multicellular behavior of microorganisms, facilitating their survival, are considered. The problem of microorganisms resistance to antibacterial drugs and disinfectants in various biotopes is discussed. Further study of multispecies biofilms from the symbiology and evolutionary biology point of view, will reveal the main patterns of their functioning, as well as improve strategies for manipulating them.

*Key words:* biofilms, microorganisms, evolution, adaptation, resistance, antibiotics, antimicrobial substances.

## Введение

В природных сообществах резистентность многих видов микроорганизмов является естественным способом их роста и выживания в биотопах. Однако распространение устойчивости микроорганизмов к антибиотикам в условиях их тотального применения ставит под угрозу не только лечение многих заболеваний, но и жизнь и здоровье пациентов. Современный кризис антибиотикотерапии по сути является эволюционной проблемой, которая определяется не только несовершенным выбором антибиотика, но и, прежде всего, адаптивными характеристиками самих микроорганизмов, которые сформировались в процессе их эволюции.

За последние несколько десятилетий с использованием 16S рРНК секвенирования выявлено значительное богатство флотипов микроорганизмов во многих местообитаниях, отличающихся экологическими характеристиками [88, 125]. Накопленные современные знания в области микробной экологии позволили приблизиться к пониманию закономерностей пространственно-временного поведения микроорганизмов в их природных популяциях и сообществах [103]. В настоящее время общепризнано, что не отдельные клетки, а, именно, биопленки, являются естественным способом существования и выживания многих видов бактерий на различных поверхностях [57, 63]. Биопленка – это упорядоченная, самоорганизующаяся и саморегулирующаяся система, заключенная во внеклеточный матрикс, образуемая микробными сообществами на границе раздела двух сред, изучение структуры которой привлекает многих исследователей [50-52, 96].

Стратегия приверженности к твердой поверхности, используемая в течение миллионов лет, позволяет микроорганизмам выживать, развиваться в сообществах, справляясь с различными абиотическими, в том числе и стрессовыми, факторами окружающей среды. Эти типы биологической организации варьируют от простых, моноспецифических, биопленок до сложных - микробных матов [35, 54].

В биопленках микроорганизмы демонстрируют социальное поведение, координируемое плотно связанной системой коммуникации, известной как Quorum sensing, замеченной впервые в исследованиях у морских микроорганизмов *Vibrio fischeri* [101]. Дальнейшее исследование координации микроорганизмов в составе биопленок привело к пониманию регуляторных механизмов сигнализации, используемых бактериями для контроля феноти-

пов на уровне населения или сообщества, а также работы генов, важных для первоначального взаимодействия с клеточной поверхностью, созревания биопленки и возврата части клеток в планктонный режим роста для колонизации новых ниш [32, 42, 64, 99, 103].

В результате накопленных за последние десятилетия данных процесс биопленкообразования воспринимается как обычное явление, происходящее как в естественных, так и в искусственных системах, а сами биопленки – не только как примитивная форма бактериальной жизни, но и как ключевой фактор выживания в различных средах [9, 99].

По мере формирования базы знаний о биопленках происходило осознание их значимости в экологии, промышленности, а также жизнедеятельности человека. Позитивные и негативные стороны процесса биопленкообразования, обсужденные в ряде работ [60, 80, 100, 115, 129], суммированы нами и представлены на рисунке 1.



Рис. 1. Значение биопленок для экологии, промышленности, народного хозяйства и медицины. Представлены позитивные (выделено черным) и негативные (выделено красным) аспекты развития биопленок.

### **Биопленки в экологии.**

В природных условиях преобладающей формой существования микробных сообществ являются мультивидовые биопленки. Для них характерен сложный состав, различающийся в зависимости от места их локализации

[132]. Поскольку формирование биопленок, в первую очередь, обеспечивает защиту сообщества от неблагоприятных условий внешней среды, их преобладание отмечено в местообитаниях с экстремальными условиями жизни – в горячих источниках, глубоководных вулканах, промышленных сооружениях, а также в клинических условиях [21, 44].

Палеонтологические исследования свидетельствуют, что биопленки появились на Земле приблизительно 3,25 миллиарда лет назад. Их деятельности отводят решающее значение в формировании и модификации атмосферы, с образованием  $O_2$ ,  $H_2$  и  $CH_4$ . Кроме того, они рассматриваются в качестве примера первичной экосистемы [10, 74, 83].

Микробные маты, как правило, представляют собой стратифицированные в вертикальном направлении самоподдерживающиеся сообщества, заключенные в полимерный органический матрикс с включениями разных неорганических веществ: силикатов и карбонатов. Как правило, их основным фотосинтезирующим компонентом являются кислородные фототрофные цианобактерии, иногда в сопровождении фототрофных эукариот (диатомей). Структура матов определяется физико-химическими градиентами, которые модулируют микробное разнообразие, физиологические активности и их динамику в целостной системе [114]. Известны три главных типа микробных фототрофных матов: в литоральных зонах, гиперсоленых экосистемах и горячих источниках [108]. Несмотря на множество исследований, посвященных структуре, составу и взаимоотношениям входящих в них микроорганизмов, необычайная стабильность этих древнейших образований во многом остается еще непознанной [21, 36].

При рассмотрении микробных матов как специфических биопленочных систем прослежены некоторые закономерности. Во-первых, в них доминируют бактерии, тогда, как и археи, и эукариоты составляют лишь небольшую часть сообщества. Во-вторых, литоральные и слабо галофильные микробные маты представляют собой сообщества с наибольшим микробным разнообразием, достижимым в условиях Земли [44, 91, 106].

Микробные биопленки, являясь основными вкладчиками в биогеохимические циклы, играют уникальную и неопределимую роль в круговороте веществ в природе, от которых зависят более крупные организмы, включая человека [11].

Неоспоримым фактом является то, что плодородие почв напрямую связано с функционированием микробных сообществ, участвующих в процессах разложения органических веществ, трансформации неорганических соединений и фиксации атмосферного азота [61, 62, 69]. Внеклеточный полимерный матрикс биопленок цианобактерий и водорослей обладает способностью значительно повышать и удерживать влагу почвами засушливых регионов, в определенной мере предотвращая их эрозию [79, 118].

Почва состоит из сотен различных органических субстратов, гетерогенно распределенных в трехмерной матрице. Утверждается, что в килограмме почвы могут присутствовать до пятидесяти тысяч различных микробных таксонов [130]. В настоящее время с использованием современных молекулярно-генетических исследований реализуется несколько международных проектов, направленных на характеристику глобального микробного сообщества Земли, в рамках одного из которых (Earth Microbiome Project – <http://www.earthmicrobiome.org/>) собрана обширная информация о таксономической структуре микробных сообществ различных экологических ниш, включая почвы различных климатических зон. Тем не менее, высказывается мнение, что даже при нынешнем состоянии наших знаний каталог микробных взаимодействий далеко не полон [86].

Хорошо известен феномен опосредованной защиты растений ризобактериями, который, благодаря регуляции иммунного ответа хозяина, играет значительную роль в адаптации и защите растений от патогенов [18, 26, 29]. В микробо-ризобиальных сообществах прослеживается, сформированная в процессе эволюции, целостность симбиоза, основанная на устойчивых регуляторных связях между микроорганизмами и растительными клетками клубенька, а также между клубеньками и надземными органами растений, в которых осуществляется фиксация  $N_2$  и  $CO_2$  [23]. Совсем недавно стало известно, что бактериальные сигналы системы quorum sensing могут восприниматься эукариотическими организмами, сосуществующими с микробными сообществами [12]. Однако проблемой, ожидающей своего решения, является то, что одни и те же механизмы лежат в основе формирования микробной ризосферы, а также используются патогенами как для сохранения во внешней среде, так и для проникновения в клетки и ткани хозяина, что приводит к снижению урожайности и потере сельскохозяйственных культур [23, 70].

В ряду негативных последствий, следует упомянуть процесс биопленкообразования в системах распределения воды для орошения, которые при огромном выборе способов полива, включают в себя источник воды и систему трубопроводов для ее распределения. Биопленки, образующиеся в системах распределения воды, рассматриваются как потенциальный источник распространения патогенов по территории орошаемых земель и на выращиваемые культурные растения, что несет потенциальную угрозу безопасности пищевых продуктов и населения [134].

### **Микробные биопленки в биотехнологии.**

Участие микробных биопленок в деструкции органического вещества, как природное явление, известно давно. Этот процесс осуществляется в ходе реализации принципа кооперативного сосуществования микроорганизмов [10], когда продукты жизнедеятельности предыдущего вида служат питательной средой для жизнедеятельности последующего. В основе подобного взаимодействия прослеживаются четко сформированные сетевые связи между микроорганизмами одного или разных видов, изменяющие в процессе своей активности химию на границе раздела «металл – жидкость» [21, 33, 109].

В соответствии со сформировавшейся «доктриной катаболической безотказности микробов» [7], их биопленки, осуществляющие процессы деструкции, широко используются в целях биоремедиации, а также для биофильтрации.

Достаточно выгодным способом очистки нефтезагрязненных территорий является применение биологических технологий, основанных на использовании активных культур углеводородокисляющих микроорганизмов [28, 68, 78]. В очистных сооружениях используются многовидовые биопленки микроорганизмов, морфология и структура которых определяется схемой очистки и ее основными параметрами [14]. Разнообразные технологические решения, реализующие метод биологической очистки как в аэробных, так и в анаэробных условиях, уже существуют в промышленном масштабе [17, 25].

Использование биопленок в биогеотехнологических методах, микробиологическая адсорбция и бактериальное выщелачивание, позволяют получать дополнительное количество цветных металлов за счет утилизации «хвостов» обогатительных фабрик, шламов и отходов металлургических производств, переработки так называемых забалансовых руд и извлечения из морской воды и стоков [32]. Бактериальное выщелачивание, называемое также



биогидрометаллургией или биоэкстрактивной металлургией, в промышленных масштабах довольно широко применяют для перевода металлов в растворимую форму. Это используется в крупномасштабных процессах извлечения различных металлов из руд или концентратов. Бактериально-химические технологии добычи меди, кобальта, никеля, золота, цинка на основе применения биопленок используются в настоящее время различными компаниями стран Северной и Южной Америк, Африки, Австралии [16, 101].

