

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И АНТИБИОПЛЁНОЧНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА

Зайцева Ю.В.,
Егоров Д.О.,
Бегунов Р.С.,
Хлопотинин А.И.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
университет им. П.Г. Демидова»
(150003, г. Ярославль, ул. Советская, 14,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Зайцева Юлия Владимировна,
e-mail: zjv9@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Соединения на основе конденсированных производных имидазола могут стать основой для разработки клинических терапевтических средств нового поколения для более эффективного лечения резистентных бактериальных инфекций человека. Для этого необходимо проведение исследований, включающих дизайн, синтез и скрининг биологически активных соединений этой группы.

Цель исследования. Изучение влияния полифункциональных производных бензимидазола на выживаемость культуры *Escherichia coli* AB1157 и её способность формировать биоплёнки.

Методы. Антибактериальную активность исследуемых соединений оценивали с использованием метода серийных разведений. Моделирование формирования биоплёнок производилось в лунках иммунологического планшета с последующим окрашиванием биомассы кристаллическим фиолетовым.

Результаты. Было продемонстрировано наличие ингибирующей активности у некоторых из исследуемых соединений на образование биоплёнок грамотрицательной бактерией *E. coli* AB1157. Наиболее выраженный ингибирующий эффект на биоплёнки *E. coli* AB1157 оказывал 5-бром-2-(трифторметил)-1-Н-бензимидазол. Уровень образования биоплёнок снижался в 2–4 раза в районе концентраций 15–60 мкг/мл и в 8–10 раз – при концентрациях 125 мкг/мл и выше.

Заключение. Представленная работа расширяет знания о биологической активности бензимидазолов. Полученные результаты показывают, что производные бензимидазолов являются хорошими кандидатами для разработки новых препаратов против биоплёнок. Полученные данные представляют практический интерес и нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: полифункциональные производные бензимидазола, биоплёнки, антибактериальная активность, *Escherichia coli*

Статья получена: 17.03.2022
Статья принята: 20.04.2022
Статья опубликована: 05.07.2022

Для цитирования: Зайцева Ю.В., Егоров Д.О., Бегунов Р.С., Хлопотинин А.И. Антибактериальная и антибиоплёночная активность полифункциональных производных бензимидазола. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(3): 134-141. doi: 10.29413/ABS.2022-7.3.14

ANTIBACTERIAL AND ANTIBIOFILM ACTIVITY OF POLYFUNCTIONAL BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

Zaitseva Yu.V.,
Egorov D.O.,
Begunov R.S.,
Khlopotin A.I.

P.G. Demidov Yaroslavl State University
(Sovetskaya str. 14, Yaroslavl 150003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Yulia V. Zaitseva,
e-mail: zjv9@mail.ru

ABSTRACT

Introduction. Compounds based on fused imidazole derivatives can become the basis for the development of a new generation of clinical therapeutic agents for more effective treatment of resistant human bacterial infections. This requires research, including the design, synthesis, and screening of biologically active compounds of this group.

The aim. To study the effect of polyfunctional benzimidazole derivatives on the survival of *Escherichia coli* AB1157 culture and its ability to form biofilms.

Methods. The antibacterial activity of the studied compounds was evaluated using the serial dilution method. Modeling of the formation of biofilms was carried out in the wells of an immunological plate with subsequent staining of the biomass with crystal violet.

Results. The inhibitory activity of some of the studied compounds on the formation of biofilms by the Gram-negative bacterium *E. coli* AB1157 was demonstrated. The most pronounced inhibitory effect on *E. coli* AB1157 biofilms was exerted by 5-bromo-2-(trifluoromethyl)-1-H-benzimidazole. The level of biofilm formation decreased by 2–4 times in the area of concentrations of 15–60 µg/ml and by 8–10 times at concentrations of 125 µg/ml and above.

Conclusion. The presented work expands the knowledge about the biological activity of benzimidazoles. The obtained results show that benzimidazole derivatives are good candidates for the development of new drugs against biofilms. The data obtained are of practical interest and need further study.

