

у кроликов / И. Ю. Морозов, Л. Ф. Сотникова. – Текст: непосредственный // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2010. – № 4. – С. 49-52.

4. Gilger, B.C.; Bentley, E.; Ollivier, F.J. (2007). Diseases and surgery of the canine cornea and sclera. In: Gelatt, K.N. Veterinary ophthalmology. 4 ed. Philadelphia: Lea and Febiger. P. 643.

5. Kirk N. Gelatt. (2013). Essentials of Veterinary Ophthalmology. Wiley-Blackwell. 518 pp.

6. Гончарова, А. В. Клинико-диагностические критерии кератопатий у животных / А. В. Гончарова, Л. Ф. Сотникова. – Текст: непосредственный // Ветеринарный врач. – 2013. – № 6. – С. 6-11.

7. Стекольников, А. А. Болезни глаз животных: учебник / А. А. Стекольников, Л. Ф. Сотникова. – Санкт-Петербург: Проспект науки, 2021. – 312 с. – Текст: непосредственный.

References

1. Goncharova, A.V. Sotnikova L.F. Patomorfologicheskie izmeneniia rogovitsy pri keratolizise u loshadei / Vestnik Altaiskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – 2020. – No. 2 (184). – S. 78-83.

2. Goncharova, A.V. Primenenie dvukhetapnoi skhemy lecheniia loshadei s keratolizisom, obespechivaiushchei effektivnoe ingibirovanie proteoliza rogovitsy / A.V. Goncharova, L.F. Sotnikova // Vestnik Altaiskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – 2020. – No. 3 (185). – S. 107-111.

3. Morozov I.Iu. Primenenie alloplanta pri skvoznoi rekonstruktivnoi keratoplastike u krolikov / I.Iu. Morozov, L.F. Sotnikova // Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniia v veterinarii. – 2010. – No. 4.

4. Gilger, B.C.; Bentley, E.; Ollivier, F.J. (2007). Diseases and surgery of the canine cornea and sclera. In: Gelatt, K.N. Veterinary ophthalmology. 4 ed. Philadelphia: Lea and Febiger. P. 643.

5. Kirk N. Gelatt. (2013). Essentials of Veterinary Ophthalmology. Wiley-Blackwell. 518 pp.

6. Goncharova A.V. Kliniko-diagnosticheskie kriterii keratopatii u zhivotnykh / A.V. Goncharova, L.F. Sotnikova // Veterinarnyi vrach. – 2013. – No. 6. – S. 6-11.

7. Stekolnikov A.A. Bolezni glaz zhivotnykh: uchebnik / A.A. Stekolnikov. L.F. Sotnikova. – SPb.: Prospekt nauki, 2021.



УДК 579.262

DOI: 10.53083/1996-4277-2024-233-3-56-61

**В.О. Чердакова, В.С. Бряднов,
Н.Н. Шкиль, Н.А. Шкиль
V.O. Cherdakova, V.S. Bryadnov,
N.N. Schkiel, N.A. Schkiel**

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП НА БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЕ S. ENTERITIDIS 182

INFLUENCE OF DRUGS OF VARIOUS GROUPS ON BIOFILM FORMATION BY S. ENTERITIDIS 182

Ключевые слова: *S. enteritidis 182, биопленки, резистентность, микроорганизмы, ферменты, условно-патогенная микрофлора, Bacillus subtilis, протосубтилин, амилосубтилин, биопленкообразование.*

В настоящее время считается, что большая часть микроорганизмов, отвечающих за возникновение инфекционного заболевания, существует в виде биопленок. Биопленки являются сложноорганизованными микробными сообществами, в котором клетки имеют большую устойчивость к агрессивным факторам внешней среды, чем клетки, которые живут по отдельности. Также биопленки более устойчивы и к действию антибиотиков. По этой причине проводятся поиски веществ с антибиопленочными свойствами природного проис-

хождения. Приводятся результаты влияния микробиологических препаратов и препаратов на основе ферментов бактериального происхождения (производства ООО ПО «Сиббиофарм», Россия) на процесс биопленкообразования условно-патогенной микрофлоры in vitro. В качестве объекта исследования использовали S. enteritidis 182. Результаты исследования показали, что Феркон П снижает способность к образованию биопленок на 20%, Феркон ПН – на 11%, Феркон ДН – на 8%, Феркон Д – на 4%. Влияние на способность Salmonella enteritidis 182 к биопленкообразованию после применения ферментных препаратов было следующим: Бактофит снизил биопленкообразование на 33%, Яроцид – на 36%, Амилосубтилин – на 38%, Протосубтилин – на 50%. Результаты исследования влияния

