

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ БИОПЛЁНКОПРОДУЦИРУЮЩИМИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Фадеева Т.В.,
Невежина А.В.

ФГБНУ «Иркутский научный центр
хирургии и травматологии» (664003,
г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Невежина Анна Владимировна,
e-mail: n4nnna@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Лечение инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, становится всё более сложной задачей из-за их множественной резистентности к современным противомикробным препаратам. Способность образовывать биоплёнки является решающим признаком вирулентности *K. pneumoniae*. Биоплёнки представляют собой сложные бактериальные сообщества, состоящие из одного или нескольких видов, заключённых во внеклеточный матрикс, состоящий из белков, углеводов и ДНК. Ингибирование и уничтожение биоплёнкопродуцирующих штаммов антибиотиками часто требует более высоких концентраций, чем те, которые требуются для подавления планктонных бактерий. Увеличение дозировки может значительно варьироваться в зависимости от многих факторов их вирулентности. Поэтому в последнее время ведётся поиск альтернативных методов лечения. В настоящем обзоре были проанализированы данные из литературных источников для получения представления об основных факторах вирулентности с акцентом на роль биоплёнок в повышении устойчивости к антимикробным препаратам, что подчёркивает важность этого механизма для приспособленности бактерий. Поиск литературы проводился с использованием электронных информационных ресурсов PubMed, Google Scholar и eLibrary. Глубина поиска – с 2000 г. по настоящее время; доля источников, опубликованных за последние 5 лет, составила 63 %. Используемые при поиске ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*; биоплёнка; факторы вирулентности; лечение инфекции; комбинированная терапия. В обзоре раскрыты представления о различии патотипов *K. pneumoniae*, гипервирулентного и классического, и их взаимосвязи с биоплёнкообразованием. Охарактеризованы состав и регуляция биоплёнки, кратко изложены некоторые факторы, влияющие на структуру биоплёнки. Также приведены некоторые новые комбинированные стратегии лечения инфекций, вызванных биоплёнкообразующей *K. pneumoniae*. Понимание воздействия антимикробных препаратов на биоплёнку имеет первостепенное значение для клинической практики в связи с повышенным уровнем устойчивости и распространением резистентности среди возбудителей инфекций.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, биоплёнка, факторы вирулентности, лечение инфекции, комбинированная терапия

Статья поступила: 15.10.2024

Статья принята: 13.12.2024

Статья опубликована: 28.12.2024

Для цитирования: Фадеева Т.В., Невежина А.В. Новые стратегии лечения инфекций, вызванных биоплёнкопродуцирующими *Klebsiella pneumoniae*. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(6): 63-75. doi: 10.29413/ABS.2024-9.6.7

NEW STRATEGIES FOR THE TREATMENT OF INFECTIONS CAUSED BY BIOFILM-PRODUCING *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Fadeeva T.V.,
Nevezhina A.V.

Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology (Bortsov
Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Anna V. Nevezhina,
e-mail: n4nna@yandex.ru

ABSTRACT

Treatment of Klebsiella pneumoniae infections is becoming increasingly challenging due to their multiple resistance to current antimicrobials. The ability to form biofilms is a critical virulence feature of K. pneumoniae. Biofilms are complex bacterial communities consisting of one or more species embedded in an extracellular matrix of proteins, carbohydrates, and DNA. Inhibition and killing of biofilm-producing strains with antibiotics often requires higher concentrations than those required to suppress planktonic bacteria. Dosage increases can vary significantly depending on many of their virulence factors. Therefore, alternative treatments have been sought recently. In this review, the literature was analyzed to gain insight into the major virulence factors with an emphasis on the role of biofilms in enhancing antimicrobial resistance, highlighting the importance of this mechanism for bacterial adaptation. The literature search was conducted using the electronic information resources PubMed, Google Scholar and eLibrary. The search depth was limited from 2000 to the present, the share of literature for the last 5 years was 63 %. The keywords used in the search were: Klebsiella pneumoniae, biofilm, virulence factors, infection treatment, combination therapy. The concepts of the difference between the pathotypes of K. pneumoniae, hypervirulent and classical, and their relationship with biofilm formation are revealed. The composition and regulation of biofilm are characterized, some factors influencing the structure of biofilm are briefly described. Some new combination strategies for the treatment of infections caused by biofilm-forming K. pneumoniae are also presented. Understanding the effect of antimicrobials on biofilms is of paramount importance for clinical practice due to the increased level of resistance and the spread of resistance among infectious agents.

Key words: *Klebsiella pneumoniae, biofilm, virulence factors, treatment of infection, combination therapy*

Received: 15.10.2024
Accepted: 13.12.2024
Published: 28.12.2024

For citation: Fadeeva T.V., Nevezhina A.V. New strategies for the treatment of infections caused by biofilm-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(6): 63-75. doi: 10.29413/ABS.2024-9.6.7

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции, вызываемые *Klebsiella pneumoniae*, представляют собой серьёзную проблему из-за растущей устойчивости штаммов к антибиотикам, а рост и распространение новых штаммов вызывают научный и практический интерес. Согласно литературным данным, за последние несколько лет *K. pneumoniae* стала ведущим возбудителем инфекций среди группы ESCAPE-патогенов [1]. В мае 2024 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала обновлённый список приоритетных бактериальных патогенов, где *Enterobacterales*, устойчивые к цефалоспорином третьего поколения и карбапенемам, включены в категорию наиболее приоритетных для общественного здравоохранения. Изучая распространённость устойчивости к антибиотикам клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных в различных регионах России в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2020–2021 гг., М.В. Эйдельштейн и соавт. выявили крайне высокую частоту резистентности к цефалоспорином (более 80 %), а также высокую частоту сочетанной устойчивости нозокомиальных штаммов к аминогликозидам и фторхинолонам (42–85 %). Частота продукции карбапенемаз среди нозокомиальных изолятов составила 65,32 %. По данным этого исследования, у *K. pneumoniae* отмечается быстрое нарастание устойчивости к карбапенемам, в основном за счёт распространения карбапенемаз трёх основных групп – ОХА-48, NDM и KPC [2]. S. Paudel и соавт. наблюдали значительную связь между продукцией биоплёнки и проявлением множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) [3]. В исследовании I. Al-Ani распространённость инфекции *K. pneumoniae* была значительной среди возрастных групп 40–59 лет, а пациенты в возрасте моложе 20 или старше 60 лет демонстрировали более низкую восприимчивость к инфекции *Enterobacteriaceae*, к которой относится и *K. pneumoniae* [4]. Понимание воздействия антимикробных препаратов на биоплёнку имеет первостепенное значение для клинической практики в связи с повышенным уровнем устойчивости и распространением резистентности среди возбудителей инфекций. Поиск и анализ статей проводился с использованием поисковых баз PubMed, Google Scholar и eLibrary, из которых была тщательно отобрана информация, касающаяся роли биоплёнок *K. pneumoniae* в повышении устойчивости к антимикробным препаратам и рассмотрены новые методы, ориентированные на уничтожение биоплёнок, включая комбинированные стратегии. В перспективе эти методы могут быть использованы как самостоятельные подходы или в сочетании друг с другом для более эффективного лечения бактериальных инфекций, особенно в условиях растущей антибиотикорезистентности.

ХАРАКТЕРИСТИКА *K. PNEUMONIAE*

K. pneumoniae относится к семейству энтеробактерий (*Enterobacteriaceae*). Это условно-патогенная грамо-

трицательная, инкапсулированная, неподвижная бактерия размером 0,6–6 мкм на 0,3–1 мкм, встречающаяся в окружающей среде (почва, поверхностные воды, абиотические поверхности, в том числе медицинские инструменты). Колонизируя слизистые оболочки ротоглотки и желудочно-кишечного тракта человека, при попадании в организм бактерия может проявлять высокую степень вирулентности и устойчивость к антибиотикам, что подчёркивает важность лучшего понимания патогенеза *K. pneumoniae* [5].

