

Современные представления о механизмах взаимодействия биопленки и факторов клеточного иммунитета

Шлепотина Н.М.[✉], Пешикова М.В., Колесников О.Л., Шишкова Ю.С.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Челябинск, Россия

Особенности клеточного иммунного ответа при наличии микробной биопленки достаточно хорошо описаны в литературе. Благодаря многочисленным исследованиям удалось установить ряд закономерностей: зрелые биопленки лучше защищены от иммунных факторов, эффективность противобиопленочных стратегий зависит от видовой принадлежности микроорганизмов, образующих биопленку, и, соответственно, от состава биополимерного матрикса. Так, *Pseudomonas aeruginosa* может вырабатывать рhamnолипиды, а также образовывать альгинат, что оказывает значительное негативное воздействие на функции иммунокомпетентных клеток. Многие из защитных реакций, выработанных иммунной системой и закрепившихся эволюционно, бактерии биопленок стали способны обращать в свою пользу, применяя их для роста и развития микробного консорциума.

Ключевые слова: биопленка; биополимерный матрикс; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*; клеточный иммунитет.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Шлепотина Н.М., Пешикова М.В., Колесников О.Л., Шишкова Ю.С. Современные представления о механизмах взаимодействия биопленки и факторов клеточного иммунитета (обзор). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97(1): 83–90.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-1-83-90>

Поступила 07.05.2019
Принята в печать 18.12.2019

Modern Conceptions about the Mechanisms of Interaction Between Biofilm and Cellular Immunity Factors

Nina M. Shlepotina[✉], Margarita V. Peshikova, Oleg L. Kolesnikov, Yuliya S. Shishkova

South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Russia

Features of the cellular immune response in the presence of a microbial biofilm are well described in the literature. Based on numerous studies, it became possible to establish a number of patterns: mature biofilms are better protected from immune factors, the effectiveness of antibiofilm strategies depends on species of the microorganisms, forming the biofilm, and, accordingly, on the composition of the biopolymer matrix. For example, rhamnolipids and alginate of *Pseudomonas aeruginosa* exert a significant negative effect on the function of immunocompetent cells. The bacteria of biofilms became able to turn to their advantage many of the protective reactions developed by the immune system and fixed evolutionarily, applying them for the growth and development of the microbial consortium.

Keywords: biofilm; biopolymer matrix; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*; cellular immunity.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Shlepotina N.M., Peshikova M.V., Kolesnikov O.L., Shishkova Yu.S. Modern Conceptions about the Mechanisms of Interaction Between Biofilm and Cellular Immunity Factors (Review). *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology, Russian journal*. 2020; 97(1): 83–90. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-1-83-90>

Received 7 May 2019
Accepted 18 December 2019

Около 80% инфекций человека протекают с образованием особых сообществ микроорганизмов, заключенных в биополимерный матрикс синтезированных ими веществ [1, 2]. Внеклеточный матрикс служит прямым препятствием для действия иммунокомпетентных клеток и антибактериальных веществ [3, 4]. Способность противостоять иммун-

ной атаке связана с наличием так называемых генов стрессового ответа, которые экспрессируются у бактерий в неблагоприятных условиях, — например, некоторых σ -факторов [5, 6]. Известно, что наличие катетеров, имплантов, стоматологических ортопедических конструкций и других объектов с искусственной поверхностью служит дополнительным

потенцирующим фактором для биопленкообразования, поскольку такие поверхности труднодоступны для иммунных клеток и часто подвергаются бактериальной колонизации микроорганизмами с повышенной способностью к формированию микробных консорциумов [7, 8]. Биопленки и иммунная система всегда существовали в условиях тесного взаимодействия, что позволило макроорганизму выработать ряд стратегий, среди которых особую роль играют механизмы клеточного иммунитета. Клиницистам и микробиологам важно знать, что характер взаимодействия бактериальных биопленок и иммунной системы человека зависит от видов микроорганизмов, населяющих биопленку, и, соответственно, от состава полимерного матрикса — это имеет принципиальное значение, поскольку для разных групп нозологий определены наиболее специфичные возбудители [4, 9, 10].

Нейтрофилы

Нейтрофилы способны продуцировать биоцидные радикалы, антимикробные энзимы и пептиды, формировать нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ) и участвовать в регуляции формирования микробиоценоза слизистых оболочек [11–13]. Стафилококковые биопленки взаимодействуют с нейтрофилами. Зрелые биопленки более резистентны к действию нейтрофилов, что, например, показано в исследованиях F. Günther и соавт. на культуре *Staphylococcus aureus* [4, 14]. Интенсивное накопление нейтрофилов в области биопленки выявлено при биопсии хронических ран [16]. В борьбе с биопленками нейтрофилы применяют ряд механизмов помимо фагоцитоза. Так, в процессе нейтрофилзависимой деструкции биопленки зарегистрировано образование наноразмерных липидных структур, по морфологии подобных везикулам, которые оказывали повреждающее действие на биопленки *Staphylococcus epidermidis*, но не на биопленки *Staphylococcus aureus* [12]. Антибиопленочное действие везикул может рассматриваться с учетом наличия в них активных ферментов (эластазы, миелопероксидазы, протеиназы 3) [12, 16, 17].

