

© Акимкин В.Г., Тутельян А.В., 2018  
УДК 614.446

## АКТУАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

В.Г. Акимкин, А.В. Тутельян

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора,  
ул. Новогиреевская, 3а, г. Москва, 111123, Россия

*Обсуждаются актуальные проблемы профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), возникающие на современном этапе, в частности распространение антибиотикорезистентности.*

*Отмечено, что в настоящее время в плане сокращения риска развития резистентности патогенных микроорганизмов необходимо учитывать явление антибиотикотолерантности бактерий, которое связано со снижением уровня метаболизма, прекращением роста клетки и выключением мишеней для антибиотиков. Подобные персистирующие формы (персистеры) микроорганизмов обеспечивают выживание бактериальной популяции, но не размножение в присутствии летальных доз антимикробных препаратов. Такого рода фенотипическая устойчивость не наследуется, ассоциирована с такими специфическими формами, как рост в биопленках, а ее носители (персистеры) являются резервуаром распространения генов резистентности.*

*Представлены современные возможности избегания накопления персистирующих форм возбудителей ИСМП, включая создание композиций антибиотика и веществ, блокирующих адаптационные реакции микроорганизма. Отдельная глава посвящена бактериофагам и возможностям их использования для терапии и профилактики ИСМП. Предложены современные методики индикации возбудителей ИСМП, существующих на объектах госпитальной среды в виде биопленок, а также новые методические подходы к деструкции подобных биопленок.*

*Ключевые слова:* инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, антибиотикоустойчивость, персистеры, бактериофаги, биопленки.

V.G. Akimkin, A.V. Tutel'yan □ **CURRENT DIRECTIONS OF SCIENTIFIC RESEARCHES IN THE FIELD OF INFECTIONS, ASSOCIATED WITH THE MEDICAL CARE, AT THE PRESENT STAGE** □ Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 3a, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia.

*The article discusses the current problems of preventing of health care-associated infections (HAIs) that arise at the present stage, in particular the spread of antibiotic resistance. It is noted that at present, in terms of reducing the risk of development of resistance of pathogenic microorganisms, it is necessary to take into account the phenomenon of bacterial antibiotic tolerance, which is associated with a decrease in the level of metabolism, cessation of cell growth and shutdown of targets for antibiotics. Similar persistent forms (persisters) of microorganisms ensure the survival of the bacterial population, but not reproduction in the presence of lethal doses of antimicrobial agents. This kind of phenotypic resistance is not inherited, associated with such specific forms as growth in biofilms, and its carriers (persisters) are a reservoir of the spread of resistance genes. The article presents modern possibilities of avoiding the accumulation of persistent forms of HAIs pathogens, including the creation of antibiotic compositions and substances that block the adaptive reactions of the microorganism. A separate chapter is devoted to bacteriophages and the possibilities of their use for the therapy and prevention of HAIs. Modern methods of indicating the pathogens of HAIs, existing on the objects of the hospital environment in the form of biofilms, as well as new methodological approaches to the destruction of such biofilms are proposed.*

*Key words:* health care-associated infections, antibiotic resistance, persisters, bacteriophages, biofilms.

Несмотря на колоссальный прогресс в области здравоохранения, бурное развитие фармацевтической промышленности и медицинской техники в условиях современной модернизации Российского здравоохранения, широкого внедрения новейших технологий диагностики и лечения, профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), остается одной из самых злободневных проблем. Присоединение ИСМП к основному заболеванию увеличивает в среднем на 6–8 дней продолжительность пребывания пациента в стационаре. Внутрибольничные инфекции сводят «на нет» сложнейшие операции на жизненно важных органах, перечеркивают усилия, затраченные на выхаживание новорождённых, оказывают влияние на детскую смертность. Летальность при различных нозологических формах ИСМП в случае генерализации инфекции колеблется от 35 до 60 %, достигая такого же уровня, как в доантибиотическую эру.

