

УДК 615.322+547.963.61.001.6

М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, С.С. Афанасьев, А.Л. Байракова, В.А. Алешкин

**БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЕ В БИОТОПНОМ МИКРОБИОЦЕНОЗЕ ЧЕЛОВЕКА:
МОДЕЛЬ ДЛЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ МЕЖМИКРОБНЫХ
ВЗАИМОСВЯЗЕЙ**

**ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии
им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия**

На примере лактобацилл и дрожжеподобных грибов (кандид) проведен сравнительный анализ способности образовывать смешанные биопленки штаммами различных видов микроорганизмов из одного и того же биотопа организма человека. Установлены штаммы лактобацилл (лидерные штаммы) пробиотической направленности, влияющие на видзависимое биопленкообразование кандидами группы I (*C. albicans*, *C. tropicalis*) с потенциалом повышенной патогенности. Результаты указывают на перспективность микроанализа ранжирования раннего биопленкообразования парными культурами пулов микроорганизмов.

Ключевые слова: биопленки, пробиотики, патогены, микробиоценоз, биотоп, человек

**FORMATION OF BIOFILMS IN HUMAN BIOTOPE MICROBIOTICENOSIS:
MODEL FOR PROGNOSTIC CALCULATIONS OF INTERMICROBIAL RELATIONSHIPS**

M.V. Lakhtin, V.M. Lakhtin, S.S. Afanasjev, A.L. Bayrakova, V.A. Aleshkin

G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Comparative ranging analysis of mixed microbial biofilm forming by microbes from the same biotope is performed on the example of lactobacilli and yeast-like fungi (*Candida* species). Lactobacillus species (*L. acidophilus*, *L. casei*) leader strains influencing yeast-like fungal specie-depended biofilms were established. *L. acidophilus* and *L. casei* leader strains completed each other and revealed opposite regulating properties in respect of biofilm forming by *C. albicans* and *C. tropicalis* strains. In comparison to unity of positions *C. tropicalis* strains (all strains as the unite block in ranging sequence) according to their biofilm forming, two *C. albicans* subspecies populations (two blocks with higher and lower biofilm forming) were identified in biofilm ranging sequences. Results indicate prospectivity of ranging biofilm forming (by coupled cultures of potentially antagonistic microorganisms) microanalysis.

Key words: biofilms, probiotics, pathogens, microbiocenosis, biotope, human

Способность микроорганизмов к биопленкообразованию (БПО) является важным фактором жизнедеятельности микробиоценозов, поддержания здорового биотопа в организме человека, в том числе урогенитального [3, 13, 14, 17]. Система «грамположительные бактерии – кандиды» является высокочувствительной, характеризует биотопы человека, включая урогенитальный [19, 20]. Лактобациллы и кандиды взаимодействуют между собой, а штаммы характеризуются широким варьированием по способности к БПО [11, 12]. Кандиды *C. albicans* и *C. tropicalis* относятся к функциональной группе (группе I, к которой не относятся кандиды *C. krusei*), являющейся в настоящее время доминирующим источником возбудителей кандидозов. В то же время среди лактобацилл (в том числе урогенитальной природы) выявляются пробиотик-подобные штаммы с широким антимикробным действием. Нами предложен метод сравнительного ранжирования макрофункциональных характеристик кофункционирующих микроорганизмов (в том числе консорциумных) на примере лактобацилл и бифидобактерий человека [4, 5].

Цель работы: применить ранжирование БПО смешанными культурами для оценки влияния

лактобацилл перспективных штаммов на кандиды группы I, установления лидерных штаммов лактобацилл и их возможной роли в отношении БПО кандидами.

МЕТОДЫ

Использовали изолированные и идентифицированные штаммы лактобацилл и кандид урогенитального тракта пациентов, проходивших осмотр при КДЦ МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского. Готовили суспензии микроорганизмов с оптической плотностью 1 по шкале McFarland. Монокультуры и смешанные в оптимизированных соотношениях культуры «лактобациллы + кандиды» в среде MRS инкубировали в полистироловых плоскодонных микропанелях в течение 2–3 суток при 37 °С в анаэробных условиях [1, 10]. Надсадки в лунках удаляли, БП промывали дистиллированной водой, фиксировали 96%-м этанолом, окрашивали генциан-виолетом (НИЦФ, Санкт-Петербург). Краситель экстрагировали раствором 33%-й ледяной уксусной кислоты, количественно переносили в пластиковые микропанели и измеряли оптическую плотность на ридере с вертикальным лучом света (светофильтр 620 нм).