Роль НВЛ в антибиопленочном иммунитете еще предстоит выявить. Этим структурам, состоящим из ДНК, гистонов и антимикробных белков, в настоящее время придается большое значение при изучении врожденного иммунитета. Показано, что бактерии, связываясь с внеклеточной ДНК, становятся более чувствительными к воздействию нейтрофильной эластазы, катепсина В [13, 18]. Однако ДНКаза, которая участвует в деградации матрикса биопленки, может разрушать и сети нейтрофильной ДНК [18, 19]. Ряд зарубежных исследований последних лет показал низкую эффективность НВЛ в работах с биопленками метициллин-резистентно-

го *Staphylococcus aureus* (MRSA) [20], *Haemophilus influenzae* [21], *Candida albicans* [22]. В частности, в исследовании с MRSA показано усиление образования НВЛ за счет комбинированной активности лейкоцидина Пантона–Валентайна и γ -гемолизина АВ с последующей неэффективностью клиренса биопленки [20]. При изучении *Candida albicans* исследователи обнаружили снижение образования НВЛ в работе как с лабораторным штаммом SC5314, так и с клиническими изолятами [22]. После опсонизации нормальной сывороткой человека нейтрофилы фагоцитируют биопленку *Staphylococcus aureus*, высвобождая эластазу и лактоферрин [12, 23]. Биопленки *Staphylococcus epidermidis* оказались менее чувствительны к атаке нейтрофилами, чем *Staphylococcus aureus* [24, 25].

В ситуации с биопленками, сформированными *Pseudomonas aeruginosa*, нейтрофилы выполняют свою функцию с весьма умеренным успехом [4, 26]. При этом продукция биоцидных форм кислорода может уменьшаться до 25% по сравнению с планктонными бактериями [27]. Кроме того, влияние кислородных радикалов способно оказывать даже потенцирующее действие на формирование биопленок *Pseudomonas aeruginosa*, вызывая мутации в гене *MucA* с последующим включением альгинатного оперона и усиленным синтезом альгината [4, 28]. С другой стороны, сам альгинат защищает биопленку *Pseudomonas aeruginosa* от действия свободных радикалов, связывая их [5, 29]. Стоит отметить, что мукоидные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, экспрессирующие *alg* гены (*A3540–PA3551*), выявляются в основном в легких у пациентов с муковисцидозом [5, 30].

В опытах на биопленках эталонного штамма *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 было показано, что субингибиторные концентрации перекиси водорода и концентрации, слабо подавляющие рост бактерий, могут усиливать образование биопленок. При внесении в систему плазмид рМЕ6863, содержащих гетерологичный ген N-ацил-гомосеринлактоназы (*aiiA*), наблюдалась блокировка стимуляции формирования биопленок, т.к. N-ацил-гомосеринлактоны являются важнейшими низкомолекулярными сигнальными молекулами Quorum Sensing (QS). Это указывает на зависимость чувствительности биопленок к действию активных форм кислорода от QS-регуляции. При блокировании QS мутациями в генах QS-систем резистентность биопленок к перекиси водорода снижается [31]. Биопленочные бактерии *Pseudomonas aeruginosa* способны использовать дериваты погибших нейтрофилов, F-актин и ДНК для укрепления матрикса и дальнейшего построения биопленки [4, 32]. Так, в исследовании T.S. Walker и соавт. присутствие нейтрофилов усиливало начальное развитие биопленки *Pseudomonas aeruginosa* в течение 72 ч за счет образования по-

лимеров, состоящих из актина и ДНК [32]. Кроме того, было выявлено, что образование биопленок *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 ингибировалось в присутствии ДНКазы I как в лунках иммунологического планшета, так и в системах с током жидкости при внесении бульона с ДНКазой I [5]. При этом незрелые биопленки *Pseudomonas aeruginosa* быстрее подвергались деградации ДНКазой, чем зрелые. Это объясняется тем, что структуру зрелой биопленки стабилизирует не ДНК, а другие соединения, например полисахариды [5, 33].

Установлено, что такие продукты деградации, как лактоферрин и катионный антимикробный пептид LL-37, способны ингибировать образование биопленок *Pseudomonas aeruginosa in vitro*. Лактоферрин связывает железо, необходимое для роста биопленки, а LL-37 препятствует адгезии бактерий, в то время как оба вещества способствуют повышению подвижности бактериальных клеток [4, 26, 34, 35]. При этом снижение синтеза лактоферрина предположительно может вызывать предрасположенность к образованию биопленок [25, 36]. Однако бактерии способны оказывать противодействие лактоферрину и LL-37 за счет секреции протеаз — это оказалось справедливым для *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* и *Streptococcus pyogenes* [37]. Катепсин В, высвобождение которого может быть вызвано действием эластазы, также вызывает деградацию лактоферрина [25, 38, 39].

Макрофаги

Взаимодействие с биопленкой способно вызывать нарушение функции и гибель клеток макрофагов, что может быть связано с наличием анаэробных областей в структуре биопленки, колебаний pH, а также с воздействием бактериальных токсинов. Все это может препятствовать фагоцитозу биопленочных структур *in vivo* [26, 40]. При взаимодействии с биопленкой *Staphylococcus aureus* наблюдается снижение активности индуцируемой NO-синтазы, сопровождающееся устойчивой экспрессией аргиназы-1 в макрофагах на границе стафилококковой биопленки с окружающими тканями. Вследствие реализации этих механизмов снижается эффективность макрофагального ответа, а аргиназа-1 переключает путь метаболизма L-аргина на образование коллагена. При инкубации макрофагов с *Staphylococcus aureus* на начальных этапах биопленкообразования иммунные клетки имеют типичный вид, а при взаимодействии со зрелыми биопленками в них происходят дистрофические изменения [41, 42]. В ряде исследований был отмечен переход макрофагов к фенотипу M2 (иммуномодуляторный и тканевой ремоделирующий тип), обладающему противовоспалительной и фиброгенной активностью, при контакте с биопленкой *Staphylococcus*

aureus [40, 41]. Макрофаги оказались способны поглощать материал механически поврежденной биопленки, что указывает на важность сохранности организации ультраструктуры биопленки в защите от фагоцитоза [26, 41].