Основным требованием в биотехнологии, предъявляемым к микробным культурам, помимо их эффективного участия в производственном процессе, является обеспечение их устойчивости к конкретному фактору среды – солевому стрессу, действию антибиотиков, токсикантов и т.п. Решение подобных требований может быть реализовано путем селективного отбора специфических фенотипов у штаммов, развившихся в результате спонтанной или индуцированной мутации, либо путем искусственного внедрения в бактериальный геном генов устойчивости, либо с помощью использования мультивидовых биопленок, в состав которых включены микроорганизмы, обеспечивающие полный цикл потребления предложенного субстрата (токсиканта) [21, 53]. Данная стратегия отбора устойчивых микроорганизмов, образующих биопленку, существенно противоречит подходам, направленным на борьбу с биопленками, практикуемым в медицине, которые будут рассмотрены ниже.

Наряду с позитивными сторонами колонизации объектов окружающей среды следует отметить негативные последствия этого явления. В частности, имеются сообщения, что биопленки микроорганизмов, формирующиеся в системах хранения и распределения топлива, способствуют биоповреждению топлива и коррозии инфраструктуры из углеродистой стали, приводя к серьезным экономическим проблемам [19, 92]. Бактерии, вызывающие коррозию также были неоднократно обнаружены на нефтегазодобывающих объектах – как в транспортных, так и складских помещениях [100]. Выброс топлива из-за внутренней коррозии стальных резервуаров и трубопроводов часто приводит к серьезному ущербу окружающей среде [123].

Биопленки образуются не только в естественной среде, но и в системах водоподготовки и распределения питьевой воды, что является одной из ключевых проблем обеспечения качества питьевой воды [51]. Обработанная в процессе водоподготовки вода, подается потребителю через распределитель-



ные сети, состоящие из труб, насосов, клапанов, резервуаров для хранения, резервуаров, счетчиков, фитингов и других гидравлических приспособлений. На любом из этапов водоподготовки или транспортировки качество воды может дестабилизироваться за счет образования и отслоения биопленки [103]. Процесс биопленкообразования, значительно снижающий качество водоподготовки, лежит в основе таких негативных процессов, как биообрастание, закупорка труб и коррозия поверхности металла [64, 117]. При этом, вырабатываемый микроорганизмами внеклеточный матрикс, обеспечивает им значительные преимущества, создавая защиту от направленного действия антимикробных факторов, формируя дополнительные условия для усиления биообрастания [50, 51, 52, 87, 117]. В итоге, координация микроорганизмов в составе биопленок обеспечивает им значительные преимущества, снижая при этом качество питьевой воды.

К негативным факторам так же следует отнести способность патогенных и условно-патогенных микроорганизмов встраиваться в биопленки, что приводит к снижению санитарных показателей воды и повышению эпидемиологических рисков [30, 64].

Однако в последнее время наметилась тенденция в формировании обратной точки зрения. В рамках новой концепции, биопленкообразование в системах питьевого водоснабжения с участием аллохтонной водной микрофлоры, рассматривается, как часть естественного механизма самоочищения [99].

### **Биопленки в медицине.**

К настоящему времени произошли значительные изменения во взглядах на биопленки, однако продолжающиеся в этом направлении исследования сохраняют свою актуальность. В основном внимание исследователей сконцентрировано на негативном воздействии биопленок на здоровье человека [34, 77, 120]. Однако следует подчеркнуть и позитивное воздействие, связанное с процессом колонизации нормальной микрофлорой различных биотопов тела человека, которое осуществляется также путем образования биопленки. Нормофлору тела человека рассматривают как совокупность микробиоценозов, встречающихся в организме здорового человека. При этом биопленка защищает не только микробные клетки, но и слизистую кишечника от физико-химических воздействий [39]. Оценочная биомасса колонизирующих бактерий составляет около 1,5 кг. По мнению исследователей, метаболом кишечника превышает кодированную емкость человеческого генома

как минимум в 100 раз [41].

По мнению [6], использование современных молекулярно-генетических технологий позволило получить новые данные о видовом разнообразии микрофлоры тела человека, что послужило толчком для осознания нескольких позиций. Во-первых, микробиом человека определяется значительным количеством видов микроорганизмов, среди которых патогены занимают лишь незначительную часть. Во-вторых, нельзя говорить о тотальной вредоносности тех или иных микробов; не стерильность определяет здоровье, а разнообразие микробов. В-третьих, для взаимодействия с хозяином имеет значение не только структура сообщества, но и те физиологические и генетические связи, которые формируются между микроорганизмами, а также между ними и организмом хозяина.

Говоря о микробиоте тела человека, Ледерберг (2001) определил ее как «экологическое сообщество комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, которые разделяют пространство нашего тела» [86]. Позднее было показано, что тесный контакт бактериальных консорциумов с хозяином обеспечивается способностью биопленок стимулировать взаимодействие между всеми партнерами сообщества, включая хозяина [38]. На основании проведенных исследований установлено, что стабильность присутствия резидентных представителей микрофлоры и их состав определяет основу для формирования гомеостаза организма и его здоровья [5]. Показана роль нормофлоры в формировании и поддержании иммунитета, обеспечении колонизационной резистентности, участии в физиологическом воспалении слизистых и смене эпителия для предотвращения гематогенного распространения возбудителя. Имеются сведения, что адаптация и выживание нормофлоры обеспечивается за счет проявления антагонистических свойств против патогенов путем продукции кислот, антибиотиков, бактериоцинов, конкуренции за питательный субстрат и кислород. Представители нормальной микрофлоры препятствуют контакту адгезинов патогенных микроорганизмов с рецепторами хозяина; участвуют в обмене веществ, регуляции газового состава кишечника, продукции ряда витаминов, переваривании и детоксикации экзогенных метаболитов; рециркуляции стероидных гормонов и желчных солей; выполняют антимуtagenную функцию [8, 38, 84].

Поскольку тесный контакт бактериальных консорциумов с хозяином, связан со стимулирующей способностью биопленок в обеспечении пищева-

рения [119], обсуждается позитивная роль развивающихся на пище микробных биопленок в переработке питательных веществ в просвете желудочно-кишечного тракта [93, 122].

Исследование межмикробных взаимодействий с участием метаболитов, индуцированных симбионтной микрофлорой человека, показало, что микробные молекулы могут вызывать продукцию вторичных метаболитов, обеспечивающих межмикробные взаимодействия, а также регуляцию адаптивных реакций хозяина [13]. В то же время обмен метаболитами способен приводить к сокращению видового разнообразия микросимбионтов и упрощению структуры биоценоза, что, в свою очередь, по мнению ряда исследователей, служит причиной изменения клеточного и гуморального иммунитета хозяина [15, 31].

В качестве негативного примера рассматривается проблема, связанная с микробными биопленками в больничной среде, которая сопряжена с высокими расходами на здравоохранение, длительным пребыванием пациента в стационаре, приводя в дальнейшем к вторичным микробным инфекциям и различным осложнениям. На сегодняшний день достоверно установлена роль биопленок как минимум в 60% случаев всех хронических или рецидивирующих инфекций [63]. С ними также связана значительная доля внутрибольничных инфекций [55, 89]. Установленным фактом является то, что госпитальные штаммы отличаются повышенной вирулентностью. Кроме того, они высоко контагиозны и, что особенно важно, высоко устойчивы к действию антисептиков и антибактериальных препаратов [84, 85, 130]. Отмечается, что биоплёночные бактерии способны выживать при воздействии антибиотиков в концентрациях, значительно превосходящих те, которые могут быть достигнуты в организме человека при стандартных терапевтических дозировках [57, 69, 115, 116]. Кроме того, известен парадоксальный факт усиления роста микробных биопленок в условиях максимальных терапевтических доз антибиотика. Описана подобная ситуация, сложившаяся при действии оксациллина на биопленки, образованные коагулазоотрицательным стафилококком [107]. В качестве еще одной негативной характеристики биоплёнок следует привести их устойчивость, как правило, одновременно ко многим антибиотикам из разных групп [67, 75].

Инфекции, связанные с биопленками, формируются по двум типам: образование на поверхности имплантируемых медицинских устройств или

формирование в тканях макроорганизма [22, 73]. Имеются сведения, что около 80% всех патогенных штаммов, инфицирующих человека, связаны с медицинским оборудованием, таким как ортопедические протезы, контактные линзы, сердечно-сосудистые клапаны, мочевые катетеры, кардиостимуляторы, грудные имплантаты и др. [37]. По мнению ряда исследователей, бактерии, такие как *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и другие клинически важные микроорганизмы, процветающие на медицинских устройствах, образуют биопленки, дающие им в 1000 раз большую устойчивость к факторам окружающей среды, включая антибактериальные препараты, по сравнению с их планктонными формами [37, 55].

Описана присущая биопленкам способность модулировать pH среды, облегчающая их формирование. Например, бактерии родов *Klebsiella* и *Pseudomonas* способны повышать щелочность мочи, что приводит к формированию биопленки на мочевых катетерах. Микроорганизмы, отсоединившись от зрелой биопленки, вызывают инфицирование тканей мочевыводящих путей и мочевого пузыря, приводя к вторичным осложнениям [102].

В качестве одной из причин длительного медикаментозного лечения туберкулеза у пациентов указывают способность *Mycobacterium tuberculosis* к биопленкообразованию [75, 85]. Сообщается об обнаружении аналогичной способности у нетуберкулезных микобактерий, таких как *M. abscessus*, у пациентов с муковисцидозом [85, 108, 112]. При раневой инфекции биопленки являются ключевым фактором, приводящим к хронизации процесса [49]. По мнению [130], по мере старения населения хронические раны могут стать основным бременем здравоохранения во всем мире.

Так же следует отметить феномен транслокации эндогенной микрофлоры в различные ткани и органы больного. Известно, что при инфекционном процессе, вызванном аллохтонными микроорганизмами, нередко тяжелое течение заболевания связывают с присоединением эндогенных патогенов, основной путь проникновения которых в очаги воспаления объясняют феноменом транслокации [1, 20]. Некоторые авторы считают транслокацию фактором патогенеза проникновения бактерий в органы и ткани при сепсисе [82, 94].