Клебсиеллы представляют большую опасность для пациентов с ослабленным иммунитетом, вызывая как локальные, так и генерализованные инфекции. Штаммы *K. pneumoniae* являются частой причиной пневмонии, инфекции мочевыводящих путей и инфекции кровотока [6], гнойно-септические осложнения. *K. pneumoniae* приобретает устойчивость к антимикробным препаратам посредством плазмид и транспозонов, кодирующих β-лактамазы и насосы оттока. Мутации в различных белках, таких как β-лактамазы, эффлюксные белки, белки внешней мембраны, ферменты репликации генов, комплексы синтеза белков и ферменты транскрипции, также вызывают резистентность [7]. Вариации в геноме позволяют распределить штаммы на условно-патогенные, гипервирулентные и антибиотикорезистентные [8]. В свою очередь, согласно современным критериям, различают два патотипа *K. pneumoniae* – классический (*скр*) и гипервирулентный (*hvKp*). При этом патогенные формы *скр* и *hvKp* трудно поддаются лечению из-за их генов устойчивости к противомикробным препаратам. В России первые сообщения о выделении гипервирулентных изолятов *K. pneumoniae* появились в 2018–2020 гг. [9]. Было показано, что штаммы *hvKp* продуцируют больше биоплёнки, чем классические *K. pneumoniae* [10]. Признаками, указывающими на инфекцию *hvKp*, являются её способность поражать здоровых людей любого возраста и склонность инфицированных пациентов к множественным очагам инфекции, что является необычным явлением для других представителей семейства *Enterobacteriaceae* [11]. Ранее считалось, что основной характеристикой штаммов *hvKp* была гипермуковязкость [12]. Гипермуковязкость определяется с помощью «стринг-теста». Тест заключается в способности слизи, зацепленной бактериальной петлёй из колонии на кровяном агаре, формировать «тяж» длиной не менее чем высота бортика чашки Петри (около 5 мм) [1]. Однако было показано, что, во-первых, не все гипермукоидные клебсиеллы гипервирулентны, во-вторых, не все гипервирулентные клебсиеллы гипермукоидны [9, 13]. В то же время не было обнаружено различий в биоплёнокообразовании между изолятами с гипермуковязким и не-гипермуковязким фенотипами [14]. По сравнению с гипервирулентной *K. pneumoniae* классическая *K. pneumoniae* имеет тенденцию к приобретению устойчивости к антибиотикам. Исследование B. Dan и соавт. показало, что гены *tmpA*, *K1* или *K2*, и *kfu* были высоко ассоциированы с *hvKp* [15]. В связи с проблемой дифференцирования патотипов в настоящий момент в лабораториях клинической микробиологии от-

существуют критерии для идентификации *hvkp* и существует необходимость разработки диагностических тестов для скрининга штаммов *K. pneumoniae* [8]. Классификация *K. pneumoniae* на основании антигенов позволяет выделять серогруппы и серотипы. Серогруппа включает в себя серотипы, которые выявляются на основании антигенов. Наиболее часто используемые для серотипирования клебсиелл – это O- и K-антигены. Среди них наиболее известные серотипы, ассоциированные с инфекциями, – это K1 и K2 [16].

ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ

K. pneumoniae обладает несколькими патогенными факторами, которые способствуют её способности вызывать инфекции. К ним относятся: 1) капсула, которая защищает от фагоцитоза и способствует адгезии на абиотических и биотических поверхностях; 2) липополисахарид и фимбрии; 3) карбапенемазы; 4) образование биоплёнок и др.

Капсула. Капсула бактерии *Klebsiella* играет важную роль в адгезии и патогенности этой группы микроорганизмов [17]. Она помогает бактериям уклоняться от фагоцитоза, что позволяет им лучше прикрепляться к клеткам хозяина и избегать уничтожения иммунными клетками. Также капсула защищает их от антибиотиков и иммунного ответа. Наличие капсулы связано с повышенной вирулентностью *Klebsiella*, так как она способствует колонизации и инвазии тканей, а гены, ответственные за синтез капсулы (например *rmpA+*, *rmpA2+*, *wcaG*, *wza*, *wzc*), способствуют адгезии и образованию биоплёнки [18, 19]. Некоторые исследования показывают, что капсула может препятствовать образованию биоплёнки у *K. pneumoniae* [17].

Фимбрии. Фимбрии типов 1 и 3 являются важнейшими факторами вирулентности, способствующими образованию биоплёнки [20]. Фимбрии – это нитевидные структуры на поверхности бактерий. Они могут быть различной длины и толщины, и их структура может варьироваться в зависимости от штамма. Фимбрии позволяют *Klebsiella* прикрепляться к клеткам хозяина. В недавнем исследовании клебсиелл-продуцентов β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) было показано, что изоляты *K. pneumoniae*, не экспрессирующие фимбрии типа 3, не могут образовывать биоплёнки [21].

Липополисахарид (ЛПС). ЛПС *Klebsiella* является важным компонентом её внешней мембраны и играет ключевую роль в патогенезе и вирулентности этой бактерии. Липид А, гидрофобная часть, отвечает за токсичность ЛПС и его способность вызывать иммунный ответ. Полисахаридный каркас связывает липид А с олигосахаридной цепью. Другой компонент ЛПС, O-антиген, представляет собой высокомолекулярный полисахарид, который может варьироваться и отвечает за серотипирование [22]. ЛПС является мощным индуктором воспалительной реакции. Он активирует макрофаги и нейтрофилы, что может приводить к высвобождению цитокинов и усилению воспаления. Таким образом, липополисахарид

Klebsiella является ключевым фактором, способствующим её патогенности и взаимодействию с иммунной системой хозяина.

Карбапенемазы. Выработка карбапенемаз, особенно сериновой карбапенемазы KPC и металло-β-лактамаз (MBL), относится к основным распространённым механизмам резистентности у *K. pneumoniae* [23]. БЛРС, принадлежащие к классу А, описаны у семейств *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* и рода *Acinetobacter*, но наиболее часто встречаются у *K. pneumoniae* [24]. Карбапенемазы OXA-48 и NDM являются одними из наиболее распространённых типов карбапенемаз, ассоциированных с *K. pneumoniae*, во всём мире, в том числе и в России [25]. Изучая генетическое разнообразие 19 штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в многопрофильном медицинском центре г. Москвы, Т.С. Скачкова и соавт. (2019) выявили, что во всех штаммах присутствовали гены нескольких типов β-лактамаз одновременно [26]. По данным исследования «МАРАФОН», проведённого в 55 стационарах 29 городов в 2020–2021 гг., в среднем по России встречаемость карбапенемаз среди нозокомиальных изолятов *K. pneumoniae* составила 65,32 % (OXA-48 – 40,75 %; NDM – 30,28 %; KPC – 8,74 %; OXA-48 + NDM – 10,62 %; OXA-48 + KPC – 2,98 %; NDM + KPC – 0,45 %; OXA-48 + NDM + KPC – 0,20 % [2].

ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА И СТРУКТУРЫ БИОПЛЁНОК *K. PNEUMONIAE*

Биоплёнки состоят из микробных клеток, встроенных в продуцируемый ими внеклеточный матрикс, состоящий из полисахаридов, внеклеточной ДНК, а также белков и других компонентов. По сравнению с планктонными клетками клетки биоплёнки гораздо более устойчивы к противомикробным препаратам, и это становится основной причиной, при которой лечение противомикробными препаратами оказывается неэффективным [18]. Считается, что 65–80 % всех хронических инфекций связаны с биоплёнкой [27]. Биоплёнка способна замедлять проникновение антимикробных средств, выполняя таким образом барьерную функцию. Внеклеточная ДНК в составе биоплёнок у бактерий играет решающую роль в горизонтальном переносе генов устойчивости к антибиотикам среди бактерий. Известно, что горизонтальный перенос генов чаще происходит в биоплёнках, чем в планктонных культурах, путём поглощения внеклеточной ДНК бактериями [28]. Гены, участвующие в формировании биоплёнки *K. pneumoniae*, в основном включают фимбрии, полисахариды, систему «кворум-сенсинга» («quorum sensing»), эффлюксный насос и т. д. [18]. Кворум-сенсинг играет важную роль в регулировании образования биоплёнки [28]. Явление кворум-сенсинга у микроорганизмов тоже представляется как фактор патогенности. Он также считается механизмом адаптации бактерий к окружающей среде. Общение между клетками микробной популяции происходит посредством специальных молекул с трансмембранными или цитоплазматическими рецепторами бактерий [29].

В матриксе биоплёнки всех изолятов *K. pneumoniae* присутствует белок, сахара и экосистемная ДНК. Однако процентное содержание этих веществ различается у изолятов, поражающих разные участки тела. Особая текстура и состав матрикса биоплёнки помогают бактерии регулировать плотность биоплёнки в соответствии с её потребностями [15]. Существует корреляция между типом клинического образца и скоростью образования биоплёнки, и различные данные говорят о взаимосвязи между образованием биоплёнки и областью заражения [30]. Также наблюдается связь между образованием биоплёнок и проявлением МЛУ [3]. Существуют данные о том, что высокие концентрации сахаров (таких как глюкоза) препятствуют образованию биоплёнки у *K. pneumoniae*, в то же время другие источники углерода, например фукоза, наоборот, могут повышать плотность биоплёнки [17]. Условия культивирования сильно влияют на биоплёнкообразование штаммов *K. pneumoniae*. Состав питательной среды оказал значимое влияние на процесс образования биоплёнки: среда DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) стимулировала биоплёнкообразование *in vitro* у большинства штаммов по сравнению с TSB (tryptic soy broth). Напротив, возраст культуры (Н.И. Игнатова и соавт. сравнивали суточную и недельную), не оказывал существенного влияния на биоплёночную активность. Температура культивирования и наличие кислорода оказались способны как стимулировать, так и угнетать биоплёнкообразование в зависимости от исследуемого штамма [31]. Окрашивание калькофлуором показало, что в более старых биоплёнках по сравнению с молодыми вырабатывается больше экзополисахаридов, что может быть причиной повышенной устойчивости более старых биоплёнок *K. pneumoniae* к антибиотикам [32]. В состав поверхностной оболочки и матрикса биоплёнок входят полисахариды в количестве от 40 до 95 % (в т. ч. декстран, гиалуроновая кислота, целлюлоза и др.). Концентрация прочих химических компонентов сильно варьируется. Доля белков может составлять до 60 %, липидов – до 40 %, нуклеиновых кислот (внеклеточной ДНК и РНК) – 1–20 %. Данные соединения находятся в гидратированном состоянии, т. е. 80–90 % объёма биоплёнки занимает вода [33]. Клетки в биоплёнке колонизируют как абиотические, так и биотические поверхности более эффективно, чем их планктонные аналоги, независимо от их изначальных способностей к адгезии. Кроме того, клетки-биоплёнкообразователи, отделяясь от матрикса, быстрее поглощаются макрофагами и лучше выживают внутри них, чем планктонные и адгезированные клетки [34]. В исследовании K. Lathamani и соавт. изоляты *K. pneumoniae*, продуцирующие БЛРС (75,26 %), обладали исключительной способностью образовывать биоплёнку по сравнению с не образующими БЛРС (24,74 %) [35]. Другое недавнее исследование показало, что устойчивые к сыворотке штаммы продуцирующих БЛРС *K. pneumoniae* более распространены, чем не продуцирующие БЛРС [15]. М.М. Gharrah и соавт. наблюдали значительную корреляцию между продукцией БЛРС и биоплёнкой (сильной и умеренной), резистентностью сыворотки и геном *iss*. Более