препаратов разных групп на биоплёнообразование показало, что наибольший эффект установлен при применении препарата «Феркон П», происходит снижение на 20%, в то время как применение ферментного препарата «Протосубтилин» вызвало снижение биоплёнообразования у *S. enteritidis* 182 на 50%. Эти данные указывают на возможность использования ферментных препаратов и средств для дезинфекции как средств против биоплёнообразования с возможностью создания комплексных препаратов для лечения инфекционных болезней животных.

Keywords: *S. enteritidis* 182, biofilms, resistance, microorganisms, enzymes, opportunistic microflora, *Bacillus subtilis*, *protosubtilin*, *amylosubtilin*, biofilm formation.

Currently, it is believed that most of the microorganisms responsible for the occurrence of an infectious disease exist in the form of biofilms. Biofilms are complex microbial communities where cells have greater resistance to aggressive environmental factors than cells that live separately. Biofilms are also more resistant to antibiotics. For this reason, search is conducted for substances with antibiotic

properties of natural origin. This paper discusses the research findings on the influence of microbiological preparations and preparations based on enzymes of bacterial origin (produced by ООО ПО "Sibbiofarm", Russia) on the process of biofilm formation of opportunistic microflora in vitro. The bacteria *S. enteritidis* 182 was used as the research target. The research findings show that Fercon P reduces the ability to form biofilms by 20%, Fercon PN - by 11%, Fercon DN - by 8%, Fercon D - by 4%. The effect on the ability of *Salmonella enteritidis* 182 to form biofilm after the use of enzyme preparations was as follows: Bactofit reduced biofilm formation by 33%, Yarocide - by 36%, Amylosubtilin - by 38%, and Protosubtilin - by 50%. The research findings on the effect of drugs of different groups on biofilm formation showed that the greatest effect was revealed when using the drug Fercon P, there was decrease by 20%, while the use of the enzyme preparation Protosubtilin reduced biofilm formation in *S. enteritidis* 182 by 50%. These data indicate the possibility of using enzyme preparations and disinfectants as anti-biofilm agents with the possibility of creating complex drugs for the treatment of infectious animal diseases.

Чердакова Валерия Олеговна, аспирант, ФГБОУ ВО Новосибирский ГАУ, г. Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: vloshhinina@list.ru.

Бряднов Вячеслав Сергеевич, аспирант, ФГБОУ ВО Новосибирский ГАУ, г. Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: bryadnov@mail.ru.

Шкиль Николай Николаевич, д.в.н., гл. науч. сотр., Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий РАН, р.п. Краснообск, Новосибирская обл., Российская Федерация, e-mail: nicola07@mail.ru.

Шкиль Николай Алексеевич, д.в.н., профессор, ФГБОУ ВО Новосибирский ГАУ, г. Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: shkil52@mail.ru.

Cherdakova Valeriya Olegovna, post-graduate student, Novosibirsk State Agricultural University, Novosibirsk, Russian Federation, e-mail: vloshhinina@list.ru.

Bryadnov Vyacheslav Sergeevich, post-graduate student, Novosibirsk State Agricultural University, Novosibirsk, Russian Federation, e-mail: bryadnov@mail.ru.

Schkiel Nikolay Nikolaevich, Dr. Vet. Sci., Chief Researcher, Siberian Federal Scientific Center of Agrobiotechnologies of Russian Academy of Sciences, Krasnoobsk, Novosibirsk Region, Russian Federation, e-mail: nicola07@mail.ru.

Schkiel Nikolay Alekseevich, Dr. Vet. Sci., Prof., Novosibirsk State Agricultural University, Novosibirsk, Russian Federation, e-mail: shkil52@mail.ru.

Введение

ВОЗ ООН определила устойчивость к противомикробным препаратам как одну из трех основных проблем, возникшей во всем мире из-за неизбирательного и широкого применения антибиотиков. Распространение множественной лекарственной устойчивости среди патогенов происходило преимущественно за счет мобильных генетических элементов, горизонтального переноса генов, трансформации и трансдукции [1].