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Лидерные штаммы пула лактобацилл, влияющие на пул кандид групп I.

БПО лактобациллами ранжировалось в следующих последовательностях:

- в монокультурах: $124 < 1246 < 104 < 106, 109 < 183a < 143 < 183$;
- в смешанных культурах (табл. 1): $104 < 106, 109 < 183a < 143 < 183 < 124 < 1246$.

Лидерные штаммы 124 и 1246 лактобацилл отличались от прочих штаммов максимальным разбросом положения в сравниваемых последовательностях, что отражает максимально выраженную у лидеров способность к взаимодействию с окружающими микробами и влиянию на них (в данном случае – влиянию на кандиды).

2. Ранжирование БПО каждым штаммом кандид группы I (в порядке возрастания БПО) под влиянием пулов и лидерных штаммов лактобацилл (табл. 1).

2.1. Влияние всего пула лактобацилл на кандиды (в скобках – видовая выраженность блоков): (26, 3, 116), (433, 162, 417, 112, 897, 438), 45, (97, 144), (147, 161, 320, 23).

Наблюдается субвидовая сблоченность (когда штаммы вида представлены в последовательности видзависимыми группами – блоками) кандид.

Штамм *C. Albicans* 45 выступает как конкурентный и симбиотический в отношении вида *C. tropicalis* (пул штаммов *C. tropicalis* как протектор штамма *C. albicans*), способный к ассоциированию и кофункционированию (антагонистическому или синергистическому) со штаммами данного вида.

2.2. Влияние пула лактобацилл без 124: (45, 26, 3, 116), (162, 433, 417, 897, 438, 112), 147, (97, 144), (320, 161, 23).

Возрастает сблоченность популяции *C. albicans* с относительно сниженным БПО.

Штамм *C. Albicans* 147 выступает как конкурентный и симбиотический в отношении вида *C. tropicalis*, способный к ассоциированию и кофункционированию (антагонистическому или синергистическому) со штаммами данного вида.

2.3. Влияние пула лактобацилл без 1246: (3, 26, 116), (112, 433, 162, 417, 97, 897, 144, 438), (161, 147, 320, 45, 23).

Достигается полная видовая сблоченность штаммов *C. tropicalis*. Нарушение сблоченности вида *C. tropicalis* в присутствии 1246 можно рассматривать как проявление чувствительности вида *C. tropicalis* к лидерному штамму лактобацилл (вид кандид как мишень/адрес для лидерного штамма лактобацилл). В сравнении со штаммом 124, штамм 1246 проявляет противоположное действие в отношении относительной выраженности сблоченности обеих популяций *C. albicans*.

2.4. Влияние пула лактобацилл без 124 и 1246: (45, 147, 3, 161, 26), (162, 897, 97), 116, (112, 433, 417, 144, 438), (320, 23).

Возрастает сблоченность популяции *C. albicans* с повышенным БПО при отсутствии обоих лидерных штаммов. Присутствие лидерных штаммов переключает доминирующую выраженность сблоченности с одной популяции *C. albicans* на другую. В пределах

группы I кандидат наблюдается передислокация/дрейф *C. tropicalis* в сторону повышенной консервации. Присутствие лидерных штаммов способствует удержанию/временной консервации в БП кандидат, что препятствует дальнейшему высвобождению кандидат из БП и развитию активных метаболических кандидозных процессов. Штамм *C. Albicans* 116 выступает как конкурентный и симбиотический в отношении вида *C. tropicalis*, способный к ассоциированию и кофункционированию (антагонистическому или синергистическому) со штаммами данного вида.

Во всех случаях наблюдается целостность блока *C. tropicalis* на фоне присутствия в популяционном городском урогенитальном биотопе внутривидовых двух (блоковых) популяций *C. albicans* устойчивыми составами штаммов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

БПО (первые сутки) отражает ранние базисные прогностически значимые события взаимоотношений между микроорганизмами в биотопе, которые могут инициировать дальнейшие процессы дегградации или, наоборот, укрепления БП [3, 9, 17].