Key words: polyfunctional benzimidazole derivatives, biofilms, antibacterial activity, *Escherichia coli*

Received: 17.03.2022
Accepted: 20.04.2022
Published: 05.07.2022

For citation: Zaitseva Yu.V., Egorov D.O., Begunov R.S., Khlopotin A.I. Antibacterial and antibiofilm activity of polyfunctional benzimidazole derivatives. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(3): 134-141. doi: 10.29413/ABS.2022-7.3.14

ВВЕДЕНИЕ

В природной среде бактерии обитают преимущественно в составе биоплёнок. Биоплёнка представляет собой структурированное микробное сообщество, которое может включать один или несколько видов микроорганизмов, адгезирующихся на биогенных и абиогенных поверхностях и окружённых сложноорганизованным внеклеточным полимерным матриксом [1, 2].

Способность бактерий существовать в форме биоплёнок играет важную роль в адаптации бактерий к неблагоприятным факторам окружающей среды, таким как изменение температуры, pH, осмотическое давление, окислительный стресс и ограниченные условия питания, а также способствует процессам роста, размножения и патогенеза. Согласно последним данным, микроорганизмы, входящие в состав биоплёнок, в отличие от планктонных клеток, в 10–10 000 раз более устойчивы к действию антибактериальных препаратов. Кроме того, биоплёнки способны противостоять ответу иммунной системы организма-хозяина за счёт недоступности бактерий в матриксе для действия антител и фагоцитарных клеток [1, 3]. Образование бактериальных биоплёнок на имплантируемых устройствах (например, катетерах, искусственных суставах, клапанах сердца, линзах и др.) является причиной ряда тяжёлых, чрезвычайно трудно излечиваемых хронических заболеваний [2, 4].

Традиционные антибиотики и дезинфицирующие средства способны подавлять рост планктонных бактерий, но часто неэффективны против биоплёнок. Бактерии быстро развивают устойчивость к такому лечению. Следовательно, крайне важно определить новые стратегии борьбы с инфекцией, связанной с биоплёнками. Для эффективного лечения таких инфекций необходим скрининг биоплёнок-активных, чувствительных и хорошо проникающих антибиотиков.

Недавно было обнаружено, что соединения на основе конденсированных производных имидазола могут предотвращать образование бактериальной биоплёнки у грамотрицательных и грамположительных бактериальных патогенов, включая *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, на различных типах поверхностей [5–8]. Кроме того, они являются первыми соединениями, которые, как было выявлено, снижают образование устойчивых к антибиотикам клеток-персистеров (метаболически неактивные бактериальные клетки, которые не растут и не умирают под воздействием бактерицидных концентраций антибиотиков). Таким образом, молекулы на основе конденсированных производных имидазола могут стать основой разработки клинических терапевтических средств следующего поколения для более эффективного лечения резистентных бактериальных инфекций человека [9]. Однако работы в этой области единичны, и, несомненно, необходимы дополнительные исследования, включающие дизайн, синтез и скрининг биологически активных соединений этой группы.

Целью данного исследования являлось изучение влияния ряда производных бензимидазола, часть из ко-

торых ранее в литературе не описана, на выживаемость культуры *Escherichia coli* AB1157 и её способность формировать биоплёнки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Производные бензимидазолов

Синтез соединений **1–3** и **11** проводили кипячением бензол-1,2-диамина в муравьиной (получение бензимидазола **1**), уксусной в присутствии HCl (**2**), трифторуксусной (**3**) кислотах и 4,5-диметилбензол-1,2-диамина в муравьиной кислоте (**11**). 2-Бензил-1-*H*-бензимидазол (**4**) был выделен из коммерческого препарата дибазол. Введение атомов галогенов и нитрогрупп в 2-(трифторметил)-1-*H*-бензимидазол осуществляли в ходе реакции ароматического электрофильного замещения в серной кислоте с бромсукцинимидом (получение соединения **5**), с хлорсукцинимидом (**6**) и смесью $\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ (**7** и **8**). Морфолинсодержащие структуры **9** и **10** были получены замещением атомов галогенов в соответствующих дигалогенпроизводных. Синтез *N*-арилзамещённых бензимидазолов **13** и **14** осуществляли при 120 °C в реакции $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 2-(трифторметил)-1-*H*-бензимидазола с 2,4-динитрохлор- и 5,6-дихлор-2-(трифторметил)-1-*H*-бензимидазола с 2-нитро-4-(трифторметил)хлорбензолом.