В последние несколько десятков лет на смену планктонных форм микроорганизмов пришли теории ассоциации микробных сообществ-биопленок (БП). Биопленки представляют собой сложные микробные сообщества, состоящие из микроколоний, встроенных в матрицу полимерных веществ собственного производства, комплексы одного или нескольких видов бактерий,

заклученных во внеклеточное полимерное вещество (ЭПС), которое в основном состоит из полисахаридов, нуклеиновых кислот и белков. Клетки биопленки имеют значительную устойчивость к воздействию агрессивной среды, чем их свободноживущие аналоги. Считается, что биопленочный образ способствует большему сопротивлению и выживанию микроорганизмов при воздействиях на них окружающей среды [2, 3].

Сообщества биопленок – это своеобразная форма защиты микроорганизмов, которая развивалась в течение миллиардов лет. Благодаря биопленкам ультрафиолетовое излучение плохо проникает в матрицу биопленок, что способствует большей выживаемости микробов [4]. Бактерии, находящиеся под биопленками, более

устойчивы к антибиотикам по сравнению с планктонными бактериями [5, 6].

В настоящее время считается, что более 65% всех инфекционных заболеваний обусловлены микроорганизмами, существующими в форме биопленок. Способность к образованию биопленок была обнаружена у многих видов бактерий. Предполагается, что 90% изученных видов таксономического домена Bacteria способны формировать биопленки, которые находятся в водоемах, на поверхности почвы, в организме человека и животных. В связи этим наблюдается высокая активность по поиску и изучению веществ антибиоплёночного природного происхождения [7-11].

Jesús Arenas et al. (2021) пришли к выводу, что протеолитическая активность сывороточных протеаз по отношению к бактериальным адгезинам, участвующим в формировании биопленок, может представлять собой защитный механизм для устранения патогенов [12].

Albert Ruiz-Sorribas et al. (2022) исследовали гидролитические ферменты на способность снижать биомассу пленок *C. albicans*. Было обнаружено, что субтилизин А из *Bacillus licheniformis* эталонного и клинического штамма обладал разной активностью фермента – IC₅₀ 0,5 и 5,18 Ед/мл соответственно [13].

Naque F. et al. (2016) исследовали влияние софоролипида (SL), гликолипидного биосурфактанта на образование биопленок *C. albicans* и предварительно сформированные биопленки. Более того, было обнаружено, что SL при использовании вместе с амфотерицином В (AmB) или флуконазолом (FLZ) действуют синергически против образования биопленок и предварительно сформированных биопленок. Также обнаружено, что SL подавляет экспрессию специфических для гиф генов *HWP1*, *ALS1*, *ALS3*, *ECE1* и *SAP4*, что, возможно, объясняет ингибирующее действие SL на образование гиф и биопленок [14].

Цель и задачи исследования – изучить влияние препаратов на основе ферментов бактериального происхождения на процесс биоплёнокообразования условно-патогенной микрофлоры *in vitro*.

Объекты и методы

Для изучения использовались препараты ООО ПО «Сиббиофарм», Россия.

Феркон П в качестве действующего вещества содержит *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis*.

Препарат применяют при подготовке цеха выращивания, пригоден для обработки подстилочного материала, внутренних поверхностей помещений выращивания, оборудования для содержания животных и птиц.

Феркон ПН содержит *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus thuringiensis*, применяют при подготовке цеха выращивания, препарат пригоден для обработки подстилочного материала, внутренних поверхностей помещений выращивания, оборудования для содержания животных и птиц.

Феркон ДН – микробиологический препарат для обработки навоза и помета сельскохозяйственных животных, содержащий бактерии *Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis*, споры грибов *Trichoderma viride*, для снижения численности личинок и вылода мух.

Препарат «Бактофит» предназначен для борьбы с грибными и бактериальными болезнями зерновых, овощных, плодовых-ягодных культур, цветов и лекарственных растений. Производится на основе штамма *Bacillus subtilis* ИПМ-215, а также метаболитов, обладающих антагонистическими и антибиотическими свойствами (антибиотик, ферменты, гормоны); микроэлементов; инертных наполнителей, обеспечивающих сохранность и стабильность препарата.