Ведущую роль противостояния кандидам могут играть пробиотические и пробиотик-подобные штаммы *L. acidophilus* и *L. casei*, проявляющие супрессирующие и регулирующие рост кандид свойства, а также участвующие в функционировании авторегуляторной биотопной системы пробиотической направленности [6, 16]. Результаты указывают на потенциал лидерных штаммов *L. acidophilus* и *L. casei*, лактобациллярных пулов в переупорядочивании видов и субвидовых популяций кандидат, когда лактобациллы вытесняют кандиды из микрoэкологических ниш, инициируют межкандидную конкуренцию, делают кандиды более доступными/уязвимыми для антимикотических факторов. К перспективным антимикотическим агентам относятся кофункционирующие лектиновые системы пробиотических лактобацилл и бифидобактерий человека [7, 15, 18]. Кроме того, в формировании БП участвуют (могут вовлекаться) мультифункциональные экзополимерные соединения (полисахариды и другие) [2, 4, 7, 8, 11].

Лидерные штаммы пулов близкородственных микроорганизмов (эндогенных или попавших извне) перестраивают ближайшее окружение, участвуют в «обучении» в коммуникационном пространстве (биопленочном, суспензионном) микроорганизмов (в том числе дрожжеподобных грибов), вовлекаются в синхронизацию микробных культур. Они функционируют как взаимодополняющие кофункционирующие биотопные индикаторные микроорганизмы, задающие и поддерживающие биоритм дискомфорта/стресса для патогенов (например, дрожжеподобных грибов), подвергая биотопному дрейфу вид/субвидзависимые пулы микроорганизмов-мишеней (в том числе в рамках прогностических рассчитываемых рядов ранжирования БПО). Пробиотические лидерные штаммы проявляют высокую конкурентную способность и приспособляемость в борьбе за выживание в пристеночном слое мукозальных полостей организма. Будучи доставленными в локальные места биотопа,