Штаммы и условия культивирования

Биологическую активность *in vitro* оценивали в отношении грамотрицательной бактерии *E. coli* AB1157. Штамм *E. coli* AB1157 получен из коллекции Института молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (Москва). Штамм *E. coli* AB1157 выращивали на жидкой среде LB по Miller («ДиаМ», Россия) при 37 °C.

Оценка антибактериальной активности

Антимикробную активность исследуемых соединений оценивали с использованием метода серийных разведений [10]. Тестирование методом серийных разведений проводили в стерильных 96-луночных планшетах для иммунологических исследований в объёме 0,2 мл с конечной концентрацией исследуемого микроорганизма примерно 10^6 КОЕ/мл. Тестируемые соединения готовили в ДМСО, конечная концентрация которого не превышала 0,05 %. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) была определена как концентрация тестируемого соединения, которая полностью подавляла рост бактерий после 24 часов инкубации при 37 °C. Рост бактерий определяли путём измерения поглощения при 600 нм с использованием планшетного фотометра iMark (Bio-Rad). Эксперименты проводились в 4-кратной повторности для каждого разведения антибактериального препарата. Все эксперименты проводились трижды.

Анализ бактериальных биоплёнок

Свежую культуру *E. coli* AB1157 высевали в среду LB и инкубировали при аэрации в течение 24 часов при температуре 37 °C. Затем культуру разбавляли в 300 раз в среде LB. Для измерения уровня образования био-

плёнок культуры выращивали в полистироловых планшетах с добавлением исследуемых соединений (не более 10 % от общего объёма) и при постоянном перемешивании в шейкер-инкубаторе BiosanES-20 при температуре 37 °С. Продолжительность роста клеток 24 часа была оптимальной для формирования биоплёнок; после этого времени уровень образования биоплёнок не изменялся, или даже несколько уменьшался. Далее определяли рост планктонных, т. е. неприкреплённых, клеток (ОП₆₀₀). Уровень образования биоплёнок оценивали после удаления среды, трёхкратной промывки ячеек водой и окрашивания прикреплённых клеток красителем кристаллический фиолетовый (в течение 40 минут). После окрашивания жидкость удаляли, ячейки промывали три раза дистиллированной водой. Краситель из биоплёнок экстрагировали 96%-м этанолом (в течение 40 минут), оптическую плотность раствора измеряли при 600 нм. Для измерения использовали Microplate Reader Model 2550 (Bio-Rad, США).

Влияние производных бензимидазола на планктонный рост клеток и биоплёнки оценивалось сравнением выборок из восьми повторностей и контроля, за который принималась культура без добавления исследуемых соединений. Для оценки результатов каждого опыта была сделана поправка на оптическую плотность исследуемых соединений.

Математическая обработка данных

Статистическая обработка полученных в ходе эксперимента данных включала вычисление описательных статистик (среднее арифметическое, стандартное отклонение, 95-процентный доверительный интервал для среднего значения), применение критериев статистической значимости и дисперсионного анализа. Для обнаружения статистически значимых различий между средними значениями признака в двух независимых выборках нами применялся t-критерий Стьюдента (t-test, independent, byvariables). T-критерий Стьюдента использовался при условии нормального распределения и статистически незначительного отличия дисперсий сравниваемых признаков. В качестве критического уровня значимости в нашей работе было принято значение $p = 0,05$. Статистический анализ данных проводился при помощи программ Statistica (StatSoft Inc., США) и Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для исследований использовали широкий ряд производных бензимидазола, содержащих заместители различной электронной природы. Данные функциональные группы являются хорошо известными фармакофорными фрагментами, часто присутствующими в биологически активных соединениях.

Ряд замещённых бензимидазолов (14 соединений, рис. 1) подвергали скринингу на антибактериальную и антибиоплёночную активность в отношении штамма *E. coli* AB1157. Антимикробную активность исследуемых соединений оценивали с использованием метода серийных разведений. Для работы использовали разведения исследуемых веществ от 0,003 до 1 мг/мл. Как видно из данных таблицы (табл. 1), большинство исследованных соединений не оказывают выраженного антибактериального действия на грамотрицательный штамм *E. coli* AB1157. Значение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для большинства исследуемых производных бензимидазола составило 1000 мкг/мл.