Говоря о противоречиях в отношении эффективности клеточного иммунного ответа против биопленок, можно привести пример исследования К. Daw и соавт., проведенного *in vitro* с участием планктонных бактерий и биопленок *Enterococcus faecalis*, макрофагов RAW264.7 и дендритных клеток JAWS II [43]. В результате было установлено, что макрофаги и дендритные клетки фагоцитируют биопленочные бактериальные клетки наравне с планктонными или лучше [43]. Сложность исследования показателей фагоцитоза в отношении биопленок заключается в том, что процесс дисперсии является одним из этапов существования биопленки, и в случае поглощения фагоцитами этих отделившихся бактерий исследователи не смогут дифференцировать такую бактерию от sessильной, поскольку на сегодняшний день отсутствуют соответствующие технологии [41].

В целом, снижение показателей эффективности клеточного иммунного ответа при наличии биопленок исследователи объясняют наличием особых соединений в составе матрикса, обладающих антифагоцитарным влиянием: полисахаридный межклеточный адгезин в составе биопленок *Staphylococcus epidermidis* способен ингибировать фагоцитарную активность нейтрофилов и снижать чувствительность стафилококков к антимикробным пептидам; альгинат биопленок *Pseudomonas aeruginosa* угнетает интерферон- γ -зависимый макрофагальный киллинг и блокирует направленность хемотаксиса нейтрофилов, препятствуя их проникновению в глубокие слои биопленки [4, 44, 45].

Бактерицидная активность полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) может быть заблокирована рамнолипидами — особыми гликолипидами, которые продуцируются *Pseudomonas aeruginosa*, проявляют детергентные свойства и относятся к детерминантам их вирулентности [26, 46, 47]. Рамнолипиды показали активность как *in vitro*, так и *in vivo*, вызывая лизис ПЯЛ, увеличивая воспаление в очаге инфекции и способствуя дальнейшей хемотаксиса [26, 46]. При отсутствии рамнолипидов наблюдалось усиление клиренса биопленок *Pseudomonas aeruginosa* при помощи ПЯЛ [26, 46, 48]. Синтез рамнолипидов происходит под контролем QS [49]. Предполагают, что их выработка осуществляется в ответ на «распознавание» ПЯЛ. Возможно, эта регуляция реализуется за счет ответа на цитокины, выделяемые ПЯЛ [25, 49, 50]. Важность роли внеклеточного матрикса подтверждается тем, что неспособность фагоцитов устранить биопленочные патогены нивелируется после механической дис-

персии бактерий в отдельные клетки *Pseudomonas aeruginosa* [26, 46, 51].

Безусловно, нейтрофилы и макрофаги секретируют активные формы кислорода и протеазы, которые призваны способствовать эрадикации патогенов из раны [5]. Но при чрезмерном привлечении к локусу воспаления, задержке ПЯЛ и неэффективности иммунного ответа наблюдается усиление повреждения тканей, окружающих биопленку, вследствие местного повышения концентрации биологически активных веществ, что имеет место, например, при хроническом раневом процессе [52, 53]. Подобная ситуация может играть позитивную роль для самой биопленки, поскольку ее элиминация не всегда происходит успешно, а вызванное ее присутствием накопление экссудата может использоваться sessильными бактериями для питания и развития консорциума [54].