Таблица 1

Биопленкообразование смесями лактобацилл и кандид

Штаммы	104 L. bre	106 L. aci	109 L. bre	124 L. aci	124б L. cas	143 L. bre	183 L. cas	183а L. aci	Lactob. пул
	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C. alb 3	0,117 ± 0,02	0,198 ± 0,02	0,133 ± 0,02	0,116 ± 0,02	0,149 ± 0,02	0,214 ± 0,02	0,365 ± 0,04	0,151 ± 0,02	Без 124: 0,190 ± 0,085 Без 124б: 0,185 ± 0,088 Без 124, 124б: 0,196 ± 0,091
C. alb 23	0,341 ± 0,03	0,208 ± 0,02	0,260 ± 0,03	1,464 ± 0,15	1,430 ± 0,15	0,481 ± 0,05	0,318 ± 0,03	0,395 ± 0,03	0,612* ± 0,522 Без 124: 0,490 ± 0,424 Без 124б: 0,495 ± 0,436 Без 124, 124б: 0,334* ± 0,097
C. alb 26	0,121 ± 0,02	0,175 ± 0,03	0,137 ± 0,02	0,110 ± 0,02	0,120 ± 0,02	0,289 ± 0,03	0,297 ± 0,03	0,178 ± 0,02	0,178 ± 0,075 Без 124: 0,188 ± 0,075 Без 124б: 0,187 ± 0,077 Без 124, 124б: 0,200 ± 0,076
C. alb 45	0,136 ± 0,02	0,068 ± 0,03	0,130 ± 0,02	1,325 ± 0,14	0,132 ± 0,02	0,264 ± 0,03	0,339 ± 0,03	0,184 ± 0,02	0,322 ± 0,314 Без 124: 0,179 ± 0,093 Без 124б: 0,349 ± 0,340 Без 124, 124б: 0,187 ± 0,099
C. alb 116	0,124 ± 0,02	0,201 ± 0,02	0,134 ± 0,02	0,169 ± 0,02	0,148 ± 0,02	0,296 ± 0,03	0,329 ± 0,02	0,194 ± 0,02	0,199 ± 0,075 Без 124: 0,204 ± 0,080 Без 124б: 0,207 ± 0,078 Без 124, 124б: 0,213 ± 0,084
C. alb 147	0,129 ± 0,02	0,130 ± 0,02	0,133 ± 0,02	1,062 ± 0,11	1,203 ± 0,13	0,237 ± 0,02	0,330 ± 0,03	0,187 ± 0,02	0,426 ± 0,343 Без 124: 0,336 ± 0,289 Без 124б: 0,315 ± 0,237 Без 124, 124б: 0,191 ± 0,080
C. alb 161	0,142 ± 0,02	0,156 ± 0,02	0,132 ± 0,02	0,825 ± 0,09	1,604 ± 0,17	0,282 ± 0,03	0,325 ± 0,03	0,154 ± 0,02	0,452 ± 0,419 Без 124: 0,399 ± 0,337 Без 124б: 0,288 ± 0,248 Без 124, 124б: 0,198 ± 0,083
C. alb 320	0,141 ± 0,02	0,140 ± 0,02	0,164 ± 0,03	0,896 ± 0,09	1,220 ± 0,13	0,358 ± 0,04	0,315 ± 0,03	0,230 ± 0,02	0,433 ± 0,403 Без 124: 0,367 ± 0,286 Без 124б: 0,320 ± 0,268 Без 124, 124б: 0,225 ± 0,093
C. alb	0,156 ± 0,07	0,173 ± 0,03	0,153 ± 0,04	0,747* ± 0,55	0,751* ± 0,67	0,303* ± 0,02	0,322* ± 0,03	0,141 ± 0,08	–
C. kru 5	0,174 ± 0,03	0,150 ± 0,05	0,173 ± 0,03	0,628 ± 0,07	0,723 ± 0,08	0,346 ± 0,04	0,339 ± 0,03	0,226 ± 0,02	0,345 ± 0,218 Без 124: 0,304 ± 0,201 Без 124б: 0,291 ± 0,169 Без 124, 124б: 0,235 ± 0,087
C. kru 60	0,122 ± 0,02	0,146 ± 0,02	0,117 ± 0,02	0,480 ± 0,05	0,538 ± 0,06	0,614 ± 0,07	0,326 ± 0,03	0,151 ± 0,02	0,312 ± 0,206 Без 124: 0,288 ± 0,210 Без 124б: 0,279 ± 0,200 Без 124, 124б: 0,246 ± 0,196
C. kru 125	0,119 ± 0,02	0,151 ± 0,02	0,132 ± 0,02	0,121 ± 0,02	0,185 ± 0,03	0,157 ± 0,02	0,362 ± 0,04	0,159 ± 0,02	0,173 ± 0,079 Без 124: 0,181 ± 0,083 Без 124б: 0,172 ± 0,086 Без 124, 124б: 0,180 ± 0,090