Соединения **5** и **14** проявляли некоторую активность против *E. coli* AB1157, ингибируя рост бактерий на 40–50 % при концентрациях 500 и 250 мкг/мл соответственно. Соединения **4** и **7** проявили наиболее выраженную антибактериальную активность, демонстрируя ингибирование роста более чем на 90 % при концентрации 125 мкг/мл и выше.

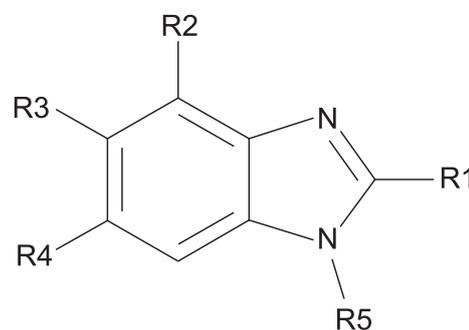


РИС. 1.

Структура исследуемых производных бензимидазола

FIG. 1.

Structure of the studied benzimidazole derivatives

- 1) R1=R2=R3=R4=R5=H; 2) R1=CH₃, R2=R3=R4=R5=H; 3) R1=CF₃, R2=R3=R4=R5=H; 4) R1=CH₂Ph, R2=R3=R4=R5=H; 5) R1=CF₃, R3=Br, R2=R4=R5=H; 6) R1=CF₃, R3=R4=Cl, R2=R5=H; 7) R1=CF₃, R3=R4=NO₂, R2=R5=H; 8) R1=CF₃, R3=NO₂, R2=R4=R5=H; 9) R1=CF₃, R3=Cl, R4=N(CH₂CH₂)₂O, R2=R5=H; 10) R1=C₂H₅, R3=Cl, R4=N(CH₂CH₂)₂, R2=R5=H; 11) R1=R2=R5=H, R3=R4=CH₃; 12) R1=R5=H, R2=NO₂, R3=R4=CH₃; 13) R1=CF₃, R2=R3=R4=H, R5=2,4-NO₂Ph; 14) R1=CF₃, R3=R4=Cl, R2=H, R5=2-NO₂-CF₃-Ph.

Моделирование формирования биоплёнок производилось *in vitro* в лунках иммунологического планшета с последующим окрашиванием биомассы кристаллическим фиолетовым. Соединения, которые показали наиболее выраженную антибактериальную активность, демонстрировали лучшие результаты и в отношении ингибирования биоплёнок *E. coli* AB1157. При действии 5,6-диметил-1-*H*-бензимидазола (**11**) уровень образования биоплёнок *E. coli* AB1157 снижался в 2–4 раза в районе концентраций 125–250 мкг/мл и в 8–10 раз при концентрациях 500 мкг/мл и выше по сравнению с биоплёнками, сформированными в отсутствие этого соединения (рис. 2а). Соединение **8** вызывало резкое снижение биомассы биоплёнок *E. coli* AB1157 в 4–8 раз при концентрациях 125 мкг/мл и выше (рис. 2б).

ТАБЛИЦА 1
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ
БЕНЗИМИДАЗОЛА

№	Соединение	МИК, мкг/мл
1	1- <i>H</i> -бензимидазол	> 1000
2	2-метил-1- <i>H</i> -бензимидазол	> 1000
3	2-(трифторметил)-1- <i>H</i> -бензимидазол	> 1000
4	2-бензил-1- <i>H</i> -бензимидазол	> 1000
5	5-бром-2-(трифторметил)-1- <i>H</i> -бензимидазол	125
6	5,6-дихлор-2-(трифторметил)-1- <i>H</i> -бензимидазол	500
7	5,6-динитро-2-(трифторметил)-1- <i>H</i> -бензимидазол	> 1000
8	5-нитро-2-(трифторметил)-1- <i>H</i> -бензимидазол	125
9	5-хлор-2-(трифторметил)-6-морфолин-4-ил-1- <i>H</i> -бензимидазол	> 1000
10	5-хлор-2-этил-6-морфолин-4-ил-1- <i>H</i> -бензимидазол	> 1000
11	5,6-диметил-1- <i>H</i> -бензимидазол	500
12	4-нитро-5,6-диметил-1- <i>H</i> -бензимидазол	> 1000
13	1-(2,4-динитрофенил)-2-(трифторметил)-1- <i>H</i> -бензимидазол	> 1000
14	5,6-дихлор-1-[2-нитро-4-(трифторметил)фенил]-2-(трифторметил)-1- <i>H</i> -бензимидазол	> 1000