В.И. Никитенко с соавт. (1986) описали транслокацию бактерий из желудочно-кишечного тракта в рану и окружающие ткани [20]. Данный феномен позволяет объяснить внезапно развивающийся синдром полиорганной

недостаточности без «явного» очага инфекции, приводящий к летальному исходу. Т.Т. MacDonald в 2005 году [94] обнаружил, что повышение проницаемости слизистой кишечника является триггерным фактором окислительного стресса с повышением продукции оксида азота и его производных, продукции цитокинов, снижения внутрислизистого рН и гипоксии. Все эти изменения приводят к ишемии слизистой и нарушению её барьерной функции. Позднее было установлено, что усиление межклеточной проницаемости в кишечнике, наблюдаемое у пациентов в критических состояниях, приводит к увеличению случаев транслокации бактерий и токсинов из просвета кишечника в системный кровоток, что, в свою очередь, приводит к инфекционным осложнениям: сепсису или синдрому полиорганной недостаточности [46, 56].

### **Общие закономерности и проблемы биопленок.**

К настоящему времени установлено, что 90% изученных видов таксономического домена *Bacteria* способно к биопленкообразованию [6, 71]. Формирование биопленки представляет собой альтернативный образ жизни, в котором микроорганизмы принимают многоклеточное поведение, облегчающее выживание в различных экологических нишах [48]. Исходя из этого, образование сложных консорциумов прокариотами в природе, как явление, универсально [24, 58].

Архитектурно бактериальные биопленки представляют собой трехмерную структуру. В широком смысле, многоступенчатый процесс развития биопленки обычно группируют в четыре этапа: прикрепление к поверхности предмета или ткани (адгезия неспецифическая и специфическая), сидячая фаза роста, регулируемая «социальными» межклеточными взаимодействиями (факторами кворума), созревание биопленки (индуцирование экзополимерных веществ, матричный синтез), и отрыв части пленки или отдельных особей (индукция факторов разборки) [6, 71, 115, 122].

В большинстве исследований природы биопленок, как правило, используется редуccionистский подход, основанный на изучении моновидовых биопленок. Например, инновационная модель, ранее предложенная Костертоном и Стюартом, придерживалась распространённого тогда взгляда на инфекцию, представляющую собой бактерии одного вида в планктонном режиме роста [111]. Однако в природной среде биопленки охватывают несколько уровней традиционной биологической иерархии, иными словами – от отдельных особей до сообществ.

Например, в полости рта, а также в кишечнике человека микрофлора представлена биопленками смешанных видов[59]. При этом межвидовые взаимодействия могут влиять на развитие структуры и функции данных сообществ, что создает проблемы к достижению целостного понимания биологии биопленки.

Современные представления о надклеточной колониально-прокариотической форме существования микроорганизмов противоречивы. Это требует детального изучения механизмов регуляции данных сообществ, их структуры. Одной из проблем, связанных с изучением микробных биопленок, является оценка ее функциональной структурированности. Предложено решение этой проблемы с позиций ассоциативного симбиоза [3]. В качестве одного из естественных механизмов, способствующих поддержанию гомеостаза микробного сообщества, рассматривается структурированность по типу ассоциативного симбиоза (хозяин, стабильные доминантные микропартнеры и сопутствующие ассоциативные микросимбионты). Использование различных подходов с применением математического анализа или биохимических тестов (определение антилизозимной или каталазной активности) позволяет выявить векторную направленность микробных симбионтов внутри данного сообщества, изменение которой может приводить к функциональным перестройкам, либо к радикальному изменению всей структуры. Это продемонстрировано на примере свободноживущего альгосообщества [2], а также на примере микрофлоры тела человека в норме и при различных инфекционных состояниях [4, 5].

Биопленка является сильной и динамичной структурой, предоставляющей своим членам широкий спектр преимуществ, таких как когезионные возможности, механические свойства, источники питания, платформу для обмена метаболитов, обмен сигналами, защиту и устойчивость к воздействию окружающей среды (включая противомикробные препараты, антисептики, дезинфицирующие средства, ультрафиолетовое излучение), а также к иммунным атакам хозяина [37, 77, 104]. При этом неизбежно формирующаяся неоднородность среды порождает гетерогенность, выражающуюся в пространственной и временной неоднородности фенотипов и генотипов микроорганизмов. Подобные взаимодействия приводят к формированию целого спектра организации смешанных биопленок [98, 127].

На сегодняшний день собрано достаточно сведений, демонстрирующих, что мультивидовые биопленки обеспечивают несколько преимуществ для проживающих видов: повышение устойчивости к противомикробным препаратам и выеданию протистами [34, 90], усиление вирулентности при инфекциях [105], а также улучшение разложения органических соединений по сравнению с монокультуральными биопленками [133]. Согласно современным данным, установлено, что использование микроорганизмами в биопленке единой регуляторной сети, представленной экстрацеллюлярной генетической системой, кодирующей репродуктивные свойства микроорганизмов, метаболические и энергетические функции, обеспечивающие связь между клетками и их средой обитания [24, 32, 84], оказывает важное влияние на дифференцировку клеток внутри популяции, формируя специфическую иерархию, определяя экспрессию генов, ответственных за свойства вирулентности, таксиса, токсинообразования и бактериального апоптоза [40, 43].

Короткое время генерации и, как правило, небольшие размеры генома, позволяют отслеживать эволюцию в относительно короткие периоды времени как в дикой природе, так и лабораторных условиях [40, 61]. Большинство исследователей отмечает характерное свойство всех биопленок – их поразительная устойчивость к физическим и биохимическим воздействиям, включая антибиотикорезистентность [120]. Несмотря на то, что эта устойчивость признана уже много лет, ее биологическое обоснование продолжается до сих пор. В пределах биопленки могут происходить физиологические изменения, включающие реакцию общего стресса, закрытие ключевых метаболических процессов, а также индукцию защитных механизмов [53, 97]. Разнообразие адаптивных механизмов микроорганизмов, составляющих биопленку обеспечивает устойчивость к изменениям окружающей среды. Нарастивание биопленочных структур рассматривается как часть адаптивной оборонительной стратегии бактерий в биопленке, обеспечивающей защиту от неблагоприятных экологических стрессоров и лечения антибиотиками [53, 84].

Микроорганизмы в биопленке демонстрируют сложные клеточные механизмы, позволяющие им справиться с экологическими изменениями. Одна из стратегий, имеющая неоднозначное значение, связана с обеспечением выживания микроорганизмов в биопленках во время внезапного изменения окружающей среды путем сохранения клеток, находящихся в состоянии покоя [43]. С точки зрения эволюционного спасения видов, данная стратегия,



несомненно, может быть оценена позитивно, что же касается обратной ситуации, имеющей, скорее, рукотворное происхождение, нежели возникающей под влиянием естественного отбора, то нацеленность проводимых мероприятий направлена на подавление роста и развития микроорганизмов, составляющих биопленку.

Привычка к голоданию в неблагоприятных условиях среды и, связанные с ней, морфологические и физиологические изменения микроорганизмов, обсужденные в ряде работ [115], создают преимущество для их выживания. Определенному ограничению питательных веществ микроорганизмы противопоставляют производство транспортных систем с повышенным средством к предпочтительным питательным веществам, находящимся в относительно большем количестве в стрессовой среде [47, 121]. В последнее время проводится широкий круг исследований, описывающих механизмы регуляции «памяти» у микроорганизмов. Явление транскрипционного перепрограммирования позволяет бактериям после истощения в среде предпочтительного вещества, использовать другие, менее предпочитаемые питательные субстраты [124, 128]. В итоге, при появлении нового источника углерода память прошлой активации может ускорять процесс реактивации, адаптируя к новым условиям среды [43, 126]. В природных популяциях способность отображать память и ожидание варьируется, что способствует отбору в пользу наиболее адаптированных особей.

Важным параметром является скорость переключения между различными фенотипическими состояниями, при которых должен быть настроен ритм изменений в условиях окружающей среды. Важность этого параметра продемонстрирована в ряде работ [66, 113].

Обсуждаются факторы, обеспечивающие микроорганизмам устойчивость к антимикробным препаратам, идентификация которых может быть положена в основу разработки антибиопленочных стратегий [4, 5, 116]. По результатам современных исследований, генетические механизмы устойчивости к биопленочным антибиотикам были признаны врожденными факторами устойчивости [81]. Отмечено значительное преимущество любой резистентной мутации, даже если она изначально редка. Резистентный вариант за счет преимущественного роста перед восприимчивыми особями способен быстро распространяться в популяции. Усилению изменчивости и ускорению горизонтальной передачи генов в биопленках также способствует окислитель-

ный стресс [121]. Снижение проникновения антимикробных веществ в биопленку, появление персистирующих клеток, замедленный рост и специфические для биопленки защитные стрессовые реакции – это проявления экологических и эволюционных сил, поддерживающих разнообразие биопленок.

### **Заключение**

Таким образом, при всем многообразии биопленок, прослеживаются определенные закономерности формирования их адаптивных механизмов выживания, предопределенные эволюционными преобразованиями. Дальнейшее исследование многовидовых биопленок позволит не только понять особенности их функционирования, но и, в конечном итоге, улучшить стратегии манипулирования ими.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль транслокации кишечной бактериальной аутофлоры и ее токсических биомолекул в патологии человека. Эксперим. клин. гастроэнтерол. 2007. 5: 86-93.
2. Бухарин О.В., Лобакова Е.С., Немцева Н.В., Черкасов С.В. Ассоциативный симбиоз. Екатеринбург: УрО РАН, 2007. 264с.
3. Бухарин О.В., Немцева Н.В., Яценко-Степанова Т.Н. Оценка взаимоотношений симбионтов фитопланктонного сообщества. Экология. 2010. (1):17-21.
4. Бухарин О.В., Лобакова Е.С., Перунова Н.Б., Усвяцов Б.Я., Черкасов С.В. Симбиоз и его роль в инфекции. Екатеринбург: УрО РАН, 2011. 299с.
5. Бухарин О.В., Перунова Н.Б. Микросимбиоз. Екатеринбург: УрО РАН, 2014. 260с.
6. Гостев В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные биопленки и инфекции. Ж. Инфектологии, 2010. 2(3): 4-15.
7. Готшалк Г. Метаболизм бактерий. М.: Мир, 1982. 310с.
8. Джораева С.К., Гончаренко В.В., Щеголева Е.В., Щербакова Ю.В., Безрученко А.А. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов макроорганизма и клиническая значимость их нарушений. Дерматология та венерология. 2015. 68 (2): 5-19.
9. Ермилова Е.В. Молекулярные аспекты адаптации прокариот. СПб: Химиздат, 2012. 344 с.
10. Заварзин Г.А. Становление биосферы. Вестник Российской академии наук. 2001. 71(11): 988-1001.
11. Заварзин Г.А., Колотилова Н.Н. Введение в природоведческую микробиологию. М.: МГУ, 2001.
12. Зайцева Ю.В., Сидоров А.В., Маракаев О.А., Хмель И.А. Растительно-микробные взаимодействия с участием quorum sensing регуляции. Микробиология. 2019. 88(5): 519-531.
13. Калёнова Л.Ф., Бажин А.С., Новикова М.А. Влияние метаболитов бактерий *Vacillus sp.* из вечной мерзлоты на скорость репарации кожной раны. Вестник новых медицинских технологий. 2014. 21 (4): 53-61.
14. Козлов М.Н., Дорофеев А.Г., Асеева В.Г. Микробиологический контроль активного ила биореакторов очистки сточных вод от биогенных элементов. М.: Наука, 2012. 80 с.
15. Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Богородская С.Л. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий. Клиническая лабораторная диагностика. 2016. 61(10): 723-726.
16. Кузякина Т.И., Хайнасова Т.С., Левенец О.О. Биотехнология извлечения металлов из