Таким образом, к настоящему времени накоплен достаточно весомый объем информации о многогранных взаимоотношениях биопленки и механизмов клеточного иммунитета. Клеточный иммунный ответ, направленный против sessильных бактерий, имеет свои особенности и во многом зависит от вида микроорганизмов, зрелости биопленки и состава биополимерного матрикса. Нейтрофилы и макрофаги с переменным успехом способны подвергать киллингу бактерии биопленок. Тем не менее до сих пор остаются открытыми вопросы регуляции механизмов клеточного иммунитета против биопленочных патогенов, а существование некоторых противоречивых данных в результатах исследования клеточного звена иммунного ответа с участием биопленок подразумевает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nusbaum A.G., Kirsner R.S., Charles C.A. Biofilms in dermatology. *Skin Therapy Lett.* 2012; 17(7): 1-5.
2. Wolcott R., Dowd S. The role of biofilms: are we hitting the right target? *Plast. Reconstr. Surg.* 2011; 127(Suppl. 1): 28S-35S. DOI: <http://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181fca244>
3. Маянский А.Н., Чеботарь И.В., Лазарева А.В., Маянский Н.А. Пневмококковые биопленки. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2015; 33(3): 16-22.
4. Чеботарь И.В. Механизмы антибиопленочного иммунитета. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012; 67(12): 22-9.
5. Окулич В.К., Плотников Ф.В., Кабанова А.А. Роль микробных биопленок в патогенезе инфекционных процессов на современном этапе. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2012; (4): 70-82.
6. Whiteley M., Banger M.G., Bumgarner R.E., Parsek M.R., Teitzel G.M., Lory S., et al. Gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Nature.* 2001; 413(6858): 860-4. DOI: <http://doi.org/10.1038/35101627>
7. Мележик И.А., Яворская Н.В., Шепелевич В.В., Козей В.Н. Роль биопленок *Pseudomonas aeruginosa* в развитии эндогенных инфекций. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН.* 2013; (3): 1-28.
8. Шишкова Ю.С., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Липская А.Д. Функциональный статус нейтрофилов при взаимодействии с микроорганизмами с разной степенью биопленкообразования, выделенными из ротовой полости лиц, использующих съемные стоматологические ортопедические конструкции. *Российский иммунологический журнал.* 2016; 10(3): 370-2.
9. Шлепотина Н.М., Колесников О.Л., Плоткин Л.Л. Микробный пейзаж у пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы. *Российский иммунологический журнал.* 2015; 9(2-1): 710-2.
10. Пешикова М.В., Долгушин И.И., Русанова Н.Н. Etiology and structure of infectious complications of cytostatic therapy in children with acute lymphoblastic leukemia and non-B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2002; (1): 70-1.
11. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Плеханова Е.В., Свиридов М.А. и др. Нейтрофилы регулируют формирование микробиоценоза слизистых оболочек. *Медицинская иммунология.* 2006; 8(2-3): 135-6.
12. Чеботарь И.В., Кончакова Е.Д., Бугрова М.Л. Везикулярные структуры в системе «нейтрофил-биопленка *Staphylococcus aureus*». *Иммунология.* 2013; 34(1): 35-9.
13. Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *J. Cell. Biol.* 2012; 198(5): 773-83. DOI: <http://doi.org/10.1083/jcb.201203170>
14. Günther F., Wabnitz G.H., Stroh P., Prior B., Obst U., Samstag Y., et al. Host defence against *Staphylococcus aureus* biofilms infection: phagocytosis of biofilms by polymorphonuclear neutrophils (PMN). *Mol. Immunol.* 2009; 46(8-9): 1805-13. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.01.020>
15. Bjarnsholt T., Kirketerp-Møller K., Jensen P.O., Madsen K.G., Phipps R., Krogfelt K., et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair. Regen.* 2008; 16(1): 2-10. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00283.x>
16. Gasser O., Hess C., Miot S., Deon C., Sanchez J.C., Schifferli J.A. Characterization and properties of ectosomes released by human polymorphonuclear neutrophils. *Exp. Cell Res.* 2003; 285(2): 243-57. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0014-4827\(03\)00055-7](http://doi.org/10.1016/s0014-4827(03)00055-7)
17. Hess C., Sadallah S., Hefti A., Landmann R., Schifferli J.A. Ectosomes released by human neutrophils are specialized functional units. *J. Immunol.* 1999; 163(8): 4564-73.
18. Dapunt U., Hänsch G.M., Arciola C.R. Innate immune response in implant-associated infections: neutrophils against biofilms. *Materials (Basel).* 2016; 9(5): E387. DOI: <http://doi.org/10.3390/ma9050387>
19. Berends E.T., Horswill A.R., Haste N.M., Monestier M., Nizet V., von Köckritz-Blickwede M. Nuclease expression by *Staphylococcus aureus* facilitates escape from neutrophil extracellular traps. *J. Innate Immun.* 2010; 2(6): 576-86. DOI: <http://doi.org/10.1159/000319909>
20. Bhattacharya M., Berends E.T.M., Chan R., Schwab E., Roy S., Sen C.K., et al. *Staphylococcus aureus* biofilms release leukocidins to elicit extracellular trap formation and evade neutrophil-mediated killing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018; 115(28): 7416-21. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.1721949115>
21. Hong W., Juneau R.A., Pang B., Swords W.E. Survival of bacterial biofilms within neutrophil extracellular traps promotes nontypeable *Haemophilus influenzae* persistence in the chinchilla model for otitis media. *J. Innate Immun.* 2009; 1(3): 215-24. DOI: <http://doi.org/10.1159/000205937>
22. Kernien J.F., Johnson C.J., Nett J.E. Conserved inhibition of neutrophil extracellular trap release by clinical *Candida albicans* biofilms. *J. Fungi (Basel).* 2017; 3(3): 49. DOI: <http://doi.org/10.3390/jof3030049>