В многопрофильных стационарах создаются условия, благоприятствующие возникновению ИСМП: огромная концентрация лиц со сниженным иммунитетом на ограниченной территории, наличие значительного числа источников инфекции (больных и носителей) среди больных и медицинского персонала, своеобразный микробный пейзаж, изменение биоценоза слизистых оболочек и кожных покровов у пациентов и медицинского персонала под влиянием широкого применения антибиотиков и цитостатиков. В этих условиях существенно ускоряются темпы эволюции микроорганизмов, создаются предпосылки для формирования штаммов с новыми свойствами не только из числа патогенных и условно патогенных микроорганизмов, но и из представителей нормальной микрофлоры. Идет процесс формирования патогенов со множественной лекарственной устойчивостью. Также на развитие ИСМП влияют недостаток качественных дезинфектан-

тов и антисептиков, несоответствие зарегистрированных режимов их реальной эффективности, отсутствие режимов обеззараживания для новых высокотехнологических методов и оборудования для лечения и обследования [3].

В результате вышеперечисленных причин, а также нерационального применения антимикробных препаратов все чаще ведущее место среди возбудителей ИСМП занимают резистентные госпитальные штаммы (MRSA, VRE, мультирезистентные *M. tuberculosis*, *Cl. Dificile* и др.). Несмотря на то, что вопрос корреляции устойчивости к антибиотикам и дезсредствам окончательно не решен, в США, Европе и России уже приняты меры на государственном уровне по предупреждению распространения именно этих возбудителей.

**Научные подходы к преодолению развития антибиотикостойчивости.** В конце прошлого года принято распоряжение Правительства Российской Федерации № 2045-р об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года [2]. В принятом документе указывается, что основными причинами распространения устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений являются в том числе формирование внутрибольничных штаммов микроорганизмов, обладающих устойчивостью к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам; а одним из основных направлений реализации мероприятий, направленных на совершенствование мер по предупреждению и ограничению распространения и циркуляции возбудителей с антимикробной резистентностью, является внедрение современных методов профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний, препятствующих **формированию** и распространению **антимикробной резистентности**, включающих проведение этиологической диагностики и определение устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к противомикробным препаратам, **оптимизацию схем лечения**, обеспечивающих снижение риска развития резистентности патогенных микроорганизмов к противомикробным препаратам [2].

В настоящее время рассматривают две принципиально различные концепции антибиотикостойчивости бактерий. Первая – антибиотикорезистентность (АР), которая связана со структурными изменениями генома, наследуемыми, приводящими к изменению мишеней для антибиотиков, их выбросу из клетки или деструкции. Второе направление (по-видимому, более древнее) – антибиотикотолерантность (АТ), которая связана с фенотипическими изменениями (приводящими к снижению уровня метаболизма, прекращению роста клетки и выключению мишеней для антибиотиков), что обеспечивает выживание, но не размножение бактерий в присутствии летальных доз лекарственных агентов. Фенотипическая устойчивость не наследуется и ассоциирована с такими специфическими формами, как рост в биопленках, образование в развивающейся популяции небольшого количества (0,01–1 %) персистирующих форм [9, 12, 17, 24]. Персистирующие формы бактерий (персистеры): 1) обладают множественной лекарственной то-

лерантностью; 2) образуются в том числе в популяциях АР бактерий, устойчивых к какому-либо определенному(ным) антибиотику(кам); 3) образуются вне зависимости от наличия антибиотика (стрессора) как эволюционно выработанная конститутивная форма выживания популяции (вида); 4) обнаруживаются в составе биопленок [7, 17]. В этой связи появление в развивающейся микробной популяции персистирующих форм, устойчивых к любым лекарственным агентам, отражает явление более высокого уровня – гетерогенность изогенной микробной популяции [28], обеспечивающую ее устойчивость к разным стрессорным воздействиям, где антибиотикотолерантность – лишь частный случай.

Недавно была предложена гипотеза [6], согласно которой вариабельность в клеточном цикле среди бактерий изогенной, несинхронно растущей популяции определяет их различия в физиологическом состоянии, а сигналом для перехода вегетирующих клеток в персистеры может быть повышение в микробной популяции концентрации (ауто)регуляторов цитодифференцировки: алкилоксибензолов [5], гомосеринлактонов системы кворум сенсинга [16] и бутиролактона – аналога фактора А стрептомицетов, контролирующего синтез стрептомицина [4]. Стрессовые воздействия (тепловой шок, голодание, изучение, антимикробные препараты и т. д.) меняют синтез этих сигнальных молекул, которые, в свою очередь, приводят к повышению или снижению продукции определенного набора белков, которые помогают выжить бактериям в неблагоприятном окружении. Эти самые белки, которые помогают бактериям выжить, могут служить и уже служат перспективными мишенями для разработки препаратов, направленных против развития адаптации, так называемых антиадаптогенов (ААД), применение которых приведет к сокращению популяции бактерий, в которых могут сохраняться так называемые гены резистентности, что, в свою очередь, может сократить распространение таких генов среди бактериальной популяции.