- сульфидных руд. Вестник Краунц. Науки о земле. 2008. 2(12): 76-86.
17. Лыков И.Н., Логинов А.А., Кулишов С.А. Использование процессов биосорбции для повышения эффективности очистки сточных вод и предотвращения экологического ущерба. Вестник Калужского университета. 2014. (3): 5-10.
  18. Максимов И.В., Веселова С.В., Нужная Т.В., Сарварова Е.Р., Хайруллин Р.М. Стимулирующие рост растений бактерии в регуляции устойчивости растений к стрессовым факторам. Физиология растений. 2015. 62(6): 763-775.
  19. Матвеева Е.Л., Васильченко О.А., Демянко Д.А. Микробиологическое поражение авиационных топлив. Системіозброєння і військоватехніка. 2011. 26 (2): 152-156
  20. Никитенко В.И., Захаров В.В., Бородин А.В., Симоненко Е.В., Копылов В.А., Фомина М.В. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции. Хирургия. 2001. 4: 63-66.
  21. Ножевникова А.Н., Бочкова Е.А., Плакунов В.К. Мультивидовые биопленки в экологии, медицине и биотехнологии. Микробиология, 2015. 84(6):623-644.
  22. Петрова Н.В. Биопленки: этапы формирования, свойства и клинические последствия. Клиническая патофизиология. 2015. 3: 9-16.
  23. Проворов Н.А., Онищук О.П. Эволюционно-генетические основы симбиотической инженерии растений: мини-обзор. Сельскохозяйственная биология. 2018. 53(3): 464-467.
  24. Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2011. 3: 99-110.
  25. Сироткин А.С., Шулаев М.В., Понкратова С.А., Нуруллина Е.Н., Емельянов В.М. Биосорбционные технологии очистки сточных вод. Вестник Казанского технологического университета. 2010. (6): 65-75.
  26. Смит С.Э., Рид Д. Дж. Микоризный симбиоз. Пер. с англ. Е.Ю. Ворониной. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2012. 776 с.
  27. Теляков Н.М., Дарьин А.А., Луганов В.А. Перспективы применения биотехнологий в металлургии и обогащении. Записки Горного института. 2016. 217: 113-124.
  28. Тимергазина А.Ф., Переходова Л.С. К проблеме биологического окисления нефти и нефтепродуктов углеводородокисляющими микроорганизмами. Нефтегазовая геология. Теория и практика. 2012. 7(1): 1-28.
  29. Тихонович И.А., Проворов Н.А. Симбиозы растений и микроорганизмов. СПб.: Изд-во С-Петербур. Ун-та, 2009. 210 с.
  30. Тымчук С.Н., Ларин В.Е., Соколов Д.М. Наиболее значимые санитарно-микробиологические показатели оценки качества питьевой воды. Водоснабжение и санитарная техника. 2013. 11: 8-14.
  31. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Продукты метаболизма кишечной микрофлоры: возможна ли избирательная коррекция? Вопросы современной педиатрии. 2015. 14(2): 212-218.
  32. Хмель И.А., Белик А.С., Зайцева Ю.В., Данилова Н.Н. Quorum sensing и коммуникация бактерий. Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2008. (1): 28-35.
  33. Ямпольская Т.Д., Шахалай Т.В. Биоповреждения горюче-смазочных материалов в условиях северных регионов. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010. Т. 12, № 1(5): 1250-1255.
  34. Algburi A., Comito N., Kashtanov D., Dicks L.M., Chikindas M.L. Control of biofilm formation: antibiotics and beyond. Appl Environ Microbiol. 2016. <https://doi.org/10.1128/AEM.02508-16>
  35. Anderson GG, O'Toole GA. Innate and Induced Resistance Mechanisms of Bacterial Biofilms. In Bacterial Biofilms. Curr Top Microbiol Immunol., 2008. 322:85-105.
  36. Armitage D.W., Gallagher K.L., Youngblut N.D., Buckley D.H., Zinder S.H. Millimeter-scale patterns of phylogenetic trait and diversity in a salt marsh microbial mat. Front Microbiol., 2012. 293(3):1-16.

37. Aswathanarayan J.B., Vittal R.R. Microbial biofilms and their control by various antimicrobial strategies. In: Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education /A. Méndez-Vilas (Ed.). FORMATEX., 2013.
38. Ayres J.S. Cooperative Microbial Tolerance Behaviors in Host-Microbiota Mutualism. *Cell*, 2016. 165:1323-1331.
39. Azeredo J., Azevedo N.F., Briandet R., Cerca N., Coenye T., Costa A.R., Desvaux M, Di Bonaventura G., He'braud M., Jaglic Z., Kač'anova' M., Knöchel S., Lourenc,o A., Mergulha'õ F., Meyer R.L., Nychas G., Simo'ões M., Tresse O., Sternberg C. Critical review on biofilm methods. *Crit. Rev. Microbiol.*, 2017. 43:313–351.
40. Barrick J.E., Lenski R.E.. Genome dynamics during experimental evolution. *Nat Rev Genet* 2013.14: 827-39.
41. Berg R.D. Bacterial translocation from the intestine. *Jikken Dobutsu*. 1985. 34(1): 1-16.
42. Berne C., Ducret A., Hardy G.G., Brun Y.V. (Adhesins involved in attachment to abiotic surfaces by Gram-negative bacteria. *Microbiol. Spectr.* 2015. 3(4). 45p.
43. Bleuven C., Landry C. R. Molecular and cellular bases of adaptation to a changing environment in microorganisms. *Proc Biol Sci.*, 2016. 283(1841): 20161458.
44. Bolhuis H., Cretoiu M.S., Stal L.J. Molecular ecology of microbial mats. *FEMS Microbiol. Ecol.*, 2014. 90: 335-350.
45. Bolhuis H., Fillinger L., Stal L.J. Coastal microbial mat diversity along a natural salinity gradient // *PLoS One*, 2013. 8(5):e63166.
46. Brooke C.W. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation *Frontiers. Cellular and Infection Microbiology*, 2019. 9:1-11.
47. Burmolle M., Ren D., Bjarnsholt T., Sorensen S.J. Interactions in multispecies biofilms: do they actually matter? *Trends Microbiol.*, 2014. 22(2):84-91.
48. Chadha T. Bacterial Biofilms: Survival Mechanisms and Antibiotic Resistance. *Chadha, J Bacteriol Parasitol.*, 2014. 5:3.
49. Clinton A., Carter T. Chronic wound biofilms: pathogenesis and potential therapies. *Lab ed.*, 2015. 46(4):277-84.
50. Cortés M.E., Bonilla J.C., Sinisterra R.D. Biofilm formation, control and novel strategies for eradication. *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances Méndez-Vilas A. (Ed.) FORMATEX.* 2011: 896-895.
51. Costerton J.W., Lewandowski Z., Caldwell E., Korber D. R. Lappin-Scott H.M. Microbial Biofilms. *Annu. Rev. Microbiol.*, 1995. 49: 711-745.
52. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. *Science*, 1999. 284(5418): 1318-1322.
53. Crabbé A, Jensen P. O., Bjarnsholt T., Coenye T. Antimicrobial Tolerance and Metabolic Adaptations in Microbial Biofilms. *Trends in Microbiology*, 2019. 27(10): 850-863.
54. Davey M.E., O'Toole G.A. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2000. 64(4): 847-867.
55. Davies, D.G., Marques, C.N.H., 2009. A fatty acid messenger is responsible for inducing dispersion in microbial biofilms. *J. Bacteriol.*, 2009. 191: 1393-1403.
56. Deutschman C. S., Singer M., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G. R., Chiche J.-D., Coopersmith C. M., Hotchkiss R.S., Levy M. M., Marshall J.C., Martin G. S., Opal S.M., Rubenfeld G. D., der Poll T., Vincent J.-L., Angus D. C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016. 315(8): 801-810.
57. Donlan R. M. Biofilms: Microbial Life on Surfaces. *Emerging Infectious Diseases*, 2002. 8(9): 881-890.
58. Dunne W.M. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002. 15: 155-166.
59. Elias S., Banin E. Multi-species biofilms: living with friendly neighbors. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2012. 36(5): 990-1004.