того, была выявлена значительная связь между не продуцирующими БЛРС и гипермуковязкостью [36]. Однако в другом исследовании большинство изолятов, продуцирующих БЛРС и КРС, были слабыми продуцентами биоплёнки (40 % и 60 % соответственно), и не было обнаружено корреляции между способностью образовывать более прочные биоплёнки и присутствием ферментов БЛРС и КРС в изолятах [37].

Z. Wen и соавт. обнаружили, что штаммы *hvkP* чаще образовывали биоплёнки (85,71 %) по сравнению с *SkP* (54,54 %). *hvkP* не только образовывали более плотные и более сплочённые биоплёнки, но также имели более сложный внеклеточный матрикс. Здесь же они показали, что штаммы *hvkP* имели более низкий процент устойчивости по сравнению с *SkP* для большинства протестированных антибиотиков, что вызывает дополнительный интерес к механизмам вирулентности патотипов [38]. В. Dan и соавт. в 2022 г. изучали взаимосвязь между характеристиками лекарственной устойчивости и образованием биоплёнки у штаммов *K. pneumoniae* и выявили корреляцию между штаммами, продуцирующими БЛРС, и образованием биоплёнки по сравнению со штаммами без фенотипа БЛРС. Кроме того, штаммы с МЛУ также с большей вероятностью образовывали биоплёнки, чем чувствительные штаммы. Уровень образования биоплёнки статистически значимо и отрицательно коррелировал с устойчивостью к цефалоспорином [15]. R. Latha и соавт. при анализе 102 изолятов, выделенных у пациентов в 2022 г., на биоплёнкообразование идентифицировали небиплёночные продуценты (1,02 %), умеренные (36,73 %) и сильные продуценты биоплёнок (62,24 %). Сильные продуценты биоплёнок продемонстрировали устойчивость ко многим антибиотикам. В этом же исследовании был предложен ген *tagA* в качестве биомаркера для изолятов, сильно продуцирующих биоплёнку [39]. У.М. Немченко и соавт. установили особенности микробиоценоза толстого кишечника у детей с функциональными гастроинтестинальными расстройствами и проанализировали способность к биоплёнкообразованию у штаммов *Klebsiella* spp., выделенных при исследовании. Было показано, что клебсиеллы обладали способностью к формированию биоплёночных сообществ (48,10 % у детей до года и 50 % у детей старше года). Выявлено, что наличие клебсиелл в кишечнике является значимым фактором риска развития дисбиозов 2–3-й степени, а при отсутствии *Klebsiella* spp. в составе кишечного микробиоценоза у детей независимо от возраста регистрировались дисбиотические нарушения 1-й степени [40]. В сравнительном исследовании изолятов *K. pneumoniae*, продуцирующей и не продуцирующей биоплёнку, с особым акцентом на металло-β-лактамазу, среди 40 изолятов *K. pneumoniae*, продуцирующих биоплёнку, 28 % были продуцентами БЛРС, 47 % – MBL и 25 % – AmpC-β-лактамаз. P.S. Pawar и соавт. сравнивают свои результаты с данными S. Kuinkel и соавт., согласно которым, наблюдалось 17,90 % продуцентов БЛРС, 33,30 % продуцентов MBL и 20,50 % продуцентов AmpC-β-лактамаз среди изолятов-продуцентов биоплёнки. В этом же исследовании они ссылаются на работу R. Dumaru и со-

авт., по данным которой 30,61 % продуцентов биоплёнок были продуцентами БЛРС и 26,53 % – продуцентами MBL [41]. Связь также выявлена между образованием биоплёнки и продукцией БЛРС у *K. pneumoniae*, выделенных из свежих фруктов и овощей. Среди выделенных изолятов *K. pneumoniae* 74,50 % были из овощей, тогда как остальные (25,50 %) были из свежих фруктов. Изоляты *K. pneumoniae* были устойчивы по крайней мере к трём различным классам антибиотиков, при этом цефтазидим (90 %) и цефотаксим (70 %) демонстрировали самые высокие показатели устойчивости. Более того, большинство (81 %) продуцентов БЛРС содержали ген *blaCTX-M*, в то время как меньшая доля изолятов несла гены *blaTEM* (30 %), *blaSHV* (11 %) или *blaOXA* (8 %) [42]. N.M. El Naggar и соавт. также показали потенциальную связь между продуцированием карбапенемазы и образованием биоплёнок. Все изоляты, содержащие *blaNDM-1*, продемонстрировали образование биоплёнки с различными уровнями, классифицированными как сильные (33,33 %), умеренные (22,22 %) или слабые (44,45 %). Изоляты, в которых присутствовали одновременно *blaNDM-1* и *blaKPC*, не демонстрировали сильного или умеренного образования биоплёнки. Изоляты, в которых присутствовали одновременно *blaNDM-1* и *blaOXA-48*, были преимущественно умеренными (48,65 %), за ними следовали слабые (32,43 %), ни у одного изолята не было сильной продукции биоплёнки. Эти результаты предполагают корреляцию между присутствием карбапенемаз и способностью к образованию биоплёнки [43].

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ *K. PNEUMONIAE*

Известно, что бактерии, образующие биоплёнки, становятся всё более устойчивыми к действию антибиотиков и являются основной причиной смертности или заболеваемости. В обзоре R. Roy и соавт. 2018 г. описано действие различных молекул против биоплёнок различных бактерий, включая растительные активные соединения, хелатирующие агенты, пептидные антибиотики, лантибиотики и синтетические химические соединения вместе с их структурами и механизмом действия, суммируются литературные данные о соединениях против биоплёнок и особое внимание уделяется различным стратегиям или мишеням ингибирования биоплёнок [44]. В нашем обзоре мы рассмотрим некоторые перспективные стратегии для борьбы с биоплёнками *K. pneumoniae*. Для определения чувствительности бактерий к различным антимикробным препаратам в клинических лабораториях широко используется метод серийных разведений, позволяющий оценить минимальную ингибирующую и бактерицидную концентрации (MIC/MBC, minimum inhibiting concentration/minimum bactericidal concentration), что помогает в выборе эффективного лечения. Однако результаты MIC/MBC отражают эффективные дозировки для планктонных клеток, но не в биоплёнках, к тому же использование субингибирующих концентраций многих антибиотиков способны усили-

вать образование биоплёнок [45]. Для решения этой проблемы был разработан анализ оценки минимальной концентрации для уничтожения биоплёнок (MBEC, minimum biofilm eradication concentration). Исследования показывают, что для эффективного разрушения биоплёнки может потребоваться концентрация до 100 раз выше MIC. Однако применение таких доз осложняется тем, что они потенциально токсичны для организма [44, 46]. Выделяют следующие направления борьбы с биоплёнками: 1) предотвращение первичного инфицирования; 2) минимизация начальной адгезии микробных клеток; 3) разработка методов проникновения через матрикс биоплёнки биоцидов с целью подавления активности клеток внутри биоплёнки; 4) блокировка синтеза или разрушение матрикса; 5) нарушение межклеточного обмена информацией (ингибирование регуляции кворум-сенсинга) [47]. Подходы к борьбе с биоплёнками включают использование стратегий, которые предотвращают образование биоплёнок или нацелены на существующие биоплёнки (ослабление, разрушение или прямое уничтожение) [48]. Против биоплёнок бактерий используются несколько групп препаратов и методов. Особенно регулярно в последнее время появляются новые сообщения об изучении их комбинаций.