Яроцид – биологическое средство для гигиенической обработки копыт КРС, МРС и свиней, применяемое с целью профилактики заболеваний конечностей бактериальной этиологии. В составе продукта используются метаболиты молочнокислых, пропионовых бактерий и бактерий рода *Subtilis*, обладающих антимикробным, фунгицидным, противовоспалительным и ранозаживляющим действиями.

Амилосубтилин – комплексный ферментный препарат, природнобалансированный по амилитическим и целлюлолитическим активностям. Основной фермент Амилосубтилина – α-амилаза с эндогенным механизмом действия, катализирует гидролиз α-1,4-гликозидных связей крахмала, что приводит к быстрому снижению вязкости клейстеризованных растворов крахмала.

Протосубтилин, расщепляя высокомолекулярные белки, увеличивает в корме содержание доступных пептидов и аминокислот. Протосубтилин снижает уровень негативного влияния ингибиторов сои и других бобовых культур на пепсин и трипсин ЖКТ животных и птиц.

Экспериментальная часть

Оценка биопленкообразования проводилась по O'Toole G.A. с соавт. (2000). Согласно этому способу микроорганизмы вырастили в лунках пластиковых планшетов. После окрашивания по изменению интенсивности окраски красителя были сделаны выводы о способности штамма к биопленкообразованию. Способ оценки биопленкообразования микроорганизмов после контакта с исследуемыми препаратами заключался в следующем: после контакта *S. enteritidis* 182 с препаратами в стерильный 96-луночный планшет внесли 0,1 мл 5,0%-ного водного раствора и один из изучаемых препаратов; 0,1 мл мясопептонного бульона и 0,025 мл $1,5 \cdot 10^3$ КОЕ/мл референтного штамма микроорганизма с последующим инкубированием в течение 24 ч при $T = 37,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

После инкубации удалили планктонные микроорганизмы из каждой лунки, лунки были промыты дистиллированной водой. Затем в лунки внесли по 0,125 мл 0,1%-ного раствора генциан фиолетового. Окрашивание производили в течение 15 мин. при комнатной температуре. Далее раствор удалили, лунки промыли дистиллированной водой, планшет высушили на воздухе. Затем в каждую лунку внесли 0,2 мл 95%-ного этилового спирта, инкубировали в течение 15 мин. при комнатной температуре, затем полученную спиртовую вытяжку в объеме 0,125 мл перенесли в чистый 96-луночный планшет и измерили оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 492 нм.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты исследований позволили определить бактерицидную концентрацию препаратов для изучаемых штаммов микроорганизмов. Результаты исследований показали, что бактерицидная активность препаратов «Яроцид» и «Бактофит» составляет 37,5 мг/мл при 0,3%, «Аминосубтилин» и «Протосубтилин» – 1,25 мг/мл при 0,3% в 1,0 мл МПБ. Полученный результат является ориентировочным для клинических исследований на сельскохозяйствен-

ных животных с дозой применения от 0,3% в водном растворе. Диапазон бактерицидной активности препаратов «Феркон П», «Феркон ПН», «Феркон Д», «Феркон ДН» составляет 1,25-2,5 мг/мл МПБ. Полученные показатели являются ориентировочными для клинических исследований на сельскохозяйственных животных с дозой применения от 2,5 до 5,0% в водном растворе (табл. 1).

Таблица 1
Бактерицидная активность препаратов в отношении *S. enteritidis* 182

Препарат	мг/мл
Феркон П	2,5
ФерконПН	1,25
Феркон Д	2,5
Феркон ДН	2,5
Бактофит	37,5
Яроцид	37,5
Аминосубтилин	1,25
Протосубтилин	1,25

Результаты исследования показали, что снижение биопленкообразования под влиянием препаратов «Феркон П», «Феркон ПН», «Феркон Д», «Феркон ДН» у *S. enteritidis* 182 составило 4-20%, что способствует более эффективному разрушению бактериальной плёнки при применении этих препаратов (табл. 2).

Результаты исследования влияния препаратов «Феркон П» показали способность к снижению образования биопленок на 20%, «Феркон ПН» – на 11%, «Феркон ДН» – на 8%, «Феркон Д» – на 4%.

Влияние на способность *Salmonella enteritidis* 182 к биопленкообразованию после применения ферментных препаратов «Бактофит» показало снижение на 33%, «Яроцид» – на 36%, «Аминосубтилин» – на 38%, «Протосубтилин» – на 50% (табл. 3).