23. Meyle E., Stroth P., Gunther F., Hoppy-Tichy T., Wagner C., Hänsch G.M. Destruction of bacterial biofilms by polymorphonuclear neutrophils: relative contribution of phagocytosis, DNA release, and degranulation. *Int. J. Artif. Organs*. 2010; 33(9): 608-20.
DOI: <http://doi.org/10.1177/039139881003300906>
24. Guenther F., Stroth P., Wagner C., Obst U., Hänsch G.M. Phagocytosis of staphylococci biofilms by polymorphonuclear neutrophils: *S. aureus* and *S. epidermidis* differ with regard to their susceptibility towards the host defense. *Int. J. Artif. Organs*. 2009; 32(9): 565-73.
DOI: <http://doi.org/10.1177/039139880903200905>
25. Hänsch G.M. Host defence against bacterial biofilms: «Mission impossible»? *ISRN Immunol*. 2012; 2012: 853123.
DOI: <http://doi.org/10.5402/2012/853123>
26. Roilides E., Simitsopoulou M., Katragkou A., Walsh T.J. How biofilms evade host defenses. *Microbiol. Spectr*. 2015; 3(3): 1-10.
DOI: <http://doi.org/10.1128/microbiolspec.MB-0012-2014>
27. Jensen E.T., Kharazmi A., Lam K., Costerton J.W., Høiby N. Human polymorphonuclear leukocyte response to *Pseudomonas aeruginosa* grown in biofilms. *Infect. Immun*. 1990; 58(7): 2383-5.
28. Mathee K., Ciofu O., Sternberg C., Lindum P.W., Campbell J.I.A., Jensen P., et al. Mucoid conversion of *Pseudomonas aeruginosa* by hydrogen peroxide: a mechanism for virulence activation in the cystic fibrosis lung. *Microbiology*. 1999; 145(Pt. 6): 1349-57.
DOI: <http://doi.org/10.1099/13500872-145-6-1349>
29. Wozniak D.J., Wyckoff T.J., Starkey M., Keyser R., Azadi P., O'Toole G.A., et al. Alginate is not a significant component of the extracellular polysaccharide matrix of PA14 and PAO1 *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100(13): 7907-12.
DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.1231792100>
30. Tormo M.A., Martí M., Valle J., Manna A.C., Cheung A.L., Lasa I., et al. SarA is an essential positive regulator of *Staphylococcus epidermidis* biofilm development. *J. Bacteriol*. 2005; 187(7): 2348-56.
DOI: <http://doi.org/10.1128/JB.187.7.2348-2356.2005>
31. Плюта В.А., Андреев Ю.В., Кузнецов А.Е., Хмель И.А. Образование биопленок *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 в присутствии перекиси водорода; влияние гена *aiiA*. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2013; (4): 10-4.
32. Walker T.S., Tomlin K.L., Worthen G.S., Poch K.R., Lieber J.G., Saavedra M.T., et al. Enhanced *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development mediated by human neutrophils. *Infect. Immun*. 2005; 73(6): 3693-701.
DOI: <http://doi.org/10.1128/IAI.73.6.3693-3701.2005>
33. Matsukawa M., Greenberg E.P. Putative exopolysaccharide synthesis genes influence *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *J. Bacteriol*. 2004; 186(14): 4449-56.
DOI: <http://doi.org/10.1128/JB.186.14.4449-4456.2004>
34. Overhage J., Campisano A., Bains M., Torfs E.C., Rehm B.H., Hancock R.E. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation. *Infect. Immun*. 2008; 76(9): 4176-82.
DOI: <http://doi.org/10.1128/IAI.00318-08>
35. Singh P.K., Parsek M.R., Greenberg E.P., Welsh M.J. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development. *Nature*. 2002; 417(6888): 552-5.
DOI: <http://doi.org/10.1038/417552a>
36. Psaltis A.J., Wormald P.J., Ha K.R., Tan L.W. Reduced levels of lactoferrin in biofilm-associated chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2008; 118(5): 895-901.
DOI: <http://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31816381d4>
37. Schmidtchen A., Frick I.M., Andersson E., Tapper H., Björck L. Proteinases of common pathogenic bacteria degrade and inactivate the antibacterial peptide LL-37. *Mol. Microbiol*. 2002; 46(1): 157-68.
DOI: <http://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.03146.x>
38. Geraghty P., Rogan M.P., Greene C.M., Boxio R.M., Poiriert T., O'Mahony M., et al. Neutrophil elastase up-regulates cathepsin B and matrix metalloprotease-2 expression. *J. Immunol*. 2007; 178(9): 5871-8.
DOI: <http://doi.org/10.4049/jimmunol.178.9.5871>
39. Rogan M.P., Taggart C.C., Greene C.M., Murphy P.G., O'Neill S.J., McElvaney N.G. Loss of microbial activity and increased formation of biofilm due to decreased lactoferrin activity in patients with cystic fibrosis. *J. Infect. Dis*. 2004; 190(7): 1245-53.
DOI: <http://doi.org/10.1086/423821>
40. Hanke M.L., Kielian T. Deciphering mechanisms of staphylococcal biofilm evasion of host immunity. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2012; 2: 62.
DOI: <http://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00062>
41. Thurlow L.R., Hanke M.L., Fritz T., Angle A., Aldrich A., Williams S.H., et al. *Staphylococcus aureus* biofilms prevent macrophage phagocytosis and attenuate inflammation in vivo. *J. Immunol*. 2011; 186(11): 6585-96.
DOI: <http://doi.org/10.4049/jimmunol.1002794>
42. Монастырская Е.А., Лямина С.В., Малышев И.Ю. М1 и М2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии. *Патогенез*. 2008; 6(4): 31-9.
43. Daw K., Baghdayan A.S., Awasthi S., Shankar N. Biofilm and planktonic *Enterococcus faecalis* elicit different responses from host phagocytes in vitro. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 2012; 65(2): 270-82.
DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2012.00944.x>
44. Fredheim E.G., Granso H.N., Flaegtad T., Figenschau Y., Rohde H., Sadovskaya I., et al. *Staphylococcus epidermidis* polysaccharide intercellular adhesin activates complement. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 2011; 63(2): 269-80.
DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2011.00854.x>
45. Leid J.G., Willson C.J., Shirliff M., Hassett D.J., Parsek M.R., Jeffers A.K. The exopolysaccharide alginate protects *Pseudomonas aeruginosa* biofilm bacteria from IFN-gamma-mediated macrophage killing. *J. Immunol*. 2006; 175(11): 7512-8.
DOI: <http://doi.org/10.4049/jimmunol.175.11.7512>
46. Alhede M., Bjarsholt T., Givskov M., Alhede M. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: mechanisms of immune evasion. *Adv. Appl. Microbiol*. 2014; 86: 1-40.
DOI: <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-800262-9.00001-9>
47. Jensen P.O., Bjarsholt T., Phipps R., Rasmussen T.B., Calum H., Christoffersen L., et al. Rapid necrotic killing of polymorphonuclear leukocytes is caused by quorum-sensing-controlled production of rhamnolipid by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology*. 2007; 153(Pt. 5): 1329-38.
DOI: <http://doi.org/10.1099/mic.0.2006/003863-0>
48. Van Gennip M., Christensen L.D., Alhede M., Phipps R., Jensen P.O., Christophersen L., et al. Inactivation of the *rhIA* gene in *Pseudomonas aeruginosa* prevents rhamnolipid production, disabling the protection against polymorphonuclear leukocytes. *APMIS*. 2009; 117(7): 537-46.
DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2009.02466.x>
49. Alhede M., Bjarsholt T., Jensen P.O., Phipps R.K., Moser C., Christophersen L., et al. *Pseudomonas aeruginosa* recognizes and responds aggressively to the presence of polymorphonuclear leukocytes. *Microbiology*. 2009; 155(Pt. 11): 3500-8.
DOI: <http://doi.org/10.1099/mic.0.031443-0>
50. Meduri G.U., Kanangat S., Stefan J., Tolley E., Schaberg D. Cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α enhance in vitro growth of bacteria. *Am. J. Resp. Crit. Care Med*. 1999; 160(3): 961-7.
DOI: <http://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9807080>
51. Jensen E.T., Kharazmi A., Hoiby N., Costerton J.W. Some bacterial parameters influencing the neutrophil oxidative burst response to *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *APMIS*. 1992; 100(8): 727-33.
52. Ярец Ю.И. Хроническая раневая инфекция: современные представления и диагностические подходы. *Здравоохранение (Минск)*. 2016; (7): 39-50.