Антибиотики. По последним данным, появляется устойчивость к препаратам «последней линии», таким как колистин, что вызывает определённые терапевтические проблемы. По данным Д.С. Смольяниновой и соавт., уже в 2022 г. среди 500 больных, госпитализированных с обострением мочекаменной болезни, высевавшаяся *K. pneumoniae* в большинстве случаев имела устойчивость к четырём классам антибиотиков: пенициллинам, фторхинолонам, цефалоспорином и аминогликозидам [49]. Комбинированная терапия антибиотиками, основанная на их синергических эффектах, способна расширить спектр клинического лечения. Для успешной терапии необходимо, чтобы антибиотики эффективно проникали через матрикс биоплёнки, а затем через клеточную оболочку и особенно через внешнюю мембрану, достигая своей цели [50]. Комбинации антибиотиков могут действовать синергетически, но определить оптимальную комбинацию сложно, поскольку стандартное тестирование на чувствительность малодостоверно по отношению к клеткам, защищённым биоплёнкой. Синергетическое действие антибиотиков в комбинации считается выгодным, так как более эффективно подавляется рост микроорганизмов. С другой стороны, проявляется их способность быстрее сформировать резистентность к антибиотикам, способствуя выживанию резистентных форм. Описаны различные эффективные комбинации антибактериальных препаратов. Так, например, комбинация тигециклина с амикацином и тигециклина с колистином показала синергизм против изолятов *K. pneumoniae* [24]. Д.В. Тапальский и соавт. определили синергидную активность комбинаций колистина с кларитромицином для 43 штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к колистину, которая усиливалась в присутствии меропенема или дорипенема. Авторы предполагают, что возможным механизмом синергидных взаимо-

действий является значительное увеличение проницаемости наружной мембраны для макролидов в присутствии даже небольших концентраций колистина, что делает возможным их доступ к внутриклеточным мишеням [51]. В другом исследовании показали синергизм комбинаций амоксициллина/клавуланата с колистином, меропенемом или амикацином в отношении 60–70 % изолятов в планктонной форме. В отношении биоплёночных изолятов (50–70 %) оказались эффективнее комбинации колистина с амоксициллином/клавуланатом, меропенемом или амикацином, а наиболее эффективной комбинацией был колистин-амикацин [52]. Ранее было установлено, что в биоплёнке *K. pneumoniae* плохо проникает ампициллин [33]. В исследовании 2000 г. было проанализировано проникновение двух антибиотиков: ампициллина – на биоплёнку штамма-мутанта с дефицитом продукции β -лактамаз, ципрофлоксацина – на биоплёнку штамма дикого типа *Klebsiella pneumoniae*. Оба штамма оказались устойчивы к антибиотикам, что не объяснялось инактивацией антибиотиков или медленной диффузией, поскольку эти антибиотики полностью проникали через биоплёнку [53]. Используя штамм *K. pneumoniae* (ATCC 10031), устойчивый к макролидам, O.V. Moshynets и соавт. продемонстрировали эффективность нескольких макролидов в подавлении роста биоплёнок в многолуночных планшетах, а также способность азитромицина повышать эффективность колистина метасульфата в отношении биоплёнок [54].

Диспергаторы и ингибиторы биоплёнок. Дестабилизацию структуры биоплёнки можно рассматривать как способ устранения дополнительной защиты, обеспечиваемой биоплёнками, что делает биоплёнки более проницаемыми для противомикробных препаратов, а клетки в биоплёнке – более восприимчивыми к антибиотикам. Однако эта стратегия сопряжена с риском того, что дестабилизация структуры биоплёнки и разрыхление матрикса могут привести к отслоению клеток и дальнейшему распространению биоплёнок, что потенциально может привести ко всё более тяжёлым и долгосрочным последствиям [45]. ДНКазы I, DspB и α -амилаза не только ингибируют образование биоплёнки, но и разрушают зрелые биоплёнки у различных микробов [28]. Также сообщается, что ДНКазы вмешиваются в структуру биоплёнок *K. pneumoniae*, влияя на их морфологию, биомассу, архитектуру и количество КОЕ, а декстраназа и лизоцим способны разрушать биоплёнки *K. pneumoniae* [48]. Изучено влияние 3-метил-2(5H)-фуранона и 2-гидроксикоричной кислоты, которые ингибировали образование биоплёнки на 67,38 % и 65,06 % соответственно. Кроме того, оставшаяся образовавшаяся биоплёнка была более чувствительна к гентамицину. Таким образом, эти молекулы могут быть разработаны в качестве дополнения к антибиотикам [55]. Тимол и пиперин – два природных биоактивных соединения с несколькими фармакологическими активностями. Тимол в сочетании со стрептомицином или канамицином показал синергический эффект в отношении предварительно сформированной биоплёнки *K. pneumoniae* при снижении минимальных значений концентрации каждого антибио-

тика в комбинации для уничтожения биоплёнки в 16–64 раза. Пиперин также действовал синергически с канамицином, снижая минимальные значения концентрации канамицина для уничтожения биоплёнок в комбинации в 8–16 раз [56]. Недавно было показано, что штаммы *Lactobacillus* противодействуют колонизации бактериями рода *Klebsiella*. Известно, что лактобациллы являются важным компонентом нормальной микрофлоры и обладают выраженной защитной функцией организма хозяина. Было обнаружено, что при совместном культивировании с клебсиеллами штаммы *Lactobacillus* синтезируют ряд новых ферментов. Авторы подразделили эти ферменты на три группы: 1) ферменты, гидролизующие клеточную стенку бактерий; 2) ферменты, гидролизующие нуклеиновые кислоты; 3) ферменты клеточного метаболизма. В совокупности эти ферменты помогали лактобактериям проявлять бактерицидное действие по отношению к биоплёнкам клебсиелл [57]. В исследовании 2019 г. было обнаружено, что протеиназа К эффективно расщепляет биоплёнки, образованные изолятами *K. pneumoniae*. При этом комбинация протеиназы К, метапериодата натрия (NaIO_4) и ДНКазы I разрушала биоплёнки всех изолятов независимо от мест их заражения [58].

Наноматериалы. Наноматериалы всё чаще рассматриваются в качестве альтернативы антибиотикам для борьбы с инфекциями, связанными с биоплёнками. Существуют липидные, полимерные и металлические наноматериалы, способствующие помимо непосредственного уничтожения или подавления микроорганизмов, транспортировать антибиотики или другие агенты через барьер биоплёнки, так называемые наноносители. Эксперименты *in vitro* показали, что оксид азота NO может уничтожить *K. pneumoniae*, вызывая разрушение оболочки бактериальных клеток. Было исследовано влияние NO на штаммы *сKp* и *hVkp*. Обработка *K. pneumoniae* низкомолекулярными донорами NO с увеличенным периодом отсутствия высвобождения приводила к ингибированию роста и снижению вязкости слизистой оболочки капсулы. Доноры NO также были высокоэффективны при уничтожении биоплёнок, полученных из *K. pneumoniae* [59]. Среди многих видов особое внимание привлекли наночастицы, ингибирующие образование биоплёнок и обладающие антимикробным эффектом, за счёт проникновения ионов металлов наночастиц в клетки и повреждения внутриклеточных структур посредством взаимодействия с ДНК и белками [60]. S. Chhibber и соавт. проведён анализ использования наночастиц серебра, функционализированных аминокислотами, отдельно и в сочетании с гентамицином для уничтожения биоплёнки *K. pneumoniae*. Наночастицы серебра, функционализированные аминокислотами, не только разрушали биоплёнку *in vitro*, но и снижали дозу гентамицина при совместном применении. Предполагается, что гистидин, являющийся катионной аминокислотой, обеспечивает защиту наночастиц серебра, и это приводит к электростатическому взаимодействию между ними и анионной мембраной бактериальных клеток [61]. В исследовании 2022 г. наночастицы феррита

цинка ($ZnFe_2O_4$) продемонстрировали антибактериальную эффективность в исследовании против биоплёнок *K. pneumoniae*. Они были способны ингибировать образование биоплёнки до 81,76 % и уменьшать зрелую биоплёнку до 56,22 % при минимальном значении ингибирующей концентрации 75 мкг/мл [62]. U.A. Hasanova и соавт. разработали метод функционализации поверхности наночастиц магнетита антибиотиками цефотаксимом и цефтриаксоном и протестировали на *Klebsiella spp.*, обладающих МЛУ, тем самым усилили действие антибиотика и ингибировали развитие биоплёнки. Как предполагают авторы, приготовленные наноструктуры позволяют избежать разрушения β -лактамного кольца цефалоспоринов благодаря тому, что сидерофоры бактерии связывают железосодержащие наночастицы, насыщенные антибиотиками, и транспортируют их через микробную клетку. Таким образом наноструктуры играют роль «тройного коня», который вводит в заблуждение систему безопасности микробных клеток и способствует проникновению наноантибиотика в микробную клетку [63]. Недавно D.S. Khaleel и соавт. синтезировали наночастицы оксида железа, покрытые галловой кислотой (IONPs-GA). Минимальная ингибирующая концентрация наночастиц против *K. pneumoniae* составила 3,12 мг/мл, а анализ методом сканирующей электронной микроскопии показал, что прикрепление IONP-GA к поверхности клеток приводило к разрушению клеточной мембраны. Помимо этого, наночастицы влияли на регуляцию и уровень мРНК генов, кодирующих компоненты капсулы *K. pneumoniae* [64]. Помимо вышеперечисленных, появляется всё больше исследований по эффективному использованию наночастиц металлов и их оксидов против клебсиелл, например, в обзоре L. Shkodenko и соавт. представлен сравнительный анализ антибактериальных свойств наночастиц MgO, CuO, Ag-TiO₂ на планктонные клетки бактерий и биоплёнки *K. pneumoniae* [65].