Таким образом, наибольшее снижение биопленкообразования для *Salmonella enteritidis* 182 оказывает Протосубтилин (на 50%) – с $1,623 \pm 0,01$ до $0,899 \pm 0,05$.

Таблица 2

Влияние препаратов «Феркон П», «Феркон ПН», «Феркон Д», «Феркон ДН» на процесс биопленкообразования, усл. ед.

Микроорганизм	Контроль	Феркон П	Феркон ПН	Феркон Д	Феркон ДН
<i>S. enteritidis</i> 182	$0,82 \pm 0,01$	$0,66 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,01$	$0,74 \pm 0,01$

Изменение биоплёнкообразования у микроорганизмов при их контакте с Бактофитом, Яроцидом, Амилосубтилином и Протосубтилином, ед.

Микроорганизм	Контрольные значения	Бактофит	Яроцид	Амилосубтилин	Протосубтилин
S. enteritidis 182	1,623±0,01	1,09±0,02	1,03±0,05	1,01±0,03	0,899±0,05

Заключение

Результаты исследования влияния препаратов, применяемых для санитарных целей при дезинфекции на биоплёнкообразование у S. enteritidis 182, показали, что наибольший эффект установлен при применении препарата «Феркон П» (снижение на 20%).

Применение ферментного препарата «Протосубтилин» вызвало снижение биоплёнкообразования у S. enteritidis 182 на 50%.

Диапазон бактерицидной активности препаратов «Яроцид», «Бактофит», «Амилосубтилин», «Протосубтилин» составляет от 1,25 до 37,5 мг/мл. Полученный результат является ориентировочным для клинических исследований на сельскохозяйственных животных с определением дозы применения 0,3%-ного водного раствора. Диапазон бактерицидной активности препаратов «Феркон П», «Феркон ПН», «Феркон Д», «Феркон ДН» составляет 1,25-2,5 мг/мл.

Выводы

Проведённые исследования указывают, на возможность использования ферментных препаратов и средств для дезинфекции как средств против биоплёнкообразования с возможностью создания комплексных препаратов, обладающих терапевтическими свойствами при лечении инфекционных патологий сельскохозяйственных животных.

Библиографический список

1. Cao, X., Xu, X., Zhang, Z., Shen, H., Chen, J., Zhang, K. (2014). Molecular characterization of clinical multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 13, 16. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-13-16>.

2. Costerton, J. W., Stewart, P. S., Greenberg, E. P. (1999). Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science (New York, N.Y.)*, 284(5418), 1318–1322. <https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1318>

3. Shaikh, S., Nazam, N., Rizvi, S. M. D., et al. (2019). Mechanistic Insights into the Antimicrobial Actions of Metallic Nanoparticles and Their Implications for Multidrug Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10), 2468. <https://doi.org/10.3390/ijms20102468>.

4. de Carvalho C. C. C. R. (2017). Biofilms: Microbial Strategies for Surviving UV Exposure. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 996, 233–239. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_19.

5. Huang, H., Peng, C., Peng, P., et al. (2019). Towards the biofilm characterization and regulation in biological wastewater treatment. *Applied Microbiology and BBiotechnology*, 103(3), 1115–1129. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9511-6>.

6. Нøiby N. (2014). A personal history of research on microbial biofilms and biofilm infections. *Pathogens and Disease*, 70(3), 205–211. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12165>.

7. Анганова, Е. В. Условно-патогенные энтеробактерии: доминирующие популяции, биологические свойства, медико-экологическая значимость: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук: 03.02.03 / Анганова Елена Витальевна. – Иркутск, 2012. – 46 с. – Текст: непосредственный.

8. Способность патогенных и условно-патогенных энтеробактерий к формированию биопленок / Е. В. Анганова, Е. Д. Савилов, О. А. Ушкарева – Текст: непосредственный // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – № 5 (99). – С. 34-37.

9. Афиногенова, А. Г. Микробные биопленки ран: состояние вопроса / А. Г. Афиногенова, Е. Н. Даровская. – Текст: непосредственный // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 3 (61). – С. 119-125.

10. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; перевод с английского. – Москва: Практика, 2011. – 459 с. – Текст: непосредственный.