В самые последние годы в мире достаточно интенсивно проводятся подобные исследования, и уже есть конкретные лекарственные препараты. Американские ученые показали, что применение специальных пептидов, блокирующих адаптационные возможности микроорганизмов, значительно повышает бактерицидность АБ. Существует французский препарат, также блокирующий процессы адаптации, что было подтверждено при его совместном применении с антибиотиками. Хотя в настоящий момент в мире только начали появляться подобные лекарства, так сказать, первые ростки, в самом скором времени мы будем свидетелями бурного роста подобных препаратов, как это в свое время случилось с АБ после открытия пенициллина.

Российские ученые в настоящее время также расширяют поисковые исследования, направленные на выявление конкретных молекул, участвующих в процессах адаптации бактерий; расширение спектра ААД и верификацию их эпидемиологической и клинической роли. Большие практические перспективы мы видим в создании тест-систем различного формата для определения размера выжившей, иными словами – адаптированной, популяции микробов.

Уже разработана технология получения новых бинарных лекарственных препаратов, снижающих у патогенных бактерий метаболическую активность с целью подавления механизмов АР. Подобные бинарные композиции (АВ+ААД) представляют собой новый тип отечественных антимикробных препаратов, несущих явный потенциал для мирового фармрынка.

**Бактериофаги: свойства и перспективы клинического применения.** Наибольшие риски в отношении благоприятного исхода ИСМП представляют собой штаммы, обладающие множественной и экстремальной устойчивостью к антибактериальным препаратам (MDR- и XDR-штаммы соответственно), так как в этих условиях эрадикация возбудителя сильно затруднена или невозможна, а традиционные методы профилактики инфекционных осложнений, включающие в себя систему санитарно-гигиенических, противоэпидемических мероприятий, не во всех случаях достаточно эффективны. Одним из возможных подходов к решению данной задачи может служить использование препаратов вирулентных (литических) **бактериофагов** для профилактики инфекционных осложнений, вызванных MDR- и XDR-штаммами условно-патогенных микроорганизмов (УПМ).

Бактериофаги обладают рядом биологических свойств, позволяющих рассматривать их в качестве эффективных агентов для биотерапии инфекций: строгой видовой и штаммовой специфичностью; способностью экспоненциально реплицироваться и накапливаться в высоких концентрациях в местах локализации вегетирующих (вирулентных) бактериальных клеток; разрушать капсульные полисахариды бактерий и матрикс биопленок. Молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе антибиотикорезистентности, не влияют на способность бактериофага инфицировать и лизировать АР-штаммы бактерий [18].

Основным механизмом антибактериального действия бактериофагов является лизис бактериальной клетки в результате «переключения» метаболизма инфицированной клетки на синтез фаговых частиц с последующим разрушением клетки за счет активации бактериальных аутолизинов [27]. Помимо прямого литического действия бактериофаги способны резко снизить интенсивность процессов транскрипции и трансляции бактерии-мишени [8]. Следствием этих изменений является снижение энергетического метаболизма и скорости пролиферации бактерий. Этот механизм представляется важным, так как ограничение биосинтетических возможностей бактериальной клетки ограничивает и экспрессию генов, определяющих ее вирулентность и патогенность [26].

Кроме этого, сорбция частиц бактериофагов на поверхности резистентных к данному фагу бактерий способна модифицировать рецепторный аппарат клетки, что зачастую приводит к снижению патогенности возбудителя за счет редукции метаболической активности и экспрессии генов вирулентности патогена [1].

Таким образом, вирулентные бактериофаги, помимо прямого разрушения бактериальной клетки в ходе инфекционного цикла, располагают арсеналом молекулярных механизмов, снижающих вирулентность и патогенный потенциал бактерий.