TABLE 1
ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF BENZIMIDAZOLE
DERIVATIVES

Интересно, что при концентрациях, не подавляющих или слабо подавляющих рост бактерий, эти и некоторые другие исследованные соединения (**1**, **2** и **4**) стимулировали формирование биоплёнок. Подобный эффект стимуляции образования биоплёнок при действии субингибиторных концентраций был показан ранее и для некоторых известных антибактериальных препаратов, например аминогликозидов [11] и нитрофуранов [12]. Усиление образования биоплёнок при концентрациях антибактериальных препаратов, не подавляющих рост бактерий, вероятно, представляет собой полезную стратегию для патогенных бактерий, облегчая их выживаемость после интенсивной антибактериальной терапии, когда небольшие количества препаратов остаются в организме.

Наиболее выраженный ингибирующий эффект на биоплёнку *E. coli* AB1157 оказывал 5-бром-2-(трифторметил)-1-*H*-бензимидазол (**5**). Уровень образования биоплёнок снижался в 2–4 раза уже в районе концентраций 15–60 мкг/мл и в 8–10 раз при концентрациях 125 мкг/мл и выше по сравнению с биоплёнками, сформированными в отсутствие этого соединения (рис. 2в).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы активно ведётся скрининг различных соединений, влияющих на процессы биоплёнокообразования. Формирование биоплёнки является важным фактором, способствующим развитию бактериальной инфекции. Образование биоплёнок патогенными

бактериями является серьёзной проблемой антибактериальной терапии [2, 4]. Существует жизненная необходимость в разработке новых антибактериальных средств с новыми механизмами действия.

Бензимидазолы и их аналоги – известные биологически активные азотсодержащие гетероциклы, обладающие широким спектром биологической активности, такой как антибактериальная, противогрибковая, противовирусная и противопаразитарная [9]. Структурное сходство бензимидазольного ядра с пуриновым ядром в нуклеотидах делает производные бензимидазола привлекательными лигандами для взаимодействия с биополимерами живой системы. В связи с этим, бензимидазольное ядро считается перспективной структурой для разработки соединений, которые предположительно могут обладать биологической активностью [9, 13].

Согласно результатам исследований, антибактериальный механизм бензимидазолов обусловлен их структурным сходством с пуринами. Известно, что пурины играют важную роль в биосинтезе нуклеиновых кислот и белков клеточной стенки бактерий. Бензимидазолы могут действовать как конкурентные ингибиторы и замещать пурины, тем самым блокируя биосинтез ключевых компонентов, убивая или ингибируя рост бактерий.

В данной работе было интересно проследить взаимосвязь между структурой бензимидазолов и их биологической активностью. Исследовалось влияние различных модификаций, внесённых в бензимидазольный каркас, на антибактериальную и антибиоплёночную активность полученных химических соединений.