53. Mengi S., Vohra P., Sawhney N., Singh V.A. Biofilms: a diagnostic challenge in persistent infections. *Int. J. Res. Med. Health Sci.* 2013; 2(3): 1-9.
54. Афиногенова А.Г., Даровская Е.Н. Микробные биопленки ран: состояние вопроса. *Травматология и ортопедия России.* 2011; 17(3): 119-25.

REFERENCES

1. Nusbaum A.G., Kirsner R.S., Charles C.A. Biofilms in dermatology. *Skin Therapy Lett.* 2012; 17(7): 1-5.
2. Wolcott R., Dowd S. The role of biofilms: are we hitting the right target? *Plast. Reconstr. Surg.* 2011; 127(Suppl. 1): 28S-35S. DOI: <http://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181fca244>
3. Mayanskiy A.N., Chebotar' I.V., Lazareva A.V., Mayanskiy N.A. Biofilm formation by *Streptococcus pneumoniae*. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya.* 2015; 33(3): 16-22. (in Russian)
4. Chebotar' I.V. Mechanisms of antibiofilm immunity. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2012; 67(12): 22-9. (in Russian)
5. Okulich V.K., Plotnikov F.V., Kabanova A.A. Biofilm's role in the pathogenesis of infectious process at the present stage. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2012; (4): 70-82. (in Russian)
6. Whiteley M., Banger M.G., Bumgarner R.E., Parsek M.R., Teitzel G.M., Lory S., et al. Gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Nature.* 2001; 413(6858): 860-4. DOI: <http://doi.org/10.1038/35101627>
7. Melezhdik I.A., Yavorskaya N.V., Shepelevich V.V., Kokozy V.N. The role of biofilm in *Pseudomonas aeruginosa* endogenous infections. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN.* 2013; (3): 1-28. (in Russian)
8. Shishkova Yu.S., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Lipskaya A.D. The functional status of neutrophils during interaction with microorganisms with varying degrees of bioincubation. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2016; 10(3): 370-2. (in Russian)
9. Shlepotina N.M., Kolesnikov O.L., Plotkin L.L. Microbial landscape in patients with purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome: analysis of cases during the period from 2012 to 2014. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2015; 9(2-1): 710-2. (in Russian)
10. Peshikova M.V., Dolgushin I.I., Rusanova N.N. Etiology and structure of infectious complications of cytostatic therapy in children with acute lymphoblastic leukemia and non-B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2002; (1): 70-1.
11. Dolgushin I.I., Andreeva Yu.S., Mezentseva E.A., Savochkina A.Yu., Plekhanova E.V., Sviridov M.A., et al. Neutrophils regulate the formation of microbiocenosis of the mucous membranes. *Meditsinskaya immunologiya.* 2006; 8(2-3): 135-6. (in Russian)
12. Chebotar' I.V., Konchakova E.D., Bugrova M.L. Vesicular structure in the system of «neutrophil – biofilm *Staphylococcus aureus*». *Immunologiya.* 2013; 34(1): 35-9. (in Russian)
13. Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *J. Cell. Biol.* 2012; 198(5): 773-83. DOI: <http://doi.org/10.1083/jcb.201203170>
14. Günther F., Wabnitz G.H., Stroth P., Prior B., Obst U., Samstag Y., et al. Host defence against *Staphylococcus aureus* biofilms infection: phagocytosis of biofilms by polymorphonuclear neutrophils (PMN). *Mol. Immunol.* 2009; 46(8-9): 1805-13. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.01.020>
15. Bjarnsholt T., Kirketerp-Møller K., Jensen P.O., Madsen K.G., Phipps R., Krogfelt K., et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair. Regen.* 2008; 16(1): 2-10. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00283.x>
16. Gasser O., Hess C., Miot S., Deon C., Sanchez J.C., Schifferli J.A. Characterization and properties of ectosomes released by human polymorphonuclear neutrophils. *Exp. Cell Res.* 2003; 285(2): 243-57. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0014-4827\(03\)00055-7](http://doi.org/10.1016/s0014-4827(03)00055-7)
17. Hess C., Sadallah S., Hefti A., Landmann R., Schifferli J.A. Ectosomes released by human neutrophils are specialized functional units. *J. Immunol.* 1999; 163(8): 4564-73.
18. Dapunt U., Hänsch G.M., Arciola C.R. Innate immune response in implant-associated infections: neutrophils against biofilms. *Materials (Basel).* 2016; 9(5): E387. DOI: <http://doi.org/10.3390/ma9050387>
19. Berends E.T., Horswill A.R., Haste N.M., Monestier M., Nizet V., von Köckritz-Blickwede M. Nuclease expression by *Staphylococcus aureus* facilitates escape from neutrophil extracellular traps. *J. Innate Immun.* 2010; 2(6): 576-86. DOI: <http://doi.org/10.1159/000319909>
20. Bhattacharya M., Berends E.T.M., Chan R., Schwab E., Roy S., Sen C.K., et al. *Staphylococcus aureus* biofilms release leukocidins to elicit extracellular trap formation and evade neutrophil-mediated killing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018; 115(28): 7416-21. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.1721949115>
21. Hong W., Juneau R.A., Pang B., Swords W.E. Survival of bacterial biofilms within neutrophil extracellular traps promotes nontypeable *Haemophilus influenzae* persistence in the chinchilla model for otitis media. *J. Innate Immun.* 2009; 1(3): 215-24. DOI: <http://doi.org/10.1159/000205937>
22. Kernien J.F., Johnson C.J., Nett J.E. Conserved inhibition of neutrophil extracellular trap release by clinical *Candida albicans* biofilms. *J. Fungi (Basel).* 2017; 3(3): 49. DOI: <http://doi.org/10.3390/jof3030049>
23. Meyle E., Stroth P., Gunther F., Hoppy-Tichy T., Wagner C., Hänschet G.M. Destruction of bacterial biofilms by polymorphonuclear neutrophils: relative contribution of phagocytosis, DNA release, and degranulation. *Int. J. Artif. Organs.* 2010; 33(9): 608-20. DOI: <http://doi.org/10.1177/039139881003300906>
24. Guenther F., Stroth P., Wagner C., Obst U., Hänsch G.M. Phagocytosis of staphylococci biofilms by polymorphonuclear neutrophils: *S. aureus* and *S. epidermidis* differ with regard to their susceptibility towards the host defense. *Int. J. Artif. Organs.* 2009; 32(9): 565-73. DOI: <http://doi.org/10.1177/039139880903200905>
25. Hänsch G.M. Host defence against bacterial biofilms: «Mission impossible»? *ISRN Immunol.* 2012; 2012: 853123. DOI: <http://doi.org/10.5402/2012/853123>
26. Roilides E., Simitsopoulou M., Katragkou A., Walsh T.J. How biofilms evade host defenses. *Microbiol. Spectr.* 2015; 3(3): 1-10. DOI: <http://doi.org/10.1128/microbiolspec.MB-0012-2014>
27. Jensen E.T., Kharazmi A., Lam K., Costerton J.W., Høiby N. Human polymorphonuclear leukocyte response to *Pseudomonas aeruginosa* grown in biofilms. *Infect. Immun.* 1990; 58(7): 2383-5. DOI: <http://doi.org/10.1099/13500872-145-6-1349>
28. Mathee K., Ciofu O., Sternberg C., Lindum P.W., Campbell J.I.A., Jensen P., et al. Mucoid conversion of *Pseudomonas aeruginosa* by hydrogen peroxide: a mechanism for virulence activation in the cystic fibrosis lung. *Microbiology.* 1999; 145(Pt. 6): 1349-57. DOI: <http://doi.org/10.1099/13500872-145-6-1349>
29. Wozniak D.J., Wyckoff T.J., Starkey M., Keyser R., Azadi P., O'Toole G.A., et al. Alginate is not a significant component of the extracellular polysaccharide matrix of PA14 and PAO1 *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100(13): 7907-12. DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.1231792100>