К настоящему времени в различных экспериментальных моделях подтверждена эффективность фаговой терапии в отношении инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. В большинстве исследований отмечается высокая лечебная и профилактическая эффективность применяемых препаратов бактериофагов при отсутствии выраженных побочных эффектов, связанных как с самими вирусными частицами, так и с продуктами распада чувствительных к бактериофагу бактериальных клеток.

Широкое применение в клинической практике фаготерапия имела в период с 30-х годов прошлого века и вплоть до эры промышленного производства антибиотиков. В дальнейшем производство препаратов для фаготерапии сохранялось в СССР и в некоторых странах Восточной Европы (ПНР) вплоть до 1991 г. В настоящее время препараты бактериофагов разрешены для клинического использования и производятся промышленным способом в России и в виде ограниченных лабораторных серий в Грузии и Польше.

Начиная с середины 90-х годов прошлого века, в связи с глобальной угрозой распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей бактериальных инфекций, интерес к фаготерапии значительно возрос, о чем можно судить по постоянно растущему числу публикаций, посвященных различным аспектам применения бактериофагов в лечении бактериальных инфекций (317 публикаций в 2017 г., по данным базы данных *PubMed*).

Опыт клинического применения бактериофагов свидетельствует об отсутствии значимых побочных эффектов фаготерапии. По-видимому, это связано с особенностями экологии и биологии бактериофагов: они являются одним из самых распространенных биологических объектов на планете; не имеют сродства к эукариотическим клеткам и в естественных условиях не способны к репликации в клетках эукариот; являясь самой большой таксономической группой микробиома человека, не оказывают негативного влияния на комменсальную флору, так как экспансия бактериофага ограничена только пулом чувствительных бактериальных клеток и не распространяется за его пределы [20].

Несмотря на отсутствие результатов рандомизированных исследований клинической эффективности и общепринятых протоколов применения препаратов бактериофагов, тем не менее фаготерапия рассматривается как один из наиболее доступных и безопасных способов терапии инфекций, вызванных MDR-штаммами [21]. По мнению некоторых авторов [11, 15], нет убедительных аргументов против использования при крупных медицинских центрах подробно охарактеризованных коллекций литических бактериофагов у пациентов, страдающих серьезными бактериальными инфекциями, которые не поддаются стандартным методам лечения.

Учитывая этот факт, а также отсутствие данных о клинически значимых побочных эффектах применения бактериофагов, становится очевидным возможность, а в некоторых случаях необходимость, комплексного применения бактериофагов. При этом следует отметить, что процедура фаготипирования не выходит за рамки рутинного микробиологического исследова-

дования и может быть выполнена в большинстве медицинских и исследовательских микробиологических лабораторий [23]. Кроме этого, при наличии специализированной лаборатории практически всегда существует возможность выделения, хранения, адаптации и наработки лечебных доз бактериофагов, специфичных к выделяемым в лечебном учреждении штаммам – возбудителям ИСМП [25].

**Современные возможности борьбы с биологическими пленками возбудителей ИСМП.** На XI съезде Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов было отмечено, что активные социально-экономические преобразования, осуществляемые в России, требуют новых подходов к организации и проведению эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями, внедрения передовых технологий профилактики инфекций. Одной из форм такой профилактики может быть изучение способности этиологических агентов ИСМП образовывать биопленки на абиотических объектах с целью эффективной деструкции образовавшегося микробиологического сообщества.

Достоверно доказано, что мультивидовые биопленки бактерий и грибов играют основную роль в возникновении и распространении ИСМП, в формировании госпитальных штаммов [10, 13]. Способность бактерий формировать биопленки (БП) рассматривается в настоящее время как один из факторов их вирулентности, при этом разные виды условно-патогенных микроорганизмов обладают различной способностью к образованию БП, и этот фенотипический признак может рассматриваться как фактор вирулентности данного конкретного штамма [14]. Бактерии, образующие БП, проявляют значительно более высокую устойчивость в окружающей среде, в том числе к антимикробным агентам (до 1 000 раз по сравнению с планктонными клетками), дезинфицирующим средствам, физико-химическим факторам среды, что крайне затрудняет борьбу с возбудителями ИСМП и сводит на нет меры профилактики инфекций. Существовая в форме БП, возбудители ИСМП персистируют в госпитальной среде, являясь резервуаром возбудителей инфекции в течение нескольких недель и даже месяцев. «Заселению» БП могут быть подвержены различные объекты госпитальной среды (поверхности кроватей, прикроватных тумбочек, тележек, стульев, телефонов, кнопок вызова и прочие; медицинское диагностическое оборудование и приборы), так как известно, что гладкие поверхности колонизируются так же легко, как и шероховатые, а физические особенности поверхности очень незначительно влияют на адгезию микроорганизмов, равно как и наличие влаги на объектах [19, 22].