60. Fazi S., Bandla A., Pizzetti I., Swarup S. Microbial biofilms as one of the key elements in modulating ecohydrological processes in both natural and urban water corridors. *Ecohydrology & Hydrobiology*. 2016. 16 (1): 33-38.
61. Fierer N., Bradford, M.A., Jackson, R.B. Toward an ecological classification of soil bacteria. *Ecology*. 2007. 88(6): 1354-1364.
62. Fierer N., Jackson R.B. The diversity and biogeography of soil bacterial communities. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2006. 103(3): 626-631.
63. Flemming H.C. The EPS matrix: the "house of biofilm cells". *J. Bacteriol.* 2007. 189(22): 7945-7947.
64. Flemming H.-C., Wingender J. The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology*. 2010. 8: 623-633.
65. Flemming H. C., Wingender J., Szewzyk U., Steinberg P., Rice S. A., Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016. 14: 563-575.
66. Frieri M., Kumar K., Boutin A. Antibiotic resistance. *Journal of Infection and Public Health*. 2017. 10: 369-378.
67. Fuentes-Hernandez A., Plucain J., Gori F., Pena-Miller R., Reding C., Jansen G., Schulenburg H., Gudelj I., Beardmore R. Using a sequential regimen to eliminate bacteria at sublethal antibiotic dosages. *PLoS Biol.* 2015. 13: e1002104.
68. Ghazali F.M., Rahman R.N., Salleh A.B., Basri M. International Biodegradation of hydrocarbons in soil by microbial consortium. *Biodeterioration & Biodegradation*. 2004. 54 (1): 61-67.
69. Griffiths R.I., Thomson B.C., James P., Bell T., Bailey M., Whiteley A.S. The bacterial biogeography of British soils. *Environ. Microbiol.*, 2011. 13(6): 1642-1654.
70. Gutiérrez-Pacheco M.M., Bernal-Mercado A.T., Vázquez-Armenta F.J., Martínez-Tellez M.A., González-Aguilar G.A., Lizardi-Mendoza J., Madera-Santana T.J., Nazzaro F., Ayala-Zavala J.F. Quorum sensing interruption as a tool to control virulence of plant pathogenic bacteria. *Physiological and Molecular Plant Pathology*, 2019. 106: 281-291.
71. Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature Rev. Microbiol.*, 2004. 2: 95-108.
72. Hall-Stoodley L., Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections. *Cell Microbiol.*, 2009. 11(7): 1034-1043.
73. Hibbing M.E. Bacterial competition: surviving and thriving in the microbial jungle. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010. 8(1): 15-25.
74. Hoehler T.M., Bebout B.M., Des Marais D.J. The role of microbial mats in the production of reduced gases on the early earth. *Nature*. 2001. 412(6844): 324-327.
75. Hoiby N., Bjarnsholt T., Givskov M., Molin S., Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010. 35: 322-332.
76. Hopewell, P.C., Pai, M., Maher, D., Uplekar, M., Raviglione, M.C., International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect. Dis.* 2006. 6(11): 710-725.
77. Jamal M., Ahmad W., Andleeb S., Jalil F., Imran M., Nawaz M.A., Hussain T., Ali M., Rafiq M., Kamil M.A. Bacterial biofilm and associated infections. *J. Chin. Med. Assoc.* 2018. 81: 7-11.
78. Joo H.S. Ndegwa P.M., Shoda M., Phae Ch.G. Bioremediation of oil-contaminated soil using *Candida catenulata* and food waste. *Environmental Pollution*, 2008. 156(3): 891-896.
79. Kranthi R., Sardar U.R., Bhargavi E., Devi I., Bhunia B., Tiwari O.N., Advances in exopolysaccharides based bioremediation of heavy metals in soil and water: a critical review. *Carbohydr. Polym.* 2018. 199: 353-364.
80. Khatoon Z., McTiernan C. D., Suuronen E.J., Mah T-F., Alarcon E.I. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. *Heliyon*. 2018. 4(12): 01067.
81. Khameneh B., Diab R., Ghazvini K., Bazzaz B. S. F. Breakthroughs in bacterial resistance mechanisms and the potential ways to combat them. *Microbial Pathogenesis*, 2016. 95: 32-42.

82. Kollef M.H. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respir Care*. 2005. 50(6): 714-721.
83. Konopka A. What is microbial community ecology? *ISME J*. 2009. 3: 1223-1230.
84. Koo H., Allan R.N.3, Howlin R.P.5, Stoodley P., Hall-Stoodley L. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2017. 15(12): 740-755.
85. Kumar A., Alam A., Rani M., Ehtesham N. Z., Hasnain S.E. Biofilms: Survival and defense strategy for pathogens. *IJMM*, 2017. 307(8): 481-489.
86. Lederberg J. «Ome Sweet» Omics--A Genealogical Treasury of Words". *The Scientist*. 2001. 15(7): 8.
87. Lee A. K., Newman D. K. Microbial iron respiration: impacts on corrosion processes. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2003. 62: 134-139.
88. Ley R.E., Harris J.K., Wilcox J., Spear J.R., Miller S.R., Bebout B.M. et al. Unexpected diversity and complexity of the Guerrero Negro hypersaline microbial mat. *Appl. Environ. Microbiol*. 2006. 72: 3685-3695
89. Little A.E.F., Robinson C.J., Peterson S.B., Raffa K.E., Handelsman J. Rules of engagement: interspecies interactions that regulate microbial communities. *Annu Rev. Microbiol*. 2008. 62: 375-401.
90. Lopes S.P., Ceri H., Azevedo N.F., Pereira M.O. Antibiotic resistance of mixed biofilms in cystic fibrosis: impact of emerging microorganisms on treatment of infection. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2012. 40(3): 260-263.
91. López-López A., Richter M, Peña A, Tamames J, Rosselló-Móra R. New insights into the archaeal diversity of a hypersaline microbial mat obtained by a metagenomic approach. *Syst. Appl. Microbiol*. 2013. 36(3): 205-214.
92. Loto C. A. Microbiological corrosion: mechanism, control and impact - a review. *J. Adv. Manuf. Technol*. 2017: 1-12.
93. Louis P., Scott K.P., Duncan S.H., Flint H.J. Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine. *J. Appl. Microbiol*. 2007. 102(5): 1197-1208.
94. MacDonald T.T. Immunity, inflammation, and allergy in the gut / T.T. MacDonald, G. Monteleone. *Science*. 2005. 307(5717): 1920-1925.
95. Matz C., Kjelleberg S. Off the hook—how bacteria survive protozoan grazing. *Trends Microbiol*. 2005. 13: 302-307.
96. Maukonen J., Mättö J., Wirtanen G., Raaska L., Mattila-Sandholm T., Saarela M. Methodologies for the characterization of microbes in industrial environments: a review. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol*. 2003. 30: 327-356.
97. Moormeier D.E., Endres J.L., Mann E.E., Sadykov M.R., Horswill A.R., Rice K.C., Fey P.D., Bayles K.W. Use of microfluidic technology to analyze gene expression during *Staphylococcus aureus* biofilm formation reveals distinct physiological niches. *Appl. Environ. Microbiol*. 2013. 79: 3413-3424.
98. Nadell C.D., Drescher K., Foster K.R. Spatial structure, cooperation and competition in biofilms. *Nat. Rev. Microbiol*. 2016. 14: 589-600.
99. Nagy M.L., Pérez A., Garcia\_Pichel F. The prokaryotic diversity of biological soil crusts in the Sonoran Desert (Organ Pipe Cactus National Monument, AZ). *FEMS Microbiology Ecology*. 2005. 54(2): 233-245.
100. Neagu L., Cirstea D. M., Curutiu C., Mitache M. M., Laza V., Chifiriuc M.C. Microbial biofilms from the aquatic ecosystems and water quality. *Water Purification* /Edited by: AM Romaní, H Guasch, MD Balaguer. – Spain:Caister Academic Press. 2017: 621-642.
101. Nealson K.H. Autoinduction of bacterial luciferase. *Arch. Microbiol*. 1977. 112: 73-79.
102. Neethirajan S., Clond M.A., Vogt A., Medical biofilms-nanotechnology approaches. *J. Biomed. Nanotechnol*. 2014.(10): 2806-2827.
103. O'Toole G., Kaplan H.B., Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annu Rev Microbiol*. 2000. 54: 49-79.

104. Pastar I., Nusbaum A.G., Gil J., Patel S.B., Chen J., Valdes J., Stojadinovic O., Plano L.R., Tomic-Canic M., Davis S.C. Interactions of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection. *PLoS ONE*. 2013. 8(2): e56846.
105. Persat A., Nadell C.D., Kim M.K., Ingremeau F., Siryaporn A., Drescher K., Wingreen N.S., Bassler B.L., Gitai Z., Stone H.A. The mechanical world of bacteria. *Cell*. 2015. 161(5): 988-997.
106. Prieto-Barajas C.M., Valencia-Cantero E., Santoyo G. Microbial mat ecosystems: Structure types, functional diversity, and biotechnological application. *Electronic Journal of Biotechnology*. 2018. 31: 48-56.
107. Qu Y., Daley A.J., Istivan T.S., Garland S.M., Deighton M.A. Antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from very low birth weight babies: comprehensive comparisons of bacteria at different stages of biofilm formation. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2010. 27: 9-16.
108. Qvist T., Eickhardt-Sørensen S., Pressler T., Katzenstein T.L., Andersen C.B., Iversen M., Bjarnsholt T., Hoiby N. First evidence of *Mycobacterium abscessus* biofilm in the lungs of chronically infected CF patients. *J. Cyst. Fibros.* 2013. 12 (1): S2.
109. Rajasekar A., Maruthamuthu, Palaniswamy N., Rajendran A. Biodegradation of corrosion inhibitors and their influence on petroleum product pipeline. *Microbiological Research*. 2007. 162: 355-368.
110. Rawlings D.E. Characteristics and adaptability of iron- and sulfur-oxidizing microorganisms used for the recovery of metals from minerals and their concentrates. *Microbial Cell Factories*. 2005. 4(13): 1-15.
111. Roder H.L., Sorensen S.J., Burmolle M. Studying Bacterial Multispecies Biofilms: Where to Start? *Trends Microbiol.* 2016. 24(6): 503-513.
112. Rodríguez-Sevilla G., García-Coca M., Romera-García D., Aguilera-Correa J. J., Mahillo-Fernández I., Esteban J., Pérez-Jorge C. Non-Tuberculous *Mycobacteria* multispecies biofilms in cystic fibrosis: development of an in vitro *Mycobacterium abscessus* and *Pseudomonas aeruginosa* dual species biofilm model. *Int. J. of Med. Microbiol.* 2018. 308: 413-423.
113. Roemhild R., Schulenburg H. Evolutionary ecology meets the antibiotic crisis. Can we control pathogen adaptation through sequential therapy? *Evolution, Medicine, and Public Health*. 2019: 37-45.
114. Ruvindy R., White III R.A., Neilan B.A., Burns B.P. Unravelling core microbial metabolisms in the hypersaline microbial mats of Shark Bay using high-throughput metagenomics. *ISME J*. 2016. 10: 183-196.
115. Saxena P., Joshi Y., Rawat K., Bisht R. Biofilms: Architecture, Resistance, Quorum Sensing and Control Mechanisms. *Indian J Microbiol.* 2019. 59(1): 3-12.
116. Sharma D., Misba L., Khan A.U. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* (2019) 8: 76-86.
117. Si X., Quan X. Prevention of multi-species wastewater biofilm formation using vanillin and EPS disruptors through non-microbicidal mechanisms. *International Biodeterioration & Biodegradation*. 2017. 116: 211-218.
118. Singh J.S., Kumar A., Rai A.N., Singh D.P. Cyanobacteria: A Precious Bio-resource in Agriculture, Ecosystem, and Environmental Sustainability. *Front. Microbiol.* 2016. 7: 529.
119. Sonnenburg J.L., Angenent L.T., Gordon J.I. Getting a grip on things: how do communities of bacterial symbionts become established in our intestine? *Nat. Immunol.* 2004. 5(6): 569-573.
120. Srivastava S., Bhargava A. Biofilms and human health. *Biotechnol Lett.* 2016. 38: 1-22.
121. Subhadra B., Kim D.H., Woo K., Surendran S., Choi C.H. Control of Biofilm Formation in Healthcare: Recent Advances Exploiting Quorum-Sensing Interference Strategies and Multidrug Efflux Pump Inhibitors. *Materials*. 2018. 11: 1676-1696.