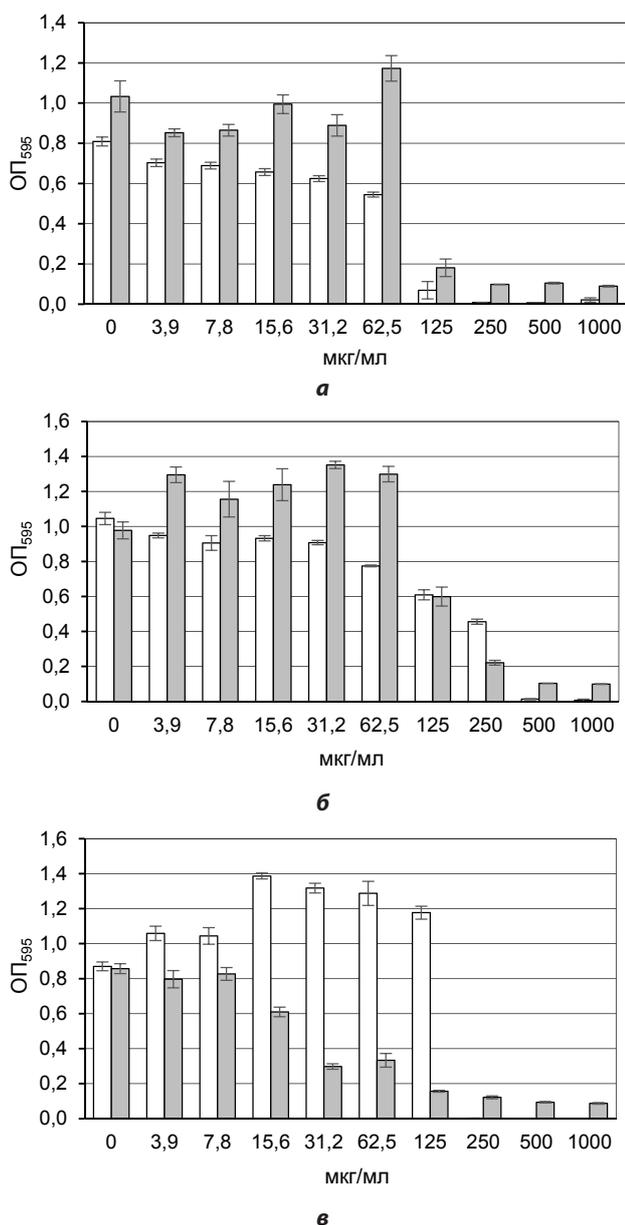


РИС. 2. Рост бактерий *E. coli* AB1157 в форме биоплёнки (тёмные столбцы) и планктона (светлые столбцы) на среде с добавлением производных бензимидазола: **а** – 5-нитро-2-(трифторметил)-1-Н-бензимидазол (8); **б** – 5,6-диметил-1-Н-бензимидазол (11); **в** – 5-бром-2-(трифторметил)-1-Н-бензимидазол (5)

FIG. 2. Growth of *E. coli* AB1157 bacteria in the form of a biofilm (dark columns) and plankton (light columns) on a medium supplemented with benzimidazole derivatives: **а** – 5-nitro-2-(trifluoromethyl)-1-Н-benzimidazole (8); **б** – 5,6-dimethyl-1-Н-benzimidazole (11); **в** – 5-bromo-2-(trifluoromethyl)-1-Н-benzimidazole (5)

Было изучено 13 производных бензимидазола, содержащих различные заместители, как в бензольном, так и имидазольном циклах. Для установления влияния структуры фармакофоров в молекуле на антимикробную активность проводили сравнение с биологической активностью незамещённого бензимидазола (1).

Оказалось, что введение заместителей (соединения 2–4) во второе положение бензимидазола никак не влияло на значение **МИК**. *N*-арилзамещённые гетероциклы (13, 14) также не обладали высокой биологической активностью. В большей степени оказывало влияние наличие функциональных групп в бензольном кольце. Из таких структур наибольшей антибактериальной и антибиоплёночной активностью обладали бензимидазолы, содержащие, помимо трифторметильной группы в имидазольном цикле, атом брома (соединение 5) или нитрогруппу (соединение 6) в положении 5 бензольного фрагмента конденсированного гетероцикла.

5-бром-2-(трифторметил)-1-Н-бензимидазол (5) оказывал наиболее выраженный ингибирующий эффект на биоплёнку *E. coli* AB1157. Интересно, что снижение уровня образования биоплёнок происходило при концентрациях, не влияющих на планктонный рост клеток (15–60 мкг/мл, рис. 2в). Следовательно, уменьшение биомассы формируемых биоплёнок не связано с гибелью клеток в исследуемой культуре. Такие соединения являются наиболее перспективными, поскольку они оказывают ограниченное селективное давление на выживание бактерий по сравнению с антибиотиками, не убивая клетки, а всего лишь снижая их способность формировать биоплёнки.