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>C. kru</i> 135	0,149 ± 0,03	0,127 ± 0,02	0,157 ± 0,03	0,742 ± 0,08	0,961 ± 0,10	0,267 ± 0,03	0,322 ± 0,03	0,187 ± 0,03	0,364 ± 0,313 Без 124: 0,310 ± 0,295 Без 124б: 0,279 ± 0,216 Без 124, 124б: 0,201 ± 0,077
<i>C. kru</i> 185	0,126 ± 0,02	0,289 ± 0,02	0,133 ± 0,02	0,119 ± 0,02	0,158 ± 0,02	0,122 ± 0,02	0,313 ± 0,03	0,158 ± 0,02	0,177 ± 0,078 Без 124: 0,186 ± 0,080 Без 124б: 0,180 ± 0,084 Без 124, 124б: 0,190 ± 0,087
<i>C. kru</i> 309	0,388 ± 0,05	0,482 ± 0,05	0,380 ± 0,04	0,709 ± 0,07	0,716 ± 0,08	0,361 ± 0,04	0,469 ± 0,05	0,438 ± 0,04	0,493* ± 0,142 Без 124: 0,462* ± 0,121 Без 124б: 0,461 ± 0,119 Без 124, 124б: 0,420* ± 0,050
<i>C. kru</i>	0,224 ± 0,14	0,126 ± 0,02	0,182 ± 0,10	0,466* ± 0,28	0,547* ± 0,32	0,311* ± 0,18	0,355* ± 0,06	0,220 ± 0,11	–
<i>C. tro</i> 97	0,141 ± 0,02	0,200 ± 0,02	0,145 ± 0,02	0,454 ± 0,05	1,159 ± 0,12	0,262 ± 0,03	0,414 ± 0,03	0,174 ± 0,02	0,359 ± 0,347 Без 124: 0,346 ± 0,373 Без 124б: 0,245 ± 0,137 Без 124, 124б: 0,210 ± 0,111
<i>C. tro</i> 112	0,127 ± 0,02	0,131 ± 0,02	0,143 ± 0,02	0,124 ± 0,02	0,788 ± 0,02	0,297 ± 0,04	0,359 ± 0,03	0,189 ± 0,02	0,278 ± 0,222 Без 124: 0,300 ± 0,230 Без 124б: 0,206 ± 0,090 Без 124, 124б: 0,219 ± 0,091
<i>C. tro</i> 144	0,132 ± 0,02	0,181 ± 0,02	0,158 ± 0,03	0,442 ± 0,05	1,190 ± 0,13	0,295 ± 0,04	0,492 ± 0,04	0,181 ± 0,02	0,378 ± 0,357 Без 124: 0,368 ± 0,384 Без 124б: 0,262 ± 0,152 Без 124, 124б: 0,231 ± 0,141
<i>C. tro</i> 162	0,129 ± 0,02	0,211 ± 0,02	0,146 ± 0,02	0,228 ± 0,03	0,152 ± 0,02	0,163 ± 0,02	0,481 ± 0,04	0,156 ± 0,02	0,204 ± 0,116 Без 124: 0,201 ± 0,124 Без 124б: 0,212 ± 0,123 Без 124, 124б: 0,209 ± 0,134
<i>C. tro</i> 417	0,141 ± 0,03	0,185 ± 0,02	0,139 ± 0,02	0,148 ± 0,02	0,257 ± 0,03	0,253 ± 0,03	0,442 ± 0,04	0,157 ± 0,02	0,218 ± 0,103 Без 124: 0,229 ± 0,106 Без 124б: 0,213 ± 0,110 Без 124, 124б: 0,224 ± 0,116
<i>C. tro</i> 433	0,134 ± 0,02	0,133 ± 0,02	0,151 ± 0,03	0,143 ± 0,02	0,147 ± 0,02	0,273 ± 0,03	0,410 ± 0,04	0,162 ± 0,02	0,201 ± 0,096 Без 124: 0,209 ± 0,100 Без 124б: 0,208 ± 0,100 Без 124, 124б: 0,219 ± 0,105
<i>C. tro</i> 438	0,128 ± 0,02	0,138 ± 0,02	0,343 ± 0,04	0,493 ± 0,05	0,545 ± 0,06	0,333 ± 0,04	0,380 ± 0,03	0,189 ± 0,02	0,318* ± 0,157 Без 124: 0,293 ± 0,152 Без 124б: 0,286 ± 0,138 Без 124, 124б: 0,251 ± 0,114
<i>C. tro</i> 897	0,136 ± 0,03	0,163* ± 0,03	0,155 ± 0,03	0,463 ± 0,05	0,751 ± 0,08	0,254 ± 0,03	0,368 ± 0,03	0,201 ± 0,02	0,308 ± 0,214 Без 124: 0,286 ± 0,221 Без 124б: 0,245 ± 0,127 Без 124, 124б: 0,209 ± 0,091
<i>C. tro</i>	0,133 ± 0,01	0,161 ± 0,04	0,173 ± 0,07	0,312* ± 0,16	0,624* ± 0,42	0,266* ± 0,05	0,418* ± 0,05	0,176* ± 0,02	–
<i>C. tro</i> + <i>C. alb</i>	0,145 ± 0,05	0,178 ± 0,08	0,163 ± 0,06	0,504* ± 0,45	0,687* ± 0,54	0,284* ± 0,07	0,373* ± 0,06	0,193* ± 0,06	–

Примечание. Смеси лактобацилл и кандид уrogenитального тракта показаны в сетке условной расширенной микропанели; в столбцах указаны штаммы лактобацилл, в рядах – штаммы кандид. Средние значения в крайнем столбце и крайних рядах показывают расчетное влияние пула штаммов видов лактобацилл/кандид на БГО штаммов кандид/лактобацилл. Даны значения D_{620} экстракта красителя из биопленки в лунках микропанели. * – значимые различия в сравнении с минимальным значением в сравниваемом ряду или столбце ($p < 0,05$).