122. Tytgat H.L.P., Nobrega F. L., van der Oost J., de Vos W.M. Bowel Biofilms: Tipping Points between a Healthy and Compromised Gut? *Trends in Microbiology*. 2019. 27 (1): 17-28.
123. Vigneron A., Alsop E.B., Chambers B., Lomans B.P., Head I.M., Tsesmetzis N. Complementary microorganisms in highly corrosive biofilms from an offshore oil production facility. *Appl. Environ. Microbiol.* 2016. 82: 2545-2554.
124. Venturelli O.S., Zuleta I., Murray R.M., El-Samad H. Population diversification in a yeast metabolic program promotes anticipation of environmental shifts. *PLoS Biol.* 2015. (13): 1002042.
125. Walker J.J., Pace N.R. Endolithic microbial ecosystems. *Annu Rev. Microbiol.* 2007. 61: 331-347.
126. Wang J., Atolia E., Hua B., Savir Y., Escalante-Chong R., Springer M. Natural variation in preparation for nutrient depletion reveals a cost-benefit tradeoff. *PLoS Biol.* 2015. (13): e1002041.
127. Williamson K.S., Richards L.A., Perez-Osorio A.C., Pitts B., McInnerney K., Stewart P. S., Franklin M.J. Heterogeneity in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms includes expression of ribosome hibernation factors in the antibiotic-tolerant subpopulation and hypoxia-induced stress response in the metabolically active population. *J. Bacteriol.* 2012. 194: 2062-2073.
128. Wolf D.M., Fontaine-Bodin L., Bischofs I, Price G., Keasling J., Arkin A.P. Memory in microbes: quantifying history-dependent behavior in a bacterium. *PLoS ONE*. 2008. (3): e1700.
129. Wright C.J., Burns L.H., Jack A.A., Back C.R., Dutton L.C., Nobbs A.H., Lamont R.J., Jenkinson H.F. Microbial interactions in building of communities. *Molecular Oral Microbiology*. 2013. 28: 83-101.
130. Wu T., Chellemi D.O., Graham J.H., Martin K.J., Roskopf E.N. Comparison of soil bacterial communities under diverse agricultural land management and crop production practices. *Microb. Ecol.* 2008. 55(2): 293-310.
131. Wu Y.-K., Cheng N.-C., Cheng C.-M. Biofilms in Chronic Wounds: Pathogenesis and Diagnosis. *Trends in Biotechnology*. 2019. 37(5): 505-517.
132. Yang L., Liu Y., Wu H., Hoiby N., Molin S., Song Z. Current understanding of multispecies biofilms. *Int. J. Oral. Sci.* 2011. 3: 74-81.
133. Yoshida S., Ogawa N., Fujii T., Tsushima S. Enhanced biofilm formation and 3-chlorobenzoate degrading activity by the bacterial consortium of *Burkholderia* sp. NK8 and *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *J. Appl. Microbiol.* 2009. 106(3): 790-800.
134. Yuan Y., Olivier H. Biofilm research within irrigation water distribution systems: Trends, knowledge gaps, and future perspectives. *Science of the Total Environment*. 2019. 673: 254-265.

*Поступила 10.09.2019*

*(Контактная информация: Немцева Наталья Вячеславовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией водной микробиологии Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; адрес: Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11; профессор кафедры биологии ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет" Минздрава России)*

---

---

## LITERATURA

1. Bondarenko V.M., Ryabichenko E.V. The role of translocation of intestinal bacterial auto-flora and its toxic biomolecules in human pathology. *Experiment. wedge. gastroenterol.*, 2007. (5):86-93.
2. Bukharin O. V., Lobakova E. S., Nemtseva N. V., Cherkasov S. V. Associative symbiosis. *Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2007.264 s.
3. Bukharin O. V., Nemtseva N. V., Yatsenko-Stepanova T. N. Assessment of the relationship

- of the symbionts of the phytoplankton community. Ecology, 2010. (1): 17-21.
4. Bukharin OV, Lobakova ES, Perunova NB, Usvyats B.Ya., Cherkasov SV Symbiosis and its role in infection. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2011. 299 p.
  5. Bukharin OV, Perunova NB Microsymbiogenesis.- Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2014. 260 p.
  6. Gostev V.V., Sidorenko S.V. Bacterial biofilms and infections. J. Infectology, 2010. 2 (3): 4-15.
  7. Gottschalk, G. Metabolism of bacteria. M.: Mir, 1982. 310 p.
  8. Dzhoraeva S.K., Goncharenko V.V., Schegoleva E.V., Scherbakova Yu.V., Bezruchenko A.A. The composition and functions of the microbiocenoses of various biotopes of the macroorganism and the clinical significance of their disorders. Dermatology and venereology, 2015. 68 (2): 5-19.
  9. Ermilova EV, Molecular aspects of adaptation of prokaryotes. - St. Petersburg: Khimizdat, 2012. 344 p.
  10. Zavarzin G.A. The formation of the biosphere. Vestnik of the Russian Academy of Sciences, 2001.71(11): 988-1001.
  11. Zavarzin G.A., Kolotilova N.N. Introduction to natural microbiology. M.: Moscow State University, 2001.
  12. Zaitseva Yu.V., Sidorov A.V., Marakaev O.A., Khmel I.A. Plant-microbial interactions involving quorum sensing regulation. Microbiology, 2019. 88(5):519-531.
  13. Kalenova L.F., Bazhin A.S., Novikova M.A. The effect of metabolites of bacteria *Bacillus* sp. from permafrost to the rate of repair of skin wounds, Bulletin of new medical technologies, 2014. 21(4):53-61.
  14. Kozlov M.N., Dorofeev A.G., Aseeva V.G. Microbiological control of activated sludge of bioreactors for wastewater treatment from nutrients. - M.: Nauka, 2012. 80 p.
  15. Kuznetsova E.E., Gorokhova V.G., Bogorodskaya S.L. Intestinal microbiota. Role in the development of various pathologies. Clinical Laboratory Diagnostics, 2016.61 (10): 723-726.
  16. Kuzyakina T.I., Khaynasova T.S., Levenets O.O. Biotechnology for the extraction of metals from sulfide ores. Herald Kraunz. Earth sciences, 2008. 2(12): 76-86.
  17. Lykov I.N., Loginov A.A., Kulishov S.A. The use of biosorption processes to increase the efficiency of wastewater treatment and prevent environmental damage. Bulletin of the Kaluga University, 2014. (3):5-10.
  18. Maksimov I.V., Veselova S.V., Nuzhnaya T.V., Sarvarova E.R., Khayrullin R.M. Bacteria that stimulate plant growth in the regulation of plant resistance to stress factors. Plant Physiology, 2015. 62(6):763-775.
  19. Matveeva E.L., Vasilchenko O.A., Demyanko D.A. Microbiological damage to aviation fuels. Systemsarming and military equipment, 2011. 26(2):152-156.
  20. Nikitenko V.I., Zakharov V.V., Borodin A.V., Simonenko E.V., Kopylov V.A., Fomina M.V. The role of bacterial translocation in the pathogenesis of surgical infection. Surgery, 2001. (4):63-66.
  21. Nozhevnikova A.N., Bochkova E.A., Plakunov V.K. Multi-species biofilms in ecology, medicine and biotechnology. Microbiology, 2015. 84(6):623-644.
  22. Petrova N.V. Biofilms: stages of formation, properties and clinical consequences. Clinical Pathophysiology, 2015. (3):9-16.
  23. Provorov N.A., Onishchuk O.P. Evolutionary and genetic foundations of symbiotic plant engineering: a mini-review. Agricultural Biology, 2018. 53(3):464-467.
  24. Romanova Yu.M., Ginzburg A.L. Bacterial biofilms as a natural form of the existence of bacteria in the environment and the host organism. Zhurn. microbiology, epidemiology and immunology, 2011. (3):99-110.
  25. Sirotkin A. S., Shulaev M. V., Ponkratova S. A., Nurullina E. N., Emelyanov V. M. Bio-