Способность к интенсивному биопленкообразованию на абиотических объектах является одним из основных проявлений адаптационных механизмов возбудителей ИСМП, позволяющих им выживать и персистировать в условиях агрессивной (для микроорганизмов) среды МО, которая непрерывно меняется, более того, совершенствуется, исходя из потребностей микроорганизмов, ее создающих. В этой связи понимание закономерностей образования БП позволит найти путь к раскрытию механизмов

формирования госпитальных штаммов микроорганизмов, что послужит совершенствованию системы эпидемиологического надзора за ИСМП.

В целях совершенствования микробиологической диагностики и системы мониторинга биологических свойств возбудителей ИСМП, являющихся важнейшими компонентами системы эпидемиологического надзора, необходимо:

1. Разработать оптимальные методики индикации возбудителей ИСМП, существующих на объектах госпитальной среды в виде БП. Результаты исследований позволят выявлять маркеры вирулентности госпитальных штаммов по признаку эспрессивности биопленкообразования, что предоставит возможность оперативно оценить устойчивость госпитального штамма во внешней среде, с последующим прогнозированием эпидемиологической ситуации по ИСМП в конкретной МО.

2. Создать новые методические подходы к деструкции биопленок возбудителей ИСМП. Проблема поиска надежных способов борьбы со зрелыми биологическими пленками является актуальной не только в медицине, но и на предприятиях перерабатывающей и пищевой промышленности, где образование биопленок на продуктах повышает риск заражения патогенными микроорганизмами пищи и в результате – возникновения значимых инфекций у людей.

В плане реализации поставленных задач для быстрого **обнаружения** биологических пленок на абиотических поверхностях были разработаны химические тесты-индикаторы, основанные на:

а) реакции смеси перекиси водорода и катионов ПАВ с ферментами антиоксидантной защиты;

б) взаимодействии флуорохрома с основными элементами экзополисахаридного матрикса (полисахаридами, белками, липидами) с последующей визуализацией флуорохромного свечения в определенном цветосветовом спектре.

Данные тесты являются экспресс-методами, позволяющими в течение нескольких секунд (по появлению пены в первом случае и флуоресценции – во втором) определить участки помещения с эпидемиологически опасными уровнями клинически значимых микроорганизмов.

Для **борьбы** со зрелыми биопленками использовали как химические (ферменты), так и физические (ксеноновое излучение) методы разрушения экзополисахаридного матрикса. В настоящее время изучено влияние на состояние биологических пленок *E. coli* и *Pseudomonas aeruginosa* таких лизирующих ферментов, как декстроназа, целлюлаза, лидаза и альгинат лиаза, определены их оптимальные концентрации и экспозиции. При использовании импульсных ксеноновых УФ-бактерицидных установок, принцип работы которых основан на плазменно-оптической технологии одномоментной обработки воздуха и открытых поверхностей помещений высокоинтенсивным ультрафиолетовым излучением сплошного спектра (УФИСС), было установлено разрушение биопленки коллекционного штамма *E. coli* ATCC 35218, культивированного на абиотических тест-поверхностях, начиная уже со 2-й минуты воздействия УФИСС.

**Заключение.** Основными научно-практическими направлениями изучения ИСМП на

современном этапе являются исследования в области адаптивных возможностей микроорганизмов во внутрибольничной среде (антибиотикотолерантные формы микроорганизмов, биопленкообразование), способствующих формированию возбудителей ИСМП, устойчивых к широкому кругу антимикробных агентов; поиск новых антимикробных веществ и новых терапевтических подходов, способных преодолеть или предотвратить формирование устойчивости, включая применение адаптированных бактериофагов.