они нарушают сбалансированное состояние потенциальных конкурентов, делая патогенных конкурентов демаскированными и временно незащищенными – доступными для средств сочетанной терапии.

В целом дальнейшее изучение взаимовлияния дрожжеподобных грибов и грамположительных бактерий (например, пробиотических бифидобактерий и лактобацилл) на БПО в биотопах в связи с профилактикой и терапией болезней является перспективным [1, 10, 19]. При этом возможно дальнейшее развитие оценки рангов штаммов в последовательностях БПО с учетом не только формул последовательностей, но и крутизны блоков и сглаженности переходов между блоками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обозначен новый класс функциональных факторов-агентов (клеток и клеточных систем), к которым относятся лидерные микроорганизмы в микробиоценозах организма. Результаты указывают на то, что наряду с известными биотопными ритмами (смена слизистой, действие системы комплемента, другие) в биотопах функционируют микробиоценозные биоритмические защитные системы (в том числе вовлекающие лидерные штаммы).

Приведенные выше результаты могут быть полезными для изучения и прогнозирования текущего состояния биотопного микробиоценоза и его перестройки, сдвига и нарушения здорового баланса, установления и подбора микробных композиций с предсказуемым действием. Используемые в работе экспериментальные подходы (ранжирование макрофункций штаммов, поиск лидеров и их влияние на ранги) помогут в будущем развить алгоритмы мониторинга ранней сцепленной в БП фенотипической функциональной дивергенции/конвергенции видов, имитационного поведения микроорганизмов различных (функционально сходных) таксономических групп.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Лахтин М.В., Афанасьев С.С., Лахтин В.М., Алешкин В.А. Прогнозирование выживания и гибели ассоциатов микробных патогенов в присутствии лектинов пробиотических бактерий: значение для терапии // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5 (87), Ч. 1. – С. 254–256.

Lakhtin MV, Afanasjev SS, Lakhtin VM, Aleshkin VA (2012). Prognosis of survival and death of microbial pathogen associates in the presence of lectins of probiotics: significance for therapy [Prognozirovaniye vizhivaniya i gibeli assotsiatov mikrobnikh patogenov v prisutstvii lektinov probioticheskikh bakterii: znatcheniye dlya terapii]. *Bjull. VSNC SO RAMN*, 5-1 (87), 254-256.

2. Лахтин М.В., Афанасьев С.С., Лахтин В.М., Алешкин В.А., Караулов А.В., Теплый Д.Л., Несвижский Ю.В., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Алешкин А.В., Рубальская Е.Е. Структурно-функциональные ассоциаты экзополимеров пробиотических бифидобактерий и лактобацилл // Естественные науки (г. Астрахань). – 2014 – № 3 (48). – С. 66–75.

Lakhtin MV, Afanasjev SS, Lakhtin VM, Aleshkin VA, Karaulov AV, Teplyi DL, Nesvizhskiy YV, Voropaeva EA,

Afanasjev MS, Aleshkin AV, Rubalskaya EE (2014). Structural and functional associates of exopolymers of probiotic bifidobacteria and lactobacilli [Strukturno -funktsionalniye assotsiaty ekzopolimerov probioticheskikh bifikobakterii i laktobatsill]. *Yestestvenniye nauki (Astrakhan)*, 3 (48), 66-75.

3. Лахтин М.В., Афанасьев С.С., Лахтин В.М., Байракова А.Л., Караулов А.В., Афанасьев М.С., Алешкин В.А. Молекулярно-клеточная концепция сцепленных микроценозов биотопа человека // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 43–45.

Lakhtin MV, Afanasjev SS, Lakhtin VM, Bayrakova AL, Karaulov AV, Afanasjev MS, Aleshkin VA (2014). Molecular cellular conception of coupling microbiocenoses of human biotope [Molekulyarno-kletotchnaya kontsepsiya stseplennikh mikrotsenozov biotopov tcheloveka]. *Zhurnal nauchnykh statej "Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke"*, 16 (4), 43-45.

4. Лахтин В.М., Байракова А.Л., Лахтин М.В., Алешкин А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Биопленки смешанных микробиоценозов урогенитального биотопа человека // Матер. IX междунар. науч.-практ. конф. «Восточное партнерство-2013». – 2013. – Т. 24. – С. 68–74.