- sorption technologies for wastewater treatment. Bulletin of the Kazan Technological University, 2010. (6):65-75.
26. Smith S.E., Reed D.J. Mycorrhizal symbiosis. Per. from English E.Yu. Voronina. - Moscow: Partnership of scientific publications of KMK, 2012. 776 p.
  27. Telyakov N.M., Daryin A.A., Luganov V.A. Prospects for the use of biotechnology in metallurgy and enrichment. Notes of the Mining Institute. 2016. 217:113-124.
  28. Timergazina, A.F., Perehodova L.S. To the problem of biological oxidation of oil and oil products by hydrocarbon-oxidizing microorganisms. Oil and Gas Geology. Theory and practice, 2012. 7(1):1-28.
  29. Tikhonovich I.A., Provorov N.A. Symbioses of plants and microorganisms. - SPb.: Publishing House of St. Petersburg. University, 2009. 210 p.
  30. Tymchuk S. N., Larin V. E., Sokolov D. M. The most significant sanitary and microbiological indicators for assessing the quality of drinking water. Water supply and sanitary equipment. 2013.11: 8-14.
  31. Khavkin A.I., Komarova O.N. Intestinal microflora metabolism products: is selective correction possible? Questions of modern pediatrics. 2015.14 (2): 212-218.
  32. Khmel I.A., Belik A.S., Zaitseva Yu.V., Danilova N.N. Quorum sensing and bacteria communication. Bulletin of Moscow University. Series 16. Biology, 2008. (1): 28-35.
  33. Yampolskaya T.D., Shakhalai T.V. Biological damage to fuels and lubricants in the northern regions. Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences., 2010. 12(5):1250-1255.
  34. Algburi A, Comito N, Kashtanov D, Dicks LM, Chikindas ML Control of biofilm formation: antibiotics and beyond. Appl Environ Microbiol., 2016 <https://doi.org/10.1128/AEM.02508-16>
  35. Anderson GG, O'Toole GA. Innate and Induced Resistance Mechanisms of Bacterial Biofilms. In Bacterial Biofilms. Curr Top Microbiol Immunol., 2008. 322:85-105.
  36. Armitage D.W., Gallagher K.L., Youngblut N.D., Buckley D.H., Zinder S.H. Millimeter-scale patterns of phylogenetic trait and diversity in a salt marsh microbial mat. Front Microbiol., 2012. 293(3):1-16.
  37. Aswathanarayan J. B., Vittal R. R. Microbial biofilms and their control by various antimicrobial strategies. In: Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education /A. Méndez-Vilas (Ed.). FORMATEX., 2013.
  38. Ayres J. S. Cooperative Microbial Tolerance Behaviors in Host-Microbiota Mutualism. Cell, 2016. 165:1323-1331.
  39. Azeredo J, Azevedo NF, Briandet R, Cerca N, Coenye T, Costa AR, Desvaux M, Di Bonaventura G, Hebraud M, Jaglic Z, Kac̆a'niova' M, Knøchel S, Lourenc,o A, Mergulhaõ F, Meyer RL, Nychas G, Simoñes M, Tresse O, Sternberg C. Critical review on biofilm methods. Crit. Rev. Microbiol., 2017. 43:313-351.
  40. Barrick J.E., Lenski R.E.. Genome dynamics during experimental evolution. Nat Rev Genet 2013.14:827-39.
  41. Berg R. D. Bacterial translocation from the intestine. Jikken Dobutsu, 1985. 34(1):1-16.
  42. Berne C., Ducret A., Hardy G.G., Brun Y.V. (Adhesins involved in attachment to abiotic surfaces by Gram-negative bacteria. Microbiol. Spectr., 2015. 3(4). 45p.
  43. Bleuven C., Landry C. R. Molecular and cellular bases of adaptation to a changing environment in microorganisms. Proc Biol Sci., 2016. 283(1841):20161458.
  44. Bolhuis H., Cretoiu M.S., Stal L.J. Molecular ecology of microbial mats. FEMS Microbiol. Ecol., 2014. 90:335-350.
  45. Bolhuis H., Fillinger L., Stal L.J. Coastal microbial mat diversity along a natural salinity gradient // PLoS One, 2013. 8(5):e63166.
  46. Brooke C.W. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation Frontiers. Cellular and Infection Microbiology, 2019. 9:1-11.
  47. Burmolle M., Ren D., Bjarnsholt T., Sorensen S.J. Interactions in multispecies biofilms: do

- they actually matter? *Trends Microbiol.*, 2014. 22(2):84-91.
48. Chadha T. Bacterial Biofilms: Survival Mechanisms and Antibiotic Resistance. *Chadha, J Bacteriol Parasitol.*, 2014. 5:3.
  49. Clinton A., Carter T. Chronic wound biofilms: pathogenesis and potential therapies. *Lab ed.*, 2015. 46(4):277-84.
  50. Cortés M.E., Bonilla J.C., Sinisterra R.D. Biofilm formation, control and novel strategies for eradication. *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances Méndez-Vilas A. (Ed.) FORMATEX. 2011: 896-895.*
  51. Costerton J.W., Lewandowski Z., Caldwell E., Korber D. R. Lappin-Scott H.M. Microbial Biofilms. *Annu. Rev. Microbiol.*, 1995. 49:711-745.
  52. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. *Science*, 1999. 284(5418):1318-1322.
  53. Crabbé A, Jensen P. O., Bjarnsholt T., Coenye T. Antimicrobial Tolerance and Metabolic Adaptations in Microbial Biofilms. *Trends in Microbiology*, 2019. 27(10):850-863.
  54. Davey M.E., O'Toole G.A. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2000. 64(4):847-67.
  55. Davies, D.G., Marques, C.N.H., 2009. A fatty acid messenger is responsible for inducing dispersion in microbial biofilms. *J. Bacteriol.*, 2009. 191:1393-1403.
  56. Deutschman C. S., Singer M., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G. R., Chiche J.-D., Cooper-Smith C. M., Hotchkiss R.S., Levy M. M., Marshall J.C., Martin G. S., Opal S.M., Rubenfeld G. D., der Poll T., Vincent J.-L., Angus D. C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016. 315(8):801-810.
  57. Donlan R. M. Biofilms: Microbial Life on Surfaces. *Emerging Infectious Diseases*, 2002. 8(9):881-890.
  58. Dunne W.M. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002. 15:155-166.
  59. Elias S., Banin E. Multi-species biofilms: living with friendly neighbors. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2012. 36(5):990-1004.
  60. Fazi S., Bandla A., Pizzetti I, Swarup S. Microbial biofilms as one of the key elements in modulating ecohydrological processes in both natural and urban water corridors. *Ecohydrology & Hydrobiology*, 2016. 16 (1):33-38.
  61. Fierer N., Bradford, M.A., Jackson, R.B. Toward an ecological classification of soil bacteria. *Ecology*, 2007. 88(6):1354-1364.
  62. Fierer N., Jackson R.B. The diversity and biogeography of soil bacterial communities. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2006. 103(3):626-631.
  63. Flemming H.C. The EPS matrix: the "house of biofilm cells". *J. Bacteriol.* 2007. 189(22): 7945-7947.
  64. Flemming H.-C., Wingender J. The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology*, 2010. 8: 623-633.
  65. Flemming H. C., Wingender J., Szewzyk U., Steinberg P., Rice S. A., Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2016. 14:563-575.
  66. Frieri M., Kumar K., Boutin A. Antibiotic resistance. *Journal of Infection and Public Health*. 2017. 10: 369-378.
  67. Fuentes-Hernandez A., Plucain J., Gori F., Pena-Miller R., Reding C., Jansen G., Schulenburg H., Gudelj I., Beardmore R. Using a sequential regimen to eliminate bacteria at sublethal antibiotic dosages. *PLoS Biol.* 2015. 13:e1002104.
  68. Ghazali F.M. , Rahman R.N., Salleh A.B., Basri M. International Biodegradation of hydrocarbons in soil by microbial consortium. *Biodeterioration & Biodegradation*, 2004. 54 (1): 61-67.
  69. Griffiths R.I., Thomson B.C., James P., Bell T., Bailey M., Whiteley A.S. The bacterial biogeography of British soils. *Environ. Microbiol.*, 2011. 13(6):1642-1654.

70. Gutiérrez-Pacheco M.M., Bernal-Mercado A.T., Vázquez-Armenta F.J., Martínez-Tellez M.A., González-Aguilar G.A., Lizardi-Mendoza J., Madera-Santana T.J., Nazzaro F., Ayala-Zavala J.F. Quorum sensing interruption as a tool to control virulence of plant pathogenic bacteria. *Physiological and Molecular Plant Pathology*, 2019. 106:281–291.
71. Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature Rev. Microbiol.*, 2004. 2:95–108.
72. Hall-Stoodley L., Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections. *Cell Microbiol.*, 2009. 11(7):1034–1043.
73. Hibbing M.E. Bacterial competition: surviving and thriving in the microbial jungle // *Nat. Rev. Microbiol.*, 2010. 8(1):15–25.
74. Hoehler T.M., Bebout B.M., Des Marais D.J. The role of microbial mats in the production of reduced gases on the early earth. *Nature*, 2001. 412(6844):324–7.
75. Hoiby N., Bjarnsholt T., Givskov M., Molin S., Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010.35:322–332.
76. Hopewell, P.C., Pai, M., Maher, D., Uplekar, M., Raviglione, M.C., International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect. Dis.*, 2006. 6(11): 710–725.
77. Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, Jalil F, Imran M, Nawaz MA, Hussain T, Ali M, Rafiq M, Kamil MA Bacterial biofilm and associated infections. *J. Chin. Med. Assoc.*, 2018.81:7–11.
78. Joo, H.S. Ndegwa P.M., Shoda M., Phae Ch.G. Bioremediation of oil-contaminated soil using *Candida catenulata* and food waste. *Environmental Pollution*, 2008. 156(3):891–896.
79. Kranthi R., Sardar U.R., Bhargavi E., Devi I., Bhunia B., Tiwari O.N. Advances in exopolysaccharides based bioremediation of heavy metals in soil and water: a critical review. *Carbohydr. Polym.*, 2018.199:353–364.
80. Khatoon Z ., McTiernan C. D., Suuronen E. J., Mah T-F., Alarcon E. I. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. *Heliyon*, 2018. 4(12):01067.
81. Khameneh B., Diab R., Ghazvini K., Bazzaz B. S. F. Breakthroughs in bacterial resistance mechanisms and the potential ways to combat them. *Microbial Pathogenesis*, 2016. 95:32–42.
82. Kollef M.H. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respir Care*, 2005.506:714–721.
83. Konopka A: What is microbial community ecology? *ISME J.*, 2009. 3:1223–1230.
84. Koo H., Allan R.N.3, Howlin R.P.5, Stoodley P., Hall-Stoodley L. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nat Rev Microbiol.*, 2017. 15(12):740–755.
85. Kumar A., Alam A., Rani M., Ehtesham N. Z., Hasnain S.E. Biofilms: Survival and defense strategy for pathogens. *IJMM*, 2017. 307(8):481–489.
86. Lederberg J. «Ome Sweet» Omics--A Genealogical Treasury of Words". *The Scientist*, 2001. 15(7):8.
87. Lee A. K., Newman D. K. Microbial iron respiration: impacts on corrosion processes. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2003. 62: 134–139.
88. Ley R.E., Harris J.K., Wilcox J., Spear J.R., Miller S.R., Bebout B.M. et al. Unexpected diversity and complexity of the Guerrero Negro hypersaline microbial mat. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2006. 72: 3685–3695
89. Little A.E.F., Robinson C.J., Peterson S.B., Raffa K.E., Handelsman J. Rules of engagement: interspecies interactions that regulate microbial communities. *Annu Rev. Microbiol.*, 2008. 62: 375–401.
90. Lopes S.P., Ceri H., Azevedo N.F., Pereira M.O..Antibiotic resistance of mixed biofilms in cystic fibrosis: impact of emerging microorganisms on treatment of infection. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2012. 40(3): 260–263.
91. López-López A., Richter M, Peña A, Tamames J, Rosselló-Móra R. New insights into the archaeal diversity of a hypersaline microbial mat obtained by a metagenomic approach.