Фаги, антимикробные пептиды и иммунизация.

Бактериофаг – это вирус, который нацелен непосредственно на бактерию-хозяина и способен заражать и разрушать её посредством лизиса. Некоторые из них также обладают свойствами против биоплёнки, разрушая внеклеточный матрикс, увеличивая проницаемость антибиотиков во внутренний слой биоплёнки и ингибируя её образование путём остановки активности кворум-сенсинга [66, 67]. Известно, что бактериофаги специфичны, не влияют на эукариотические клетки и индуцируют бактериолиз с помощью механизмов, отличных от антибиотиков [24]. Бактериофаги, проникая в клетки бактерий вызывают их лизис, реплицируются и, нарушая целостность клеток, делают их менее устойчивыми к воздействию антибиотиков и других противомикробных препаратов, что способствует их синергической комбинации [67]. В своей работе E.A. Глазунов и соавт. исследовали воздействие бактериофага vB_KpnP_FZ12 на биоплёнку *K. pneumoniae* 315. Было показано, что бактериофаг способен эффективно разрушать структуру биоплёнки, кластеров, при этом значительно сокращая количество бактерий [68]. E.M. Гордина и соавт. показали, что коммерческий препарат

бактериофага был активен в отношении 36 % изолятов *K. pneumoniae*, включая 1 из 6 карбапенем-устойчивых изолятов. При совместной инкубации бактерий с фагом большинство изученных изолятов снижали биопленкообразование, но воздействие бактериофага на уже сформированные биоплёнки было менее выраженным, несмотря на снижение биомассы биоплёнок у 78 % изолятов *K. pneumoniae* [69]. S. Chhibber и соавт. исследовали эффект двухвалентных ионов кобальта Co^{2+} (в качестве антагониста железа) в сочетании с бактериофагом для предотвращения и разрушения биоплёнок *K. pneumoniae*. В результате наблюдалось значительное снижение численности бактерий как в молодых, так и в зрелых биоплёнках, обработанных Co^{2+} и фагом, кодирующим деполимеразу, в их комбинации. Была подтверждена роль фаговой деполимеразы, поскольку наблюдалось незначительное уничтожение биоплёнки не образующим деполимеразу бактериофагом в комбинации с ионами кобальта. Результаты подсчёта жизнеспособности были дополнительно подтверждены визуальным исследованием биоплёнок. Авторы утверждают, что обработка биоплёнок фаговыми деполимеразами в комбинациях с другими противомикробными препаратами может быть эффективной стратегией уничтожения различных бактериальных возбудителей, входящих в состав биоплёнок [70].

Пептиды являются перспективными соединениями в области борьбы с инфекциями. В своём обзоре G.H.A. de Souza и соавт. (2022) рассмотрели 1313 патентов, доступных в Espacenet, из которых только 14 были протестированы против штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к полимиксину. Авторы отметили, что все протестированные пептиды находятся на экспериментальной или доклинической стадии; клиническая стадия ещё не началась [71].

Помимо рассмотренных выше стратегий, набирает популярность изучение иммунизации организма против клебсиелл. Так, S.P.A. van der Lans и соавт. разработали метод, позволяющий идентифицировать антитела против *K. pneumoniae*, нацеленные на бактериальные поверхностные антигены, и обнаружили, что некоторые антитела могут действовать синергически [72]. По данным ВОЗ, на октябрь 2024 г., если будут разработаны и внедрены во всём мире новые вакцины против туберкулёза и *K. pneumoniae*, то ежегодно сократятся до 543 000 смертей, связанных с устойчивостью к противомикробным препаратам. Однако если вакцины против туберкулёза проходят клинические испытания, то против клебсиелл пока находятся на ранней стадии разработки. Поскольку серотипы K1 и K2 вызывают подавляющее большинство гипервирулентных инфекций, многие исследования нацелены на эти два серотипа при создании вакцин [73]. Так, например, недавно T.L. Lin и соавт. получили вакцины, конъюгированные с капсульными полисахаридами K1 и K2, которые вызвали иммунный ответ с высокими и устойчивыми титрами бактерицидных антител в эксперименте с мышами [74].

Фотодинамическая терапия (ФДТ). Механизм действия ФДТ заключается в генерации через каскад

промежуточных фотохимических реакций активных форм кислорода, главным образом синглетного кислорода, который образуется при взаимодействии молекул фотосенсибилизатора и кванта света. В свою очередь синглетный кислород, повреждая мембрану клетки и её внутренние структуры, запускает перекисное окисление липидов, что нарушает целостность мембраны и внутренних структур клетки, приводя к её гибели. ФДТ характеризуется выраженной ингибирующей активностью в отношении полирезистентных штаммов *K. pneumoniae*, что свидетельствует о перспективности её применения для лечения внутрибольничных гнойно-воспалительных процессов [75]. Целью исследования С. Liu и соавт. была оценка способности 5-аминолевулиновой кислоты (5-ALA) и её производного 5-ALA метилового эфира (MAL) в присутствии белого света вызывать фотодинамическую инактивацию планктонных клеток и биоплёнок *K. pneumoniae*. В присутствии белого света 5-ALA и MAL инактивировали планктонные клетки в зависимости от концентрации. Биоплёнки также были чувствительны к 5-аланинацетовой кислоте и MAL-опосредованной фотодинамической инактивации. Также были исследованы механизмы, с помощью которых 5-аланинацетовая кислота и MAL вызывали инактивацию у *K. pneumoniae*, продуцирующей БЛРС. Воздействие света на *K. pneumoniae* в присутствии 5-аланинацетовой кислоты или MAL вызывало расщепление геномной ДНК и быстрое высвобождение внутриклеточных биополимеров. С помощью просвечивающей электронной микроскопии также были обнаружены сильно денатурированные цитоплазматические компоненты и агрегированные рибосомы [76].

Электрический ток и ультразвук. Электрический ток способен усиливать действие некоторых противомикробных препаратов против бактерий, живущих в биоплёнках. Предполагается, что механизм антибактериальной активности электрического тока обусловлен токсичностью веществ, образующихся в результате электролиза (H_2O_2 , свободных радикалов, молекул хлора), окислением ферментов и коферментов, повреждением мембраны и снижением скорости дыхания бактерий [77]. Недавно было показано, что воздействие частотой 0,8 Гц в течение одного часа повысило чувствительность *K. pneumoniae* к антибиотикам, ингибиторам образования клеточной стенки, белкам, β -лактамазе, ДНК и другим веществам. Также наблюдалось снижение биоплёнкообразования *K. pneumoniae* при воздействии сверхнизкочастотного импульсного электрического поля. Этот метод может быть использован в будущем для лечения инфекций *K. pneumoniae* [78].

Также против бактериальных биоплёнок может быть использован ультразвук. Так, например, X. Liu и соавт. наблюдали синергетический эффект в отношении *K. pneumoniae*, получавших однократное ультразвуковое воздействие (5 мин) или многократное ультразвуковое воздействие (5 мин каждые 8 ч) в сочетании с различными антибиотиками (меропенем, тигециклин, фосфомицин, амикацин и колистин). Амикацин и колистин не показали синергетического эффекта

в сочетании с ультразвуком, в отличие от фосфомицина. Результаты показали, что ультразвуковое воздействие в сочетании с противомикробными препаратами оказывает синергетическое действие на биоплёнкообразующую *K. pneumoniae*. При этом многократное ультразвуковое воздействие может продлить время синергетического эффекта по сравнению с однократным [79].

Таким образом, на данный момент накоплено значительное количество исследований, посвящённых ингибированию и уничтожению биоплёнкообразующей *K. pneumoniae*. Вместе с тем большая часть используемых средств не является универсальной и становится эффективной только в комбинации с другими методами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антибиотикорезистентные и вирулентные штаммы *K. pneumoniae* регистрируются во всём мире. Исследование их вирулентности и разработка новых стратегий борьбы с данным возбудителем является одной из важнейших задач современной медицины, направленной на снижение заболеваемости и летальности от внутрибольничных и других тяжёлых инфекций.