В настоящее время механизмы действия этих соединений на процесс образования биоплёнок недостаточно изучены. Биоплёнкообразование представляет собой сложный многостадийный процесс, и эти вещества могут влиять на один или несколько факторов. Необходимы дополнительные исследования для раскрытия природы этих явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная работа расширяет знания о биологической активности бензимидазолов. Установлено наличие выраженной ингибирующей активности некоторых из исследуемых соединений на образование биоплёнок грамотрицательной бактерией *E. coli* AB1157. Полученные результаты показывают, что производные бензимидазола являются хорошими кандидатами для разработки новых агентов против биоплёнок. В данной работе были показаны некоторые корреляции между структурными и биологическими эффектами. Однако изучение механизмов действия соединений этого класса требует дополнительных исследований.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках Программы развития ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова», проект № П2-К-1-Г-1/2021.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maunders E, Welch M. Matrix exopolysaccharides; the sticky side of biofilm formation. *FEMS Microbiol Lett.* 2017; 364(13): fnx120. doi: 10.1093/femsle/fnx120
2. Wu H, Moser C, Wang HZ, Høiby N, Song ZJ. Strategies for combating bacterial biofilm infections. *Int J Oral Sci.* 2015; 7(1): 1-7. doi: 10.1038/ijos.2014.65
3. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov.* 2003; 2(2): 114-122. doi: 10.1038/nrd1008
4. Høiby N, Ciofu O, Johansen HK, Song ZJ, Moser C, Jensen PØ, et al. The clinical impact of bacterial biofilms. *Int J Oral Sci.* 2011; 3(2): 55-65. doi: 10.4248/IJOS11026
5. Jabłońska-Wawrzyszka A, Rogala P, Czerwonka G, Gałczyńska K, Drabik M, Dańczuk M. Ruthenium complexes with 2-pyridin-2-yl-1H-benzimidazole as potential antimicrobial agents: Correlation between chemical properties and anti-biofilm effects. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(18): 10113. doi: 10.3390/ijms221810113
6. Sambanthamoorthy K, Gokhale AA, Lao W, Parashar V, Neiditch MB, Semmelhack MF, et al. Identification of a novel benzimidazole that inhibits bacterial biofilm formation in a broad-spectrum manner. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(9): 4369-4378. doi: 10.1128/AAC.00583-11
7. Shrestha L, Kayama S, Sasaki M, Kato F, Hisatsune J, Tsuruda K, et al. Inhibitory effects of antibiofilm compound 1 against *Staphylococcus aureus* biofilms. *Microbiol Immunol.* 2016; 60(3): 148-159. doi: 10.1111/1348-0421.12359
8. Zha GF, Preetham HD, Rangappa S, Sharath Kumar KS, Girish YR, Rakesh KP, et al. Benzimidazole analogues as efficient arsenals in war against methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) and its SAR studies. *Bioorg Chem.* 2021; 115: 105175. doi: 10.1016/j.bioorg.2021.105175
9. Song D, Ma S. Recent development of benzimidazole-containing antibacterial agents. *ChemMedChem.* 2016; 11(7): 646-659. doi: 10.1002/cmdc.201600041
10. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004.
11. Hoffman LR, D'Argenio DA, MacCoss MJ, Zhang Z, Jones RA, Miller SI. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation. *Nature.* 2005; 436(7054): 1171-1175. doi: 10.1038/nature03912
12. Zaitseva J, Granik V, Belik A, Koksharova O, Khmel I. Effect of nitrofurans and NO generators on biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 and *Burkholderia cenocepacia* 370. *Res Microbiol.* 2009; 160(5): 353-357. doi: 10.1016/j.resmic.2009.04.007
13. Bansal Y, Kaur M, Bansal G. Antimicrobial potential of benzimidazole derived molecules. *Mini Rev Med Chem.* 2019; 19(8): 624-646. doi: 10.2174/1389557517666171101104024