- Syst. Appl. Microbiol., 2013. 36(3): 205-214.
92. Loto C. A. Microbiological corrosion: mechanism, control and impact - a review. J. Adv. Manuf. Technol., 2017: 1-12.
93. Louis P., Scott K.P., Duncan S.H., Flint H.J. Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine. J. Appl. Microbiol., 2007. 102(5): 1197–1208.
94. MacDonald, T.T. Immunity, inflammation, and allergy in the gut / T.T. MacDonald, G. Monteleone. Science, 2005. 307(5717): 1920-1925.
95. Matz, C. and Kjelleberg, S. Off the hook—how bacteria survive protozoan grazing. Trends Microbiol., 2005. 13: 302–307.
96. Maukonen J., Mättö J., Wirtanen G., Raaska L., Mattila-Sandholm T., Saarela M. Methodologies for the characterization of microbes in industrial environments: a review. J. Ind. Microbiol. Biotechnol., 2003. 30: 327-356.
97. Moormeier D. E., Endres J. L., Mann E. E., Sadykov M. R., Horswill A. R., Rice K. C., Fey P. D., Bayles K. W. Use of microfluidic technology to analyze gene expression during *Staphylococcus aureus* biofilm formation reveals distinct physiological niches. Appl. Environ. Microbiol., 2013. 79: 3413–3424.
98. Nadell C. D., Drescher K., Foster K. R. Spatial structure, cooperation and competition in biofilms. Nat. Rev. Microbiol., 2016. 14: 589–600.
99. Nagy M.L., Pérez A., Garcia Pichel F. The prokaryotic diversity of biological soil crusts in the Sonoran Desert (Organ Pipe Cactus National Monument, AZ). FEMS Microbiology Ecology, 2005. 54(2): 233–245.
100. Neagu L., Cirstea D. M., Curutiu C., Mitache M. M., Laza V., Chifiriuc M.C. Microbial biofilms from the aquatic ecosystems and water quality. Water Purification /Edited by: AM Romani, H Guasch, MD Balaguer. – Spain:Caister Academic Press, 2017: 621-642.
101. Nealson, K. H. Autoinduction of bacterial luciferase. Arch. Microbiol., 1977. 112: 73–79.
102. Neethirajan S., Clond M.A., Vogt A., Medical biofilms-nanotechnology approaches. J. Biomed. Nanotechnol., 2014.(10): 2806–2827.
103. O'Toole G., Kaplan H.B., Kolter R. Biofilm formation as microbial development. Annu Rev Microbiol., 2000. 54: 49-79.
104. Pastar I., Nusbaum A.G., Gil J., Patel S.B., Chen J., Valdes J., Stojadinovic O., Plano L.R., Tomic-Canic M., Davis S.C. Interactions of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection. PLoS ONE, 2013.8(2): e56846
105. Persat A., Nadell C. D., Kim M.K., Ingremeau F., Siryaporn A., Drescher K., Wingreen N.S., Bassler B. L., Gitai Z., Stone H.A. The mechanical world of bacteria. Cell. 2015. 161(5): 988–997.
106. Prieto-Barajas C. M. Valencia-Cantero E., Santoyo G. Microbial mat ecosystems: Structure types, functional diversity, and biotechnological application. Electronic Journal of Biotechnology. 2018. 31: 48–56.
107. Qu Y., Daley A.J, Istivan T.S, Garland S.M, Deighton M.A. Antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from very low birth weight babies: comprehensive comparisons of bacteria at different stages of biofilm formation. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob., 2010. 27: 9-16.
108. Qvist, T., Eickhardt-Sørensen, S., Pressler, T., Katzenstein, T.L., Andersen, C.B., Iversen, M., Bjarnsholt, T., Hoiby, N., First evidence of *Mycobacterium abscessus* biofilm in the lungs of chronically infected CF patients. J. Cyst. Fibros., 2013. 12 (1): S2.
109. Rajasekar A., Maruthamuthu, Palaniswamy N., Rajendran A. Biodegradation of corrosion inhibitors and their influence on petroleum product pipeline. Microbiological Research, 2007. 162: 355-368.
110. Rawlings D.E. Characteristics and adaptability of iron- and sulfur-oxidizing microorganisms used for the recovery of metals from minerals and their concentrates // Microbial Cell Factories, 2005. 4(13): 1-15.

111. Roder H.L., Sorensen S.J., Burmolle M. Studying Bacterial Multispecies Biofilms: Where to Start? *Trends Microbiol.*, 2016. 24(6): 503-513.
112. Rodríguez-Sevilla G., García-Coca M., Romera-García D., Aguilera-Correa J. J., Mahillo-Fernández I., Esteban J., Pérez-Jorge C. Non-Tuberculous Mycobacteria multispecies biofilms in cystic fibrosis: development of an in vitro Mycobacterium abscessus and Pseudomonas aeruginosa dual species biofilm model. *Int. J. of Med. Microbiol.*, 2018. 308: 413–423.
113. Roemhild R., Schulenburg H. Evolutionary ecology meets the antibiotic crisis. Can we control pathogen adaptation through sequential therapy? *Evolution, Medicine, and Public Health*. 2019: 37–45
114. Ruvindy R., White III R.A., Neilan B.A., Burns B.P. Unravelling core microbial metabolisms in the hypersaline microbial mats of Shark Bay using high-throughput metagenomics. *ISME J.*, 2016, 10: 183–96.
115. Saxena P., Joshi Y., Rawat K., Bisht R. Biofilms: Architecture, Resistance, Quorum Sensing and Control Mechanisms. *Indian J Microbiol.*, 2019. 59(1): 3–12.
116. Sharma D., Misba L., Khan A. U. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* (2019) 8: 76-86.
117. Si X., Quan X. Prevention of multi-species wastewater biofilm formation using vanillin and EPS disruptors through non-microbicidal mechanisms. *International Biodeterioration & Biodegradation*. 2017. 116: 211-218.
118. Singh J. S., Kumar A., Rai A. N., Singh D. P. Cyanobacteria: A Precious Bio-resource in Agriculture, Ecosystem, and Environmental Sustainability. *Front. Microbiol.*, 2016. 7: 529.
119. Sonnenburg J.L. Angenent L.T., Gordon J.I. Getting a grip on things: how do communities of bacterial symbionts become established in our intestine? *Nat. Immunol.*, 2004. 5(6): 569–573.
120. Srivastava S., Bhargava A. Biofilms and human health. *Biotechnol Lett.*, 2016. 38: 1–22.
121. Subhadra B., Kim D. H., Woo K., Surendran S., Choi C. H. Control of Biofilm Formation in Healthcare: Recent Advances Exploiting Quorum-Sensing Interference Strategies and Multidrug Efflux Pump Inhibitors. *Materials*, 2018. 11: 1676-1696.
122. Tytgat H.L.P., Nobrega F. L., van der Oost J., de Vos W.M. Bowel Biofilms: Tipping Points between a Healthy and Compromised Gut? *Trends in Microbiology*, 2019. 27 (1): 17-28.
123. Vigneron A., Alsop E.B., Chambers B., Lomans B.P., Head I.M., Tsesmetzis N. Complementary microorganisms in highly corrosive biofilms from an offshore oil production facility. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2016. 82: 2545–2554.
124. Venturelli O.S., Zuleta I., Murray R.M., El-Samad H. Population diversification in a yeast metabolic program promotes anticipation of environmental shifts. *PLoS Biol.*, 2015. (13): 1002042.
125. Walker J.J., Pace N.R. Endolithic microbial ecosystems. *Annu Rev. Microbiol.*, 2007. 61: 331–347.
126. Wang J., Atolia E., Hua B., Savir Y., Escalante-Chong R., Springer M. Natural variation in preparation for nutrient depletion reveals a cost–benefit tradeoff. *PLoS Biol.*, 2015. (13): e1002041.
127. Williamson K. S., Richards L. A., Perez-Osorio A. C., Pitts B., McInnerney K., Stewart P. S., Franklin M. J. Heterogeneity in Pseudomonas aeruginosa biofilms includes expression of ribosome hibernation factors in the antibiotic-tolerant subpopulation and hypoxia-induced stress response in the metabolically active population. *J. Bacteriol.*, 2012. 194: 2062–2073.
128. Wolf D.M., Fontaine-Bodin L., Bischofs I, Price G., Keasling J., Arkin A.P. Memory in microbes: quantifying history-dependent behavior in a bacterium. *PLoS ONE*, 2008. (3): e1700.
129. Wright C.J., Burns L.H., Jack A.A., Back C.R., Dutton L.C., Nobbs A.H., Lamont R.J., Jenkinson H.F. Microbial interactions in building of communities. *Molecular Oral Microbiology*, 2013. 28:83–101.



130. Wu T., Chellemi D.O., Graham J.H., Martin K.J., Rosskopf E.N. Comparison of soil bacterial communities under diverse agricultural land management and crop production practices // *Microb. Ecol.*, 2008. 55(2):293–310.
131. Wu Y.-K., Cheng N.-C., Cheng C.-M. Biofilms in Chronic Wounds: Pathogenesis and Diagnosis. *Trends in Biotechnology*, 2019, 37(5):505-517.
132. Yang L., Liu Y., Wu H., Hoiby N., Molin S., Song Z. Current understanding of multispecies biofilms. *Int. J. Oral. Sci.*, 2011. 3:74–81.
133. Yoshida S., Ogawa N., Fujii T., Tsushima S. Enhanced biofilm formation and 3-chlorobenzoate degrading activity by the bacterial consortium of *Burkholderia* sp. NK8 and *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *J. Appl. Microbiol.*, 2009. 106(3):790–800.
134. Yuan Y., Olivier H. Biofilm research within irrigation water distribution systems: Trends, knowledge gaps, and future perspectives. *Science of the Total Environment*, 2019. 673: 254-265.

**Образец ссылки на статью:**

Немцева Н.В. Биопленки – феномен формирования резистентности микроорганизмов в различных экосистемах. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2019. 3. 22с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/NVN-2019-3.pdf>). **DOI: 10.24411/2304-9081-2019-13020**