30. Tormo M.A., Martí M., Valle J., Manna A.C., Cheung A.L., Lasa I., et al. SarA is an essential positive regulator of *Staphylococcus epidermidis* biofilm development. *J. Bacteriol.* 2005; 187(7): 2348-56.
DOI: <http://doi.org/10.1128/JB.187.7.2348-2356.2005>
31. Plyuta V.A., Andreenko Yu.V., Kuznetsov A.E., Khmel' I.A. Formation of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 biofilms in the presence of hydrogen peroxide. The effect of the *aiiA* gene. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya.* 2013; (4): 10-4. (in Russian)
32. Walker T.S., Tomlin K.L., Worthen G.S., Poch K.R., Lieber J.G., Saavedra M.T., et al. Enhanced *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development mediated by human neutrophils. *Infect. Immun.* 2005; 73(6): 3693-701.
DOI: <http://doi.org/10.1128/IAI.73.6.3693-3701.2005>
33. Matsukawa M., Greenberg E.P. Putative exopolysaccharide synthesis genes influence *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *J. Bacteriol.* 2004; 186(14): 4449-56.
DOI: <http://doi.org/10.1128/JB.186.14.4449-4456.2004>
34. Overhage J., Campisano A., Bains M., Torfs E.C., Rehm B.H., Hancock R.E. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation. *Infect. Immun.* 2008; 76(9): 4176-82.
DOI: <http://doi.org/10.1128/IAI.00318-08>
35. Singh P.K., Parsek M.R., Greenberg E.P., Welsh M.J. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development. *Nature.* 2002; 417(6888): 552-5.
DOI: <http://doi.org/10.1038/417552a>
36. Psaltis A.J., Wormald P.J., Ha K.R., Tan L.W. Reduced levels of lactoferrin in biofilm-associated chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2008; 118(5): 895-901.
DOI: <http://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31816381d4>
37. Schmidtchen A., Frick I.M., Andersson E., Tapper H., Björck L. Proteinases of common pathogenic bacteria degrade and inactivate the antibacterial peptide LL-37. *Mol. Microbiol.* 2002; 46(1): 157-68.
DOI: <http://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.03146.x>
38. Geraghty P., Rogan M.P., Greene C.M., Boxio R.M., Poiriert T., O'Mahony M., et al. Neutrophil elastase up-regulates cathepsin B and matrix metalloproteinase-2 expression. *J. Immunol.* 2007; 178(9): 5871-8.
DOI: <http://doi.org/10.4049/jimmunol.178.9.5871>
39. Rogan M.P., Taggart C.C., Greene C.M., Murphy P.G., O'Neill S.J., McElvaney N.G. Loss of microbial activity and increased formation of biofilm due to decreased lactoferrin activity in patients with cystic fibrosis. *J. Infect. Dis.* 2004; 190(7): 1245-53.
DOI: <http://doi.org/10.1086/423821>
40. Hanke M.L., Kielian T. Deciphering mechanisms of staphylococcal biofilm evasion of host immunity. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2012; 2: 62.
DOI: <http://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00062>
41. Thurlow L.R., Hanke M.L., Fritz T., Angle A., Aldrich A., Williams S.H., et al. *Staphylococcus aureus* biofilms prevent macrophage phagocytosis and attenuate inflammation in vivo. *J. Immunol.* 2011; 186(11): 6585-96.
DOI: <http://doi.org/10.4049/jimmunol.1002794>
42. Monastyrskaya E.A., Lyamina S.V., Malyshev I.Yu. M1 and M2 phenotypes of activated macrophages and their role in immune response and pathology. *Patogenez.* 2008; 6(4): 31-9. (in Russian)
43. Daw K., Baghdayan A.S., Awasthi S., Shankar N. Biofilm and planktonic *Enterococcus faecalis* elicit different responses from host phagocytes in vitro. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2012; 65(2): 270-82.
DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2012.00944.x>
44. Fredheim E.G., Granlso H.N., Flaegtad T., Figenschau Y., Rohde H., Sadovskaya I., et al. *Staphylococcus epidermidis* polysaccharide intercellular adhesin activates complement. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2011; 63(2): 269-80.
DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2011.00854.x>
45. Leid J.G., Willson C.J., Shirtliff M., Hassett D.J., Parsek M.R., Jeffers A.K. The exopolysaccharide alginate protects *Pseudomonas aeruginosa* biofilm bacteria from IFN-gamma-mediated macrophage killing. *J. Immunol.* 2006; 175(11): 7512-8.
DOI: <http://doi.org/10.4049/jimmunol.175.11.7512>
46. Alhede M., Bjarnsholt T., Givskov M., Alhede M. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: mechanisms of immune evasion. *Adv. Appl. Microbiol.* 2014; 86: 1-40.
DOI: <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-800262-9.00001-9>
47. Jensen P.O., Bjarnsholt T., Phipps R., Rasmussen T.B., Calum H., Christoffersen L., et al. Rapid necrotic killing of polymorphonuclear leukocytes is caused by quorum-sensing-controlled production of rhamnolipid by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology.* 2007; 153(Pt. 5): 1329-38.
DOI: <http://doi.org/10.1099/mic.0.2006/003863-0>
48. Van Gennip M., Christensen L.D., Alhede M., Phipps R., Jensen P.O., Christophersen L., et al. Inactivation of the rhlA gene in *Pseudomonas aeruginosa* prevents rhamnolipid production, disabling the protection against polymorphonuclear leukocytes. *APMIS.* 2009; 117(7): 537-46.
DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2009.02466.x>
49. Alhede M., Bjarnsholt T., Jensen P.O., Phipps R.K., Moser C., Christophersen L., et al. *Pseudomonas aeruginosa* recognizes and responds aggressively to the presence of polymorphonuclear leukocytes. *Microbiology.* 2009; 155(Pt. 11): 3500-8.
DOI: <http://doi.org/10.1099/mic.0.031443-0>
50. Meduri G.U., Kanangat S., Stefan J., Tolley E., Schaberg D. Cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α enhance in vitro growth of bacteria. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1999; 160(3): 961-7.
DOI: <http://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9807080>
51. Jensen E.T., Kharazmi A., Hoiby N., Costerton J.W. Some bacterial parameters influencing the neutrophil oxidative burst response to *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *APMIS.* 1992; 100(8): 727-33.
52. Yarets Yu.I. Infection process in chronic wound: review of current concepts and diagnostic approaches. *Zdravookhranenie (Minsk).* 2016; (7): 39-50. (in Russian)
53. Mengi S., Vohra P., Sawhney N., Singh V.A. Biofilms: a diagnostic challenge in persistent infections. *Int. J. Res. Med. Health Sci.* 2013; 2(3): 1-9.
54. Afinogenova A.G., Darovskaya E.N. Microbial biofilms of wounds: status of the issue. *Travmatologiya i ortopediya Rossii.* 2011; 17(3): 119-25. (in Russian)