Важно определение гетерогенности популяций клинических изолятов микроорганизмов по признакам адаптивной устойчивости к критическим факторам окружающей среды, в частности, различий в антибиотикотолерантности и биопленкообразовании, которые могут служить новыми эпидемиологическими маркерами внутрибольничных изолятов микроорганизмов, наряду с эпидмаркерами – фаговарами, биоварами, сероварами, применяемыми в практике в настоящее время. Анализ динамики образования антибиотикотолерантных форм микроорганизмов у пациентов позволяет оценить потенциальную эффективность используемых антибиотиков как в индивидуальном порядке, так и в стационаре.

Все вышеперечисленное послужит решением задач Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации, утвержденной указом Президента Российской Федерации и Национальной Концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, утвержденной Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации, что позволит ощутимо усовершенствовать систему эпидемиологического надзора при ИСМП.

#### ЛИТЕРАТУРА

(п. 6–28 см. References)

1. Летаров А.В., Куликов Е.Е. Адсорбция бактериофагов на клетках бактерий // Успехи биологической химии. 2017. Т. 57. С. 153–208.
2. Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года: распоряжение Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 № 2045-р. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://government.ru/docs/all/113492/> (дата обращения: 05.04.2018).
3. Применение установок импульсного ультрафиолетового излучения сплошного спектра в медицинских организациях: МР 3.5.1.0100–15 (утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 26.05.2015). М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016, 8 с.
4. Хохлов А.С. Низкомолекулярные микробные ауторегуляторы. М.: Наука, 1988. 272 с.
5. Эль-Регистан Г.И., Мулюкин А.Л., Николаев Ю.А. и др. Адаптогенные функции внеклеточных ауторегуляторов микроорганизмов // Микробиология. 2006. Т. 75. № 4. С. 446–456.

#### REFERENCES

1. Letarov A.V., Kulikov E.E. Adsorption of bacteriophages on bacterial cells [Adsorption of bacteriophages on bacterial cells]. *Uspekhi biologicheskoy khimii*, 2017, vol. 57, pp. 153–208. (In Russ.)
2. Ob utverzhdenii Strategii preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnoy rezistentnosti v Rossijskoj Federatsii na period do 2030 goda: rasporyazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federatsii ot 25.09.2017 № 2045-r [Approval of Strategy of the prevention of antimicrobial resistance distribution in the Russian Federation for the period till 2030: the order of the Government of the Russian Federation of 25.09.2017 no. 2045-p]. Available at: <http://government.ru/docs/all/113492/> Accessed 05.04.2018. (In Russ.)
3. Primenenie ustanovok impul'snogo ul'trafiioletovogo izlucheniya sploshnogo spektra v meditsinskikh organizatsijakh: MR 3.5.1.0100–15 (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom Rossijskoj Federatsii 26.05.2015) [Use of continuous spectrum pulsed ultraviolet radiation units in medical organizations: MR 3.5.1.0100–15 (approved by the Chief state sanitary doctor of the Russian Federation