REFERENCES

1. Maunders E, Welch M. Matrix exopolysaccharides; the sticky side of biofilm formation. *FEMS Microbiol Lett.* 2017; 364(13): fnx120. doi: 10.1093/femsle/fnx120
2. Wu H, Moser C, Wang HZ, Høiby N, Song ZJ. Strategies for combating bacterial biofilm infections. *Int J Oral Sci.* 2015; 7(1): 1-7. doi: 10.1038/ijos.2014.65
3. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov.* 2003; 2(2): 114-122. doi: 10.1038/nrd1008
4. Høiby N, Ciofu O, Johansen HK, Song ZJ, Moser C, Jensen PØ, et al. The clinical impact of bacterial biofilms. *Int J Oral Sci.* 2011; 3(2): 55-65. doi: 10.4248/IJOS11026
5. Jabłońska-Wawrzyszka A, Rogala P, Czerwonka G, Gałczyńska K, Drabik M, Dańczuk M. Ruthenium complexes with 2-pyridin-2-yl-1H-benzimidazole as potential antimicrobial agents: Correlation between chemical properties and anti-biofilm effects. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(18): 10113. doi: 10.3390/ijms221810113
6. Sambanthamoorthy K, Gokhale AA, Lao W, Parashar V, Neiditch MB, Semmelhack MF, et al. Identification of a novel benzimidazole that inhibits bacterial biofilm formation in a broad-spectrum manner. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(9): 4369-4378. doi: 10.1128/AAC.00583-11
7. Shrestha L, Kayama S, Sasaki M, Kato F, Hisatsune J, Tsuruda K, et al. Inhibitory effects of antibiofilm compound 1 against *Staphylococcus aureus* biofilms. *Microbiol Immunol.* 2016; 60(3): 148-159. doi: 10.1111/1348-0421.12359
8. Zha GF, Preetham HD, Rangappa S, Sharath Kumar KS, Girish YR, Rakesh KP, et al. Benzimidazole analogues as efficient arsenals in war against methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) and its SAR studies. *Bioorg Chem.* 2021; 115: 105175. doi: 10.1016/j.bioorg.2021.105175
9. Song D, Ma S. Recent development of benzimidazole-containing antibacterial agents. *ChemMedChem.* 2016; 11(7): 646-659. doi: 10.1002/cmdc.201600041
10. Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs: Guidelines. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2004. (In Russ.)
11. Hoffman LR, D'Argenio DA, MacCoss MJ, Zhang Z, Jones RA, Miller SI. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation. *Nature.* 2005; 436(7054): 1171-1175. doi: 10.1038/nature03912
12. Zaitseva J, Granik V, Belik A, Koksharova O, Khmel I. Effect of nitrofurans and NO generators on biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 and *Burkholderia cenocepacia* 370. *Res Microbiol.* 2009; 160(5): 353-357. doi: 10.1016/j.resmic.2009.04.007
13. Bansal Y, Kaur M, Bansal G. Antimicrobial potential of benzimidazole derived molecules. *Mini Rev Med Chem.* 2019; 19(8): 624-646. doi: 10.2174/1389557517666171101104024

Сведения об авторах

Зайцева Юлия Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экомониторинга и контроля качества, доцент кафедры ботаники и микробиологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова», e-mail: zjv9@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9522-010X>

Егоров Дмитрий Олегович – аспирант кафедры ботаники и микробиологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова», e-mail: egorovv97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9109-023X>

Бегунов Роман Сергеевич – кандидат химических наук, доцент Института фундаментальной и прикладной химии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова», e-mail: beginov@bio.uniyar.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4610-9744>

Хлопотинин Александр Игоревич – аспирант Института фундаментальной и прикладной химии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова», e-mail: mouthleg547@gmail.com

Information about the authors

Yulia V. Zaitseva – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Ecobiomonitoring and Quality Control, Associate Professor at the Department of Botany and Microbiology, P.G. Demidov Yaroslavl State University, e-mail: zjv9@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9522-010X>

Dmitry O. Egorov – Postgraduate at the Department of Botany and Microbiology, P.G. Demidov Yaroslavl State University, e-mail: egorov97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9109-023X>

Roman S. Begunov – Cand. Sc. (Chem.), Associate Professor at the Institute of Fundamental and Applied Chemistry, P.G. Demidov Yaroslavl State University, e-mail: beginov@bio.uniyar.ac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4610-9744>

Alexander I. Khlopotin – Postgraduate at the Institute of Fundamental and Applied Chemistry, P.G. Demidov Yaroslavl State University, e-mail: mouthleg547@gmail.com

Статья опубликована в рамках Второй Всероссийской научной конференции с международным участием «Механизмы адаптации микроорганизмов к различным условиям среды обитания».