На сегодняшний день лечение инфекций, вызванных бактериями *K. pneumoniae*, может быть затруднено по нескольким причинам. Многие штаммы *Klebsiella* приобрели мультирезистентность к антибиотикам, что делает их крайне опасными для пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно в условиях стационара. Способность формировать биоплёнки на абиотических и биотических поверхностях является решающим признаком вирулентности *Klebsiella pneumoniae*. Данный микроорганизм может вызывать инфекции различной локализации, что требует индивидуального подхода к лечению, а биоплёнкообразование на тканях организма и медицинских устройствах (катетерах, имплантатах) существенно затрудняет лечение. Повсеместное распространение биоплёночных *K. pneumoniae* является важнейшим фактором сохранения и распространения микроорганизмов в медицинских учреждениях, существенно ограничивающих профилактические и лечебные мероприятия. Поэтому так важно знание особенностей течения биоплёночных инфекций и возможностей воздействия на биоплёнки. Традиционные антибактериальные препараты не всегда эффективны против плёнкообразующих бактерий, так как они плохо проникают внутрь биоплёночного матрикса. В связи с этим вирулентность и механизмы образования биоплёнки у *K. pneumoniae* требуют дальнейшего изучения и уточнения, что в дальнейшем позволит разрабатывать более эффективные подходы к лечению инфекций, вызванных этими бактериями. В некоторых случаях для эффективного лечения требуется использование комбинации противомикробных препаратов, что также может усложнять схему лечения и повышать риск побочных эффектов.

В завершение, на основе анализа литературных источников можно сформулировать несколько ключевых выводов:

- наблюдается рост устойчивости *K. pneumoniae* к препаратам последней линии, включая колистин, и в связи с этим *K. pneumoniae* стала предметом многочисленных исследований;
- вирулентность этой бактерии во многом связана с её капсулой, ЛПС, фимбриями, а также с выработкой карбапенемаз. Способность *K. pneumoniae* образовывать биоплёнку делает её особенно устойчивой к действию антибиотиков и иммунному ответу;
- ведутся активные исследования по выявлению факторов устойчивости *K. pneumoniae*, поскольку они необходимы для разработки более точных диагностических тестов, методов лечения, а также профилактики и мониторинга инфекций;
- использование комбинированной терапии с синергическими эффектами может расширить возможности клинического лечения, однако сложность состоит в определении оптимальных комбинаций;
- исследуются различные подходы, такие как применение наноматериалов, бактериофагов, противомикробных пептидов и фотодинамической терапии, электрического тока и ультразвука. Многие направления находятся на разных стадиях разработки и клинических испытаний, их успешное внедрение может значительно улучшить лечение инфекций, вызванных *K. pneumoniae* и другими устойчивыми бактериями.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопривога И.В., Шагин Д.А. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020; 22(1): 4-19. [Chebotar IV, Bocharova YuA, Podoprivoga IV, Shagin DA. The reasons why *Klebsiella pneumoniae* becomes a leading opportunistic pathogen. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020; 22(1): 4-19. (In Russ.)]
2. Эйдельштейн М.В., Шайдуллина Э.Р., Иванчик Н.В., Дехнич А.В., Микотина А.В., Склеенова Е.Ю., и др. Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2024; 26(1): 67-78. [Edelstein MV, Shaidullina ER, Ivanchik NV, Dekhnich AV, Mikotina AV, Skleenova EYu, et al. Antimicrobial resistance of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Russian hospitals: Results of a multicenter epidemiological study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2024; 26(1): 67-78. (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmasc.2024.1.67-78
3. Paudel S, Adhikari P, Singh KCS, Shrestha UT, Shah PK. Antibiofilm and biofilm development among *Klebsiella pneumoniae* from clinical isolates. *Tribhuvan University Journal of Microbiology*. 2021; 8(1): 83-92. doi: 10.3126/tujm.v8i1.41198
4. Al-Ani I. Identification and characterization of OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* clinical isolates in Baghdad. *Mustansiriyah Medical Journal*. 2017; 16: 11-18.
5. Guo Y, Cen Z, Zou Y, Fang X, Li T, Wang J, et al. Whole genome sequence of *Klebsiella pneumoniae* strain LCT-KP214. *J Bacteriol*. 2012; 194(12): 3281. doi: 10.1128/JB.00531-12
6. Martin RM, Bachman MA. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018; 8: 4. doi: 10.3389/fcimb.2018.00004
7. Karami-Zarandi M, Rahdar HA, Esmaili H, Ranjbar R. *Klebsiella pneumoniae*: An update on antibiotic resistance mechanisms. *Fut Microbiol*. 2023; 18(1): 65-81. doi: 10.2217/fmb-2022-0097
8. Шамина О.В., Самойлова Е.А., Новикова И.Е., Лазарева А.В. *Klebsiella pneumoniae*: микробиологическая характеристика, антибиотикорезистентность и вирулентность. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(3): 191-197. [Shamina OV, Samoylova EA, Novikova IE, Lazareva AV. *Klebsiella pneumoniae*: Microbiological characterization, antimicrobial resistance, and virulence. *Russian Pediatric Journal*. 2020; 23(3): 191-197. (In Russ.)]. doi: 10.18821/1560-9561-2020-23-3-191-197
9. Агеевец В.А., Агеевец И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae*. *Инфекция и иммунитет*. 2022; 12(3): 450-460. [Ageevets VA, Ageevets IV, Sidorenko SV. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae*. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022; 12(3): 450-460. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-COM-1825
10. Kong Q, Beanan JM, Olson R, Macdonald U, Shon AS, Metzger DJ, et al. Biofilm formed by a hypervirulent (hypermucoviscous) variant of *Klebsiella pneumoniae* does not enhance serum resistance or survival in an *in vivo* abscess model. *Virulence*. 2012; 3(3): 309-318. doi: 10.4161/viru.20383
11. Russo TA, Marr CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev*. 2019; 32(3): e00001-e00019. doi: 10.1128/cmr.00001-19
12. Liu C, Guo J. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hypermucoviscous and aerobactin positive) infection over 6 years in the elderly in China: Antimicrobial resistance patterns, molecular epidemiology and risk factor. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019; 18(1): 4. doi: 10.1186/s12941-018-0302-9
13. Сергеевнин В.П., Кудрявцева Л.Г., Пегушина О.Г. Частота выделения гипервирулентной *Klebsiella pneumoniae* у пациентов кардиохирургического стационара. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29(2): 114-120. [Sergevnin VI, Kudryavtseva LG, Pegyshina OG. Frequency of isolation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in cardiac surgical hospital patients. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2024; 29(2): 114-120. (In Russ.)]. doi: 10.51620/3034-1981-2024-29-2-114-120
14. Tutelyan AV, Shlykova DS, Voskanyan SL, Gaponov AM, Pisarev VM. Molecular epidemiology of hypervirulent *K. pneumoniae* and problems of health-care associated infections. *Bull Exp Biol Med*. 2022; 172(5): 507-522. doi: 10.1007/s10517-022-05424-3
15. Dan B, Dai H, Zhou D, Tong H, Zhu M. Relationship between drug resistance characteristics and biofilm formation in *Klebsiella pneumoniae* strains. *Infect Drug Resist*. 2023; 16: 985-998. doi: 10.2147/IDR.S396609