Информация об авторах:

Шлепотина Нина Михайловна[✉] — преподаватель кафедры биологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», 454092, Челябинск, Россия.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1297-9992>. E-mail: grant0408@yandex.ru

Пешикова Маргарита Валентиновна — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», 454092, Челябинск, Россия.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2113-5495>. E-mail: grant0408@yandex.ru

Колесников Олег Леонидович — д.м.н., проф., зав. кафедрой биологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», 454092, Челябинск, Россия.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-8544>. E-mail: grant0408@yandex.ru

Шишкова Юлия Сергеевна — д.м.н., доцент, проф. кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», 454092, Челябинск, Россия.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0675-9531>. E-mail: grant0408@yandex.ru

Участие авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Information about the authors:

Nina M. Shlepotina[✉] — lecturer, Department of biology, South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Russia.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1297-9992>. E-mail: grant0408@yandex.ru

Margarita V. Peshikova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of microbiology, virology, immunology and clinical laboratory diagnostics, South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Russia.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2113-5495>. E-mail: grant0408@yandex.ru

Oleg L. Kolesnikov — Doct. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of biology, South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Russia.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-8544>. E-mail: grant0408@yandex.ru

Yuliya S. Shishkova — Doct. Sci. (Med.), Prof., Department of microbiology, virology, immunology and clinical laboratory diagnostics, South Ural State Medical University, 454092, Chelyabinsk, Russia.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0675-9531>. E-mail: grant0408@yandex.ru

Contribution: the authors contributed equally to this article.