11. Природная среда как потенциальное местообитание патогенных и условно-патогенных энтеробактерий / Ю. А. Маркова, Е. Д. Савилов, Е. В. Анганова, В. К. Войников. – Иркутск: РИО ГОУ ДПО ИГМАПО, 2013. – 144 с. – Текст: непосредственный.

12. Arenas, J., Szabo, Z., van der Wal, J., et al. (2021). Serum proteases prevent bacterial biofilm formation: role of kallikrein and plasmin. *Virulence*, 12(1), 2902–2917. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.2003115>.

13. Ruiz-Sorribas, A., Poilvache, H., Kamarudin, (2022). Hydrolytic Enzymes as Potentiators of Antimicrobials against an Inter-Kingdom Biofilm Model. *Microbiology Spectrum*, 10(1), e0258921. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02589-21>.

14. Haque, F., Alfatah, M., Ganesan, K. et al. (2016). Inhibitory Effect of Sophorolipid on *Candida albicans* Biofilm Formation and Hyphal Growth. *Sci Rep* 6, 23575. <https://doi.org/10.1038/srep23575>.

References

1. Cao, X., Xu, X., Zhang, Z., Shen, H., Chen, J., Zhang, K. (2014). Molecular characterization of clinical multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 13, 16. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-13-16>.

2. Costerton, J. W., Stewart, P. S., Greenberg, E. P. (1999). Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science (New York, N.Y.)*, 284(5418), 1318–1322. <https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1318>

3. Shaikh, S., Nazam, N., Rizvi, S. M. D., et al. (2019). Mechanistic Insights into the Antimicrobial Actions of Metallic Nanoparticles and Their Implications for Multidrug Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10), 2468. <https://doi.org/10.3390/ijms20102468>.

4. de Carvalho C. C. C. R. (2017). Biofilms: Microbial Strategies for Surviving UV Exposure. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 996, 233–239. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_19.

5. Huang, H., Peng, C., Peng, P., et al. (2019). Towards the biofilm characterization and regulation in biological wastewater treatment. *Applied Microbiology and BBiotechnology*, 103(3), 1115–1129. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9511-6>.

6. Høiby N. (2014). A personal history of research on microbial biofilms and biofilm infections. *Pathogens and Disease*, 70(3), 205–211. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12165>.

7. Anganova E.V. Uslovno-patogennyye enterobakterii: dominiruiushchie populatsii, biologicheski svoistva, mediko-ekologicheskaya znachimost: avtoref. dis ... d-ra biol. nauk: 03.02.03. – Irkutsk, 2012. – 46 s.

8. Anganova E.V., Savilov E.D., Ushkareva O.A., Ablov A.M., Dukhanina A.V. Sposobnost patogennykh i uslovno-patogennykh enterobakterii k formirovaniyu bioplenok // Biull. VSNTs SO RAMN. – 2014. – No. 5 (99). – S. 34–37.

9. Afinogenova A.G., Darovskaya E.N. Mikrobnyye bioplenki ran: sostoyanie voprosa // Travmatologiya i ortopediya Rossii. – 2011. – No. 3 (61). – S. 119–125.

10. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. – Per. s angl. – Moskva: Praktika, 2011. – 459 s.

11. Markova Iu.A., Savilov E.D., Anganova E.V., Voinikov V.K. Prirodnaia sreda kak potentsialnoe mestoobitanie patogennykh i uslovno-patogennykh enterobakterii. – Irkutsk: RIO GOU DPO IGMAPO, 2013. – 144 s.

12. Arenas, J., Szabo, Z., van der Wal, J., et al. (2021). Serum proteases prevent bacterial biofilm formation: role of kallikrein and plasmin. *Virulence*, 12(1), 2902–2917. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.2003115>.

13. Ruiz-Sorribas, A., Poilvache, H., Kamarudin, (2022). Hydrolytic Enzymes as Potentiators of Antimicrobials against an Inter-Kingdom Biofilm Model. *Microbiology Spectrum*, 10(1), e0258921. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02589-21>.

14. Haque, F., Alfatah, M., Ganesan, K. et al. (2016). Inhibitory Effect of Sophorolipid on *Candida albicans* Biofilm Formation and Hyphal Growth. *Sci Rep* 6, 23575. <https://doi.org/10.1038/srep23575>.