16. Ye T, Fung K, Lee I, Ko T, Lin C, Wong C, et al. *Klebsiella pneumoniae* K2 capsular polysaccharide degradation by a bacteriophage depolymerase does not require trimer formation. *mBio*. 2024; 15: e03519-23. doi: 10.1128/mbio.03519-23
17. Li Y, Ni M. Regulation of biofilm formation in *Klebsiella pneumoniae*. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1238482. doi: 10.3389/fmicb.2023.1238482
18. Li L, Gao X, Li M, Liu Y, Ma J, Wang X, et al. Relationship between biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* and updates on antibiofilm therapeutic strategies. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024; 14: 1324895. doi: 10.3389/fcimb.2024.1324895
19. Guerra MES, Destro G, Vieira B, Lima AS, Ferraz LFC, Hakansson AP, et al. *Klebsiella pneumoniae* biofilms and their role in disease pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 877995. doi: 10.3389/fcimb.2022.877995
20. Riwu KHP, Effendi MH, Rantam FA, Khairullah AR, Widodo A. A review: Virulence factors of *Klebsiella pneumoniae* as emerging infection on the food chain. *Vet World*. 2022; 15(9): 2172-2179. doi: 10.14202/vetworld.2022.2172-2179
21. Gao X, Wang H, Wu Z, Sun P, Yu W, Chen D, et al. The characteristic of biofilm formation in ESBL-producing *K. pneumoniae* isolates. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2024; 2024: 1802115. doi: 10.1155/2024/1802115
22. Clements A, Tull D, Jenney AW, Farn JL, Kim SH, Bishop RE, et al. Secondary acylation of *Klebsiella pneumoniae* lipopolysaccharide contributes to sensitivity to antibacterial peptides. *J Biol Chem*. 2007; 282(21): 15569-15577. doi: 10.1074/jbc.M701454200
23. Karampatakis T, Tsergouli K, Behzadi P. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Virulence factors, molecular epidemiology and latest updates in treatment options. *Antibiotics*. 2023; 12(2): 234. doi: 10.3390/antibiotics12020234
24. Маркелова Н.Н., Семенова Е.Ф. Возможные пути преодоления антибиотикорезистентности нозокомиальных патогенов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018; 63(11-12): 45-54. [Markelova NN, Semenova EF. Possible ways to overcome antibiotic resistance of nosocomial pathogens *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2018; 63(11-12): 45-54. (In Russ.)]. doi: 10.24411/0235-2990-2018-00058
25. Isler B, Aslan AT, Akova M, Harris P, Paterson DL. Treatment strategies for OXA-48-like and NDM producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022; 20(11): 1389-1400. doi: 10.1080/14787210.2022.2128764
26. Скачкова Т.С., Шипулина О.Ю., Шипулин Г.А., Шеленков А.А., Янушевич Ю.Г., Михайлова Ю.В., и др. Изучение генетического разнообразия штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном медицинском центре г. Москвы, с помощью секвенирования нового поколения. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21(1): 69-74. [Skachkova TS, Shipulina OYu, Shipulin GA, Shelencov AA, Yanushevich YuG, Mikhaylova YuV, et al. Characterization of genetic diversity of the *Klebsiella pneumoniae* strains in a Moscow tertiary care center using next-generation sequencing. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21(1): 69-74. (In Russ.)].
27. Абатуров А.Е., Крючко Т.А. Диспергирование бактериальной биоплёнки и хронизация инфекционного процесса респираторного тракта. *Здоровье ребенка*. 2019; 14(5): 337-342. [Abaturov AE, Kryuchko TA. Dispersion of bacterial biofilm and chronization of respiratory tract infection. *Zdorov'e Rebenka*. 2019; 14(5): 337-342. (In Russ.)]. doi: 10.22141/2224-0551.14.5.2019.177411
28. Sharma D, Misba L, Khan AU. Antibiotics versus biofilm: An emerging battleground in microbial communities. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019; 16(8): 76. doi: 10.1186/s13756-019-0533-3
29. Хайтович А.Б., Мурейко Е.А. Чувство кворума микроорганизмов как фактор патогенности. *Таврический медико-биологический вестник*. 2018; 21(1): 214-220. [Khaitovich AB, Mureiko EA. Quorum sensing of microorganisms as a factor of pathogenicity. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2018; 21(1): 214-220. (In Russ.)].
30. Karimi K, Zarei O, Sedighi P, Taheri M, Doosti-Irani A, Shokohizadeh L. Investigation of antibiotic resistance and biofilm formation in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Microbiol*. 2021; 2021: 5573388. doi: 10.1155/2021/5573388
31. Игнатова Н.И., Александрова Н.А., Заславская М.И., Абрамычева Д.В. Влияние условий культивирования на интенсивность биоплёнокообразования штаммами *Klebsiella pneumoniae*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(8): 512-515. [Ignatova NI, Alexandrova NA, Zaslavskaya MI, Abramychева DV. Evaluation of the influence of culturing on the intensity of biofilm formation by *Klebsiella pneumoniae* strains. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 65(8): 512-515. (In Russ.)].
32. Singla S, Harjai K, Chhibber S. Susceptibility of different phases of biofilm of *Klebsiella pneumoniae* to three different antibiotics. *J Antibiot*. 2013; 66(2): 61-66. doi: 10.1038/ja.2012.101
33. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о биоплёнках микроорганизмов. *Фарматека*. 2020; 6: 34-42. [Khryanin AA, Knorring GY. Modern concepts of microbial biofilms. *Pharmateca*. 2020; 6: 34-42. (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateca.2020.6.34-42
34. Guilhen C, Miquel S, Charbonnel N, Joseph L, Carrier G, Forestier C, et al. Colonization and immune modulation properties of *Klebsiella pneumoniae* biofilm-dispersed cells. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2019; 5(1): 25. doi: 10.1038/s41522-019-0098-1
35. Lathamani K, Subbannayya K. Biofilm formation and its correlation with ESBL production in *Klebsiella pneumoniae* isolated from a tertiary care hospital. *Int J Sci Res*. 2016; 5(2): 1059-1062. doi: 10.21275/v5i2.nov161102
36. Gharrah MM, Mostafa El-Mahdy A, Barwa RF. Association between virulence factors and extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* compared to nonproducing isolates. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2017; 2017: 7279830. doi: 10.1155/2017/7279830
37. Sabeņa C, Costa E, Sousa S, Barros L, Oliveira A, Ramos S, et al. Evaluation of the ability to form biofilms in KPC-producing and ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12(7): 1143. doi: 10.3390/antibiotics12071143
38. Wen Z, Chen Y, Liu T, Han J, Jiang Y, Zhang K. Predicting antibiotic tolerance in hvKp and cKp respiratory infections through biofilm formation analysis and its resistance implications. *Infect Drug Res*. 2024; 17: 1529-1537. doi: 10.2147/IDR.S449712
39. Latha R, Aravind S, Kavitha K, Thiyagarajan S, Pramodhini S, Aboobacker PA. Unraveling hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*

(hvKp): Leveraging the Maga gene as a biomarker for strong biofilm forming hvKp. *Research Sq*. 2024. doi: 10.21203/rs.3.rs-4190645/v1

40. Немченко У.М., Кунгурцева Е.А., Савелькаева М.В., Григорова Е.В., Иванова Е.И., Туник Т.В., и др. Микробиоценоз толстого кишечника и способность к биоплёнокообразованию штаммов *Klebsiella* spp. у детей с функциональными гастроинтестинальными расстройствами. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 4(176): 59-64. [Nemchenko UM, Kungurtseva EA, Savelkaeva MV, Grigorova EV, Ivanova EI, Tunik TV, et al. Microbiocenosis of colon and ability to biofilm formation of strains *Klebsiella* spp. In children with functional gastrointestinal disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020; 4(176): 59-64. (In Russ.)].

41. Pawar PS, Pawar SK, Patil SR, Patil HV, Mane PM. Comparative study of biofilm and non-biofilm producing *Klebsiella pneumoniae* with special reference to metallo-beta-lactamase production. *J Pure Appl Microbiol*. 2024; 18(2): 1025-1031. doi: 10.22207/JPAM.18.2.17

42. Shastry RP, Bajire SK, Banerjee S, Shastry KP, Hameed A. Association between biofilm formation and extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolated from fresh fruits and vegetables. *Curr Microbiol*. 2024; 81(7): 206. doi: 10.1007/s00284-024-03723-8

43. El Naggar NM, Shawky RM, Serry FME, Emara M. Investigating the relationship between carbapenemase production and biofilm formation in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *BMC Res Notes*. 2024; 17(1): 49. doi: 10.1186/s13104-024-06708-9

44. Roy R, Tiwari M, Donelli G, Tiwari V. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *Virulence*. 2018; 9(1): 522-554. doi: 10.1080/21505594.2017.1313372

45. Penesyan A, Paulsen IT, Gillings MR, Kjelleberg S, Manefield MJ. Secondary effects of antibiotics on microbial biofilms. *Front Microbiol*. 2020; 11: 2109. doi: 10.3389/fmicb.2020.02109

46. Mah TF. Biofilm-specific antibiotic resistance. *Future Microbiol*. 2012; 7(9): 1061-1072. doi: 10.2217/fmb.12.76

47. Ермоленко З.М., Слукин П.В., Фурсова Н.К. Биоплёнки микроорганизмов в урологии: клиническая значимость и контроль связанных с ними инфекций. *Бактериология*. 2021; 6(2): 47-61. [Ermolenko ZM, Slukin PV, Fursova NK. Microbial biofilms in urology: Clinical significance and control of associated infections. *Bacteriology*. 2021; 6(2): 47-61. (In Russ.)]. doi: 10.20953/2500-1027-2021-2-47-61

48. Ribeiro SM, Cardoso MH, Cândido Ede S, Franco OL. Understanding, preventing and eradicating *Klebsiella pneumoniae* biofilms. *Future Microbiol*. 2016; 11(4): 527-538. doi: 10.2217/fmb.16.7

49. Смольянинова Д.С., Батищева Г.А., Габбасова Н.В., Гончарова Н.Ю. Структура антибиотикорезистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae* у пациентов с мочекаменной болезнью. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 21(S2): 109-109. [Smolyaninova DS, Batishcheva GA, Gabbasova NV, Goncharova NYu. Structure of antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains in patients with urolithiasis. *Modern Problems of Science and Education*. 2022; 21(S2): 109-109. (In Russ.)].

50. Prajapati JD, Kleinekathöfer U, Winterhalter M. How to enter a bacterium: Bacterial porins and the permeation of antibiotics. *Chem Rev*. 2021; 121(9): 5158-5192. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c01213

51. Тапальский Д.В., Петровская Т.А. Бактерицидная активность комбинаций антибиотиков в отношении экстремаль-

но-антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* с устойчивостью к колистину. *Медицинские новости*. 2020; 2(305): 63-66. [Tapalski DV, Petrovskaya TA. Bactericidal activity of antibiotic combinations against extensively drug resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* with resistance to colistin. *Meditsinskie novosti*. 2020; 2(305): 63-66. (In Russ.)].