Lakhtin VM, Bayrakova AL, Lakhtin MV, Aleshkin AV, Afanasjev SS, Aleshkin VA (2013). Biofilms of mixed microbiocenoses of human urogenital biotope [Bioplenki smeshannykh mikrobiotsenozov urogenitalnogo biotopa tcheloveka]. *Mater. IX mezhdunar. nauch.-prakt. konf. «Vostochnoe partnerstvo-2013»*, 24, 68-74.

5. Лахтин В.М., Байракова А.Л., Лахтин М.В., Алешкин А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Модулирование биопленок микробными потенциальными консорциумами человека: концепция расширенного пробиотического компартмента биотопа, прогностические паттерны // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 2 (90), Ч. 1. – С. 120–123.

Lakhtin VM, Bayrakova AL, Lakhtin MV, Aleshkin AV, Afanasjev SS, Aleshkin VA (2013). Modulation of biofilms by human microbial potential consortia: conception of extended biotope probiotic compartment, prognostic patterns [Modulirovaniye bioplenok mikrobnymi potentsialnymi konsortsiumami tcheloveka: kontsepsiya rasshyrennogo probioticheskogo kompartmenta biotopa, prognostotcheskiye patterny]. *Bjull. VSNC SO RAMN*, 2-1 (90), 120-123.

6. Лахтин М.В., Байракова А.Л., Лахтин В.М., Алешкин А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Кофункционалирование лектинов мультикомпонентного пробиотика и потенциального пробиотического компартмента биотопа на примере ауторегуляторной лактобациллярной системы // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5 (87), Ч. 1. – С. 250–253.

Lakhtin MV, Bayrakova AL, Lakhtin VM, Aleshkin AV, Afanasjev SS, Aleshkin VA (2012). Cofunctioning of multicomponent probiotic lectins and potential probiotic compartment of biotope on the example of autoregulating lactobacillar system [Kofunktsionirovaniye lektinov multikomponentnogo probiotika i potentsialnogo probioticheskogo kompartmenta biotopa na primere avtoregulyatornoi laktobatsillyarnoi sistemy]. *Bjull. VSNC SO RAMN*, 5-1 (87), 250-253.

7. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Алешкин А.В. Лектины и ферменты в биологии и медицине. – М.: Династия, 2010. – 496 с.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Aleshkin VA, Afanasjev SS, Aleshkin AV (2010). Lectins and enzymes in biology and medicine [Lektiny i fermenty v biologii i meditsine], 496.

8. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алешкин А.В., Афанасьев С.С., Кулакова Ю.В., Беликова Е.В., Агапова Ю.В. Экзополимеры пробиотических лактобацилл и бифидобактерий (новые подходы и свойства) // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5 (87), Ч. 1. – С. 257 – 261.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Aleshkin AV, Afanasjev SS, Kulakova YV, Belikova EV, Agarova YV (2012). Exopolymers of probiotic lactobacilli and bifidobacteria (new approaches and features) [Ekzopolimery probioticheskikh laktobatsill i bifidobakterii (noviye podkhody i svoistva)]. *Bjull. VSNC SO RAMN*, 5-1 (87), 257-261.

9. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Караулов А.В., Корсун В.Ф., Алешкин В.А., Афанасьев М.С. Биопленки грибов: решающая роль инициатора сборки в пролонгировании резистентности и деградации // Успехи медицинской микологии. – М.: Национальная академия микологии, 2015. – Т. 14. – С. 196–198.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasjev SS, Karaulov AV, Korsun VF, Aleshkin VA, Afanasjev MS (2015). Fungal biofilms: key role of initiator of assembling in prolonged resistance and degradation [Bioplenki gribov: reshayushaya rol initsiatora sborki v prolongirovanii resistentnosti i degradatsii]. *Uspehi medicinskoj mikologii*, 14, 196-198.

10. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Байракова А.Л., Афанасьев С.С. Взаимовлияние дрожжеподобных грибов и грамположительных бактерий на биопленкообразование: потенциал и перспективы // Успехи медицинской микологии. – М.: Национальная академия микологии, 2015. – Т. 14. – С. 199–201.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Bayrakova AL, Afanasjev SS (2015). Mutual relationships between yeast-like fungi and Gram-positive bacteria on biofilm forming: potential and prospects [Vzaimovliyaniye drozhepodobnykh gribov i gram-polzhitelnykh bakterii na bioplenkoobrazovaniye: potentsial i perspektivy]. *Uspekhi meditsinskoj mikologii*, 14, 199–201.