- 26.05.2015)]. Moscow: Federal'nyj centr gigeny i epidemiologii Rospotrebнадзора Publ., 2016, 8 p. (In Russ.)
4. Khokhlov A.S. Nizkomolekuljarnye mикробnye autoreguljatory [Low-molecular-weight microbial autoregulators]. Moscow: Nauka Publ., 1988, 272 p. (In Russ.)
5. El'-Registan G.I., Muljukin A.L., Nikolaev Yu.A. et al. Adaptogennye funktsii vnekletochnykh autoreguljatorov mikroorganizmov [Adaptogenic functions of extracellular autoregulators of microorganisms]. *Mikrobiologija*, 2006, vol. 75, no. 4, pp. 446–456. (In Russ.)
6. Allison K.R., Brynildsen M.P., Collins J.J. / Heterogeneous bacterial persisters and engineering approaches to eliminate them // *Curr. Opin. Microbiol.* 2011.14:593–598.
7. Balaban N., Gerdes K., Lewis K., McKinney J.D. / A problem of persistence: still more questions than answers? // *Nat. Rev. Microbiol.* 2013. V. 11. P. 587–591.
8. Beier D., Fuchs T.M., Graeff-Wohlleben H., Gross R. / Signal transduction and virulence regulation in *Bordetella pertussis* // *Mikrobiologia*. 1996. 12. P. 185–196.
9. De Vos M.G.J., Zagorski M., McNally A., Bollenbach T. Interaction networks, ecological stability, and collective antibiotic tolerance in polymicrobial infections. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2017; 114 (40): 10666–10671. DOI: 10.1073/pnas.1713372114
10. Francolini I., Donelli G.; Prevention and Control of Biofilm-Based Medical-Device-Related Infections. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2010; 59: 227–238.
11. Gill J. and Young R.F. «Therapeutic applications of phage biology: history, practice and recommendations» in *Emerging Trends in Antibacterial Discovery, Answering the Call to Arms*, eds A.A. Miller and P.F. Miller (Norfolk: Caister Academic Press). 2011, P. 367–407.
12. Grant S.S., Hung D.T. / Persistent bacterial infections, antibiotic tolerance, and oxidative stress response // *Virulence*. 2013. 4. P. 1–11.
13. Harriott M.M., Noverr M.C. Importance of *Candida*-bacterial polymicrobial biofilms in disease. *Trends Microbiol.* 2011; 19 (11): 557–563.
14. Hoiby N., Ciofu O., Johansen H. K., Song Z. J., Moser C., Jensen P. et al. / The clinical impact of bacterial biofilms. // *International Journal of Oral Sciences*. 2011; 3 (2): 55–65.
15. Kutter E.M., Kuhl S.J., and Abedon S.T. Re-establishing a place for phage therapy in western medicine. *Future Microbiol.* 2015, 10, 685–688.
16. Leung V., Le'vesque C.M. / A stress-inducible quorum-sensing peptide mediates the formation of persister cells with noninherited multidrug tolerance // *J. Bacteriol.* 2012. 194. P. 2265–2274.
17. Lewis K. / Persister cells // *Annu. Rev. Microbiol.* 2010. V. 4. P. 357–372.
18. Lin D.M., Koskella B., Lin H.C. / Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance // *World J. Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017 Aug 6; 8 (3):162–173.
19. Mann E.E., Manna D., Mettetal M.R., May R.M., Dannemiller E.M., Chung K.K. et al. / Surface micropattern limits bacterial contamination // *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. 2014; 17 (3): 28.
20. Manrique P., Dills M., Young M.J. / The human gut phage community and its implications for health and disease // *Viruses*. 2017 Jun 8; 9 (6).
21. O'Neill J. (ed.). (2016). Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance. Available at: [http://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf). Accessed 16.02.2018.
22. Otter J.A., Vickery K., Walker J.T., de Lancey Pulcini E., Stoodley P., Goldenberg S.D. et al. / Surface-attached cells, biofilms and biocide susceptibility: implications for hospital cleaning and disinfection. // *J. Hosp Infect.* 2015; 89 (1): 16–27.
23. Pirnay J.P., Merabishvili M., Van Raemdonck H., De Vos D., Verbeke G. Bacteriophage Production in Compliance with Regulatory Requirements. *Methods Mol Biol*. 2018; 1693: 233–252.
24. Proctor R.A., Kriegeskorte A., Kahl B.C., Becker K., Löffler B., Peters G. *Staphylococcus aureus* small colony variants (SCVs): a road map for the metabolic pathways involved in persistent infections // *Cell Infect Microbiol*. 2014. 4: 99.
25. Sillankorva S. Isolation of Bacteriophages for Clinically Relevant Bacteria. *Methods Mol Biol*. 2018;1693:23–30. DOI: 10.1007/978-1-4939-7395-8\_3 PubMed PMID: 29119429.
26. Silva A.J., Benitez J.A., Wu J.H. / Attenuation of bacterial virulence by quorum sensing-regulated lysis. // *J. Biotechnol.* 2010 Oct 1; 150 (1): 22–30.
27. Young R. / Bacteriophage lysis: mechanism and regulation. // *Microbiol Rev.* 1992 Sep.;56 (3): 430–81.
28. Zgur-Bertok D. / Phenotypic in bacterial populations // *Acta Agric. Slovenica*. 2007. V. 90. P. 17–24.

#### Контактная информация:

**Тутельян** Алексей Викторович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора  
тел.: +7 (495) 672-11-90, e-mail: bio-tav@yandex.ru

#### Contact information:

**Tutel'yan** Aleksey, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Professor, Head of Laboratory of Healthcare-Associated Infections of the Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Rospotrebнадзор  
phone: +7 (495) 672-11-90, e-mail: bio-tav@yandex.ru