52. Bayatinejad G, Salehi M, Beigverdi R, Halimi S, Emaeini M, Jabalameli F. *In vitro* antibiotic combinations of colistin, meropenem, amikacin, and amoxicillin/clavulanate against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients with ventilator-associated pneumonia. *BMC Microbiol*. 2023; 23(1): 298. doi: 10.1186/s12866-023-03039-w

53. Anderl JN, Franklin MJ, Stewart PS. Role of antibiotic penetration limitation in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44(7): 1818-1824. doi: 10.1128/AAC.44.7.1818-1824.2000

54. Moshynets OV, Baranovskyi TP, Cameron S, Iungin OS, Pokholenko I, Jerdan R, et al. Azithromycin possesses biofilm-inhibitory activity and potentiates non-bactericidal colistin methanesulfonate (CMS) and polymyxin B against *Klebsiella pneumoniae*. *PLoS One*. 2022; 17(7): e0270983. doi: 10.1371/journal.pone.0270983

55. Cadavid E, Echeverri F. The search for natural inhibitors of biofilm formation and the activity of the autoinductor C6-AHL in *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13884. *Biomolecules*. 2019; 9(2): 49. doi: 10.3390/biom9020049

56. Bisso Ndezo B, Tokam Kuate CR, Dzoyem JP. Synergistic antibiofilm efficacy of thymol and piperine in combination with three aminoglycoside antibiotics against *Klebsiella pneumoniae* biofilms. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021; 2021: 7029944. doi: 10.1155/2021/7029944

57. Шапошников Л.А., Тишков В.И., Пометун А.А. Лактобактерии и клебсиеллы: две противоположности в борьбе за здоровье организма. *Успехи биологической химии*. 2024; 64: 143-178. [Shaposhnikov LA, Tishkov VI, Pometun AA. *Lactobacilli* and *Klebsiella*: Two opposites in the fight for the health of the body. *Uspekhi Biologicheskoi Khimii*. 2024; 64: 143-178. (In Russ.)].

58. Singh AK, Yadav S, Chauhan BS, Nandy N, Singh R, Neogi K, et al. Classification of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* based on their *in vitro* biofilm forming capabilities and elucidation of the biofilm matrix chemistry with special reference to the protein content. *Front Microbiol*. 2019; 10: 669. doi: 10.3389/fmicb

59. Nguyen HK, Duke MM, Grayton QE, Broberg CA, Schoenfisch MH. Impact of nitric oxide donors on capsule, biofilm, and resistance profiles of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents*. 2024; 107339. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107339

60. Арнаудова К.Ш., Астафьева О.В., Жаркова З.В., Якимец М.В. Новые технологии в борьбе с бактериальными биоплёнками. *Новые импульсы развития: вопросы научных исследований*. 2020; (6-2): 136-138. [Arnaudova KSh, Astafieva OV, Zharkova ZV, Yakimets MV. Influence of bacteriophages on functioning of bacterial biofilms. *New Impulses of Development: Issues of Scientific Research*. 2020; (6-2): 136-138. (In Russ.)].

61. Chhibber S, Gondil VS, Sharma S, Kumar M, Wangoo N, Sharma RK. A novel approach for combating *Klebsiella pneumoniae* biofilm using histidine functionalized silver nanoparticles. *Front Microbiol*. 2017; 8: 1104. doi: 10.3389/fmicb.2017.01104

62. Sharma RP, Raut SD, Jadhav VV, Mulani RM, Kadam AS, Mane RS. Assessment of antibacterial and anti-biofilm effects of zinc ferrite nanoparticles against *Klebsiella pneumoniae*. *Folia*

Microbiol (Praha). 2022; 67(5): 747-755. doi: 10.1007/s12223-022-00969-2

63. Hasanova UA, Ramazanov MA, Maharramov AM, Eyvazova QM, Agamaliyev ZA, Parfyonova YV, et al. Nano-coupling of cephalosporin antibiotics with Fe₃O₄ nanoparticles: Trojan horse approach in antimicrobial chemotherapy of infections caused by *Klebsiella* spp. *J Biomater Nanobiotechnol*. 2015; 6: 225-235. doi: 10.4236/jbnb.2015.63021

64. Khaleel DS, Mutter TY, Huang X. Potential mechanism of gallic acid-coated iron oxide nanoparticles against associated genes of *Klebsiella pneumoniae* capsule, antibacterial and anti-biofilm. *Microsc Res Tech*. 2024; 87(11): 2774-2784. doi: 10.1002/jemt.24650

65. Shkodenko L, Kassirov I, Koshel E. Metal oxide nanoparticles against bacterial biofilms: Perspectives and limitations. *Microorganisms*. 2020; 8(10): 1545. doi: 10.3390/microorganisms8101545

66. Gholizadeh O, Ghaleh HEG, Tat M, Ranjbar R, Dorostkar R. The potential use of bacteriophages as antibacterial agents against *Klebsiella pneumoniae*. *Virology*. 2024; 21(1): 191. doi: 10.1186/s12985-024-02450-7

67. Chegini Z, Khoshbayan A, Taati Moghadam M, Farahani I, Jazireian P, Shariati A. Bacteriophage therapy against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: A review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020; 19(1): 45. doi: 10.1186/s12941-020-00389-5

68. Глазунов Е.А., Зурабов Ф.М., Павлова И.Б., Толмачева Г.С. Воздействие вирулентных бактериофагов на биоплёнку *Klebsiella pneumoniae*. *Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии*. 2020; 1(4): 480-485. [Glazunov EA, Zurabov FM, Pavlova IB, Tolmacheva GS. Effects of the virulent bacteriophages on *Klebsiella pneumoniae* biofilms. *Problems of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology*. 2020; 1(4): 480-485. (In Russ.)]. doi: 10.36871/vet.san.hygiene.ecol.202004012

69. Гордина Е.М., Божкова С.А., Смирнова Л.Н. Антибактериальное и антибиопленочное действия бактериофагов в отношении *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023; (1): 59-63. [Gordina EM, Bozhkova SA, Smirnova LN. Anti-bacterial and anti-biofilm activity of bacteriophages against *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from orthopedic patients. *Pacific Medical Journal*. 2023; (1): 59-63. (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-59-63

70. Chhibber S, Nag D, Bansal S. Inhibiting biofilm formation by *Klebsiella pneumoniae* B5055 using an iron antagonizing molecule and a bacteriophage. *BMC Microbiol*. 2013; 13: 174. doi: 10.1186/1471-2180-13-174

71. de Souza GHA, Rossato L, de Oliveira AR, Simionatto S. Antimicrobial peptides against polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A patent review. *World J Microbiol Biotechnol*. 2023; 39(3): 86. doi: 10.1007/s11274-023-03530-6

72. van der Lans SPA, Bardeol BW, Ruyken M, de Haas CJC, Baisjens S, Muts RM, et al. Agnostic B cell selection approach identifies antibodies against *K. pneumoniae* that synergistically drive complement activation. *Nat Commun*. 2024; 5(1): 8100. doi: 10.1038/s41467-024-52372-9

73. Feldman MF, Mayer Bridwell AE, Scott NE, Vinogradov E, McKee SR, Chavez SM, et al. A promising bioconjugate vaccine against hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116(37): 18655-18663. doi: 10.1073/pnas.1907833116

74. Lin TL, Yang FL, Ren CT, Pan YJ, Liao KS, Tu IF, et al. Development of *Klebsiella pneumoniae* capsule polysaccharide conjugated vaccine candidates using phage depolymerases. *Front Immunol*. 2022; 13: 843183. doi: 10.3389/fimmu.2022.843183

75. Логунова Е.В., Наседкин А.Н. Современный взгляд на антимикробную фотодинамическую терапию (обзор литературы). *Лазерная медицина*. 2015; 19(2): 44-52. [Logunova EV, Nasedkin AN. Modern view on antimicrobial photodynamic therapy (review of literature). *Laser Medicine*. 2015; 19(2): 44-52. (In Russ.)].

76. Liu C, Zhou Y, Wang L, Han L, Lei J, Ishaq HM, et al. Photodynamic inactivation of *Klebsiella pneumoniae* biofilms and planktonic cells by 5-aminolevulinic acid and 5-aminolevulinic acid methyl ester. *Lasers Med Sci*. 2016; 31(3): 557-565. doi: 10.1007/s10103-016-1891-1

77. Del Pozo JL, Rouse MS, Patel R. Bioelectric effect and bacterial biofilms. A systematic review. *Int J Artif Organs*. 2008; 31(9): 786-795. doi: 10.1177/039139880803100906

78. Mohamed DH, Mohammed H, El-Gebaly RH, Adam M, Ali FM. Pulsed electric field at resonance frequency combat *Klebsiella pneumoniae* biofilms. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2024; 108(1): 505. doi: 10.1007/s00253-024-13330-z

79. Liu X, Wang J, Weng CX, Wang R, Cai Y. Low-frequency ultrasound enhances bactericidal activity of antimicrobial agents against *Klebsiella pneumoniae* biofilm. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 5916260. doi: 10.1155/2020/5916260

Сведения об авторах

Фадеева Татьяна Владимировна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: fadeeva05@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4681-905X>

Невежина Анна Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: n4nna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1551-5440>

Information about the authors

Tatiana V. Fadeeva – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: fadeeva05@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4681-905X>

Anna V. Nevezhina – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: n4nna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1551-5440>