11. Ambalam P, Kondepudi KK, Nilsson I, Wadstrom T, Ljungh A (2012). Bile stimulates cell surface hydrophobicity, Congo red binding and biofilm formation of *Lactobacillus* strains. *FEMS Microbiol. Lett.*, 333, 10-19.

12. Dhale R, Ghorpade MV, Dharmadhikari CA (2014). Comparison of various methods used to detect biofilm production of *Candida* species. *J. Clin. Diagnostic Research*, 8 (11), DC18-DC20.

13. Ganguly S, Mitchell AP (2011). Mucosal biofilms of *Candida albicans*. *Curr. Opin. Microbiol.*, 14, 380-385.

14. Harriott MM, Lilly EA, Rodriguez TE, Fidel PL, Noverr MC (2010) *Candida albicans* forms biofilms on the vaginal mucosa. *Microbiology*, 156, 3635-3644.

15. Lakhtin M, Aleshkin V, Lakhtin V, Afanasjev S, Pozhalostina L, Pospelova V (2010). Probiotic lactobacillus and bifidobacterial lectins against *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* clinical strains: New class of pathogen biofilm destructors. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2, 186-196.

16. Lakhtin V, Bajrakova A, Lakhtin M, Afanasjev S, Aleshkin V (2014). Lactobacillus species pools suppress antimycotics-resistant *Candida* species pools from the same biotope. *Russian Journal of Infection and Immunity [Infektsiya i immunitet]* (Special Issue), 43-44.

17. Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasjev SS, Bayrakova AL, Aleshkin VA, Afanasjev MS, Karaulov AV, Korsun VF (2014). Human healthy status supported by probiotic systems recognizing glycoconjugates: one more strategy of supporting healthy biotope. *European Science and Technology: Materials of the IX international research and practice conference*, 414-422.

18. Lakhtin M, Lakhtin V, Aleshkin A, Bajrakova A, Afanasjev S, Aleshkin V (2012). Lectin systems imitating probiotics: Potential for biotechnology and medical microbiology. *Probiotics*, 417-432.

19. Lakhtin VM, Lakhtin MV, Bajrakova AL, Afanasjev SS, Aleshkin VA (2013). *Candida albicans*: New aspects of pathogenicity, interaction to antifungals, biofilms and preventive anti-candida strategies. *Candida albicans: Symptoms, causes and treatment options*, 145-152.

20. Van der Mei HC, Buijssen KJDA, Van der Laan BFAM, Ovchinnikova E, Geertsema-Doornbusch GSI, Atema-Smit J, Van de Belt-Gritter B, Busscher HJ (2014). Voice prosthetic biofilm formation and candida morphogenic conversions in absence and presence of different bacterial strains and species on silicone-rubber. *PLOS ONE*, 9 (8), e104508.

**Сведения об авторах
Information about the authors**

Лахтин Михаил Владимирович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел.: 8 (495) 708-02-62; e-mail: info@gabrich.com)

Lakhtin Mikhail Vladimirovich – Cand of Biological Sciences, Senior Research Officer of G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology (125212, Moscow, ul. Admirala Makarova, 10; tel.: +7 (495) 708-02-62; e-mail: info@gabrich.com)

Лахтин Владимир Михайлович – доктор биологических наук, главный научный сотрудник Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского

Lakhtin Vladimir Mikhaylovich – Doctor of Biological Sciences, Chief Research Officer of G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology

Афанасьев Станислав Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского (e-mail: afanasievss409.4@bk.ru)

Afanasjev Stanislav Stepanovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director of G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology (e-mail: afanasievss409.4@bk.ru)

Байракова Александра Львовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского

Bayrakova Aleksandra Lvovna – Candidate of Biological Sciences, Research Officer of G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology

Алешкин Владимир Андрианович – доктор биологических наук, профессор, заместитель директора Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского

Aleshkin Vladimir Andrianovich – Doctor of Biological Sciences, Professor, Director of G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology