

Роль биопленок в развитии и хронизации ЛОР-патологии и способы воздействия на них

Е.Ю.Радциг, Д.И.Константинов

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Повышение эффективности лечения любых заболеваний, в том числе инфекционных – актуальная задача современной медицины; один из способов – поиск средств воздействия на биопленки, роль которых доказана в генезе 80% заболеваний, в том числе хронических, так как оптимальный метод борьбы с ними еще не найден. В статье рассмотрены методы воздействия на биопленки, не связанные с приемом антибактериальных препаратов, в том числе применение лекарственных средств, оказывающих «антибиопленочное» воздействие на слизистые оболочки верхних дыхательных путей при приеме пациентом. Перспективным является использование эфирных масел (ЭМ) (в том числе и в виде комплексов), что доказано их применением в стоматологии, гинекологии, при лечении инфекций мочевыводящих и верхних дыхательных (риниты, синуситы, назофарингиты) путей. Антибактериальная активность растительных ЭМ зависит от сложности состава и композиции конкретных компонентов комплекса ЭМ и типа микроорганизма. В статье приводятся данные об эффективности комплекса ЭМ («Масло Дыши», производитель «Аквирон», Россия), «антибиопленочное» действие которого было оценено отечественными учеными на модели микобактериальных (МБТ) биопленок в сравнении с «изолированными» ЭМ (эвкалиптовое, сосновое, бергамотовое). Авторами доказана полная супрессия различных состояний биопленки во всех исследованных штаммах МБТ в присутствии паров комплекса эфирных масел «Масло Дыши» (высокая антибактериальная и антибиопленочная активность), вероятно, обусловленная синергичным действием эфирных масел, входящих в состав комплекса.

Бактерицидная активность аналогичного состава эфирных масел оценена в рамках исследования, проведенного в Германии, авторы которого отмечают очевидность наибольшей активности мятного и каепутового масел, а также представляют ранжированную активность всех ЭМ, входящих в состав комплекса, аналогичного по составу «Маслу Дыши», подчеркивая его зависимость от времени воздействия и концентрации, так как эфирные масла испаряются с течением времени. Приводятся данные работ, оценивавших вирулицидную (в отношении респираторных вирусов – гриппа, риновируса, аденовируса и респираторно-синцициального) и клиническую активность «Масла Дыши». Все авторы отмечают снижение частоты/кратности и длительности/количества осложнений острых респираторных инфекций, в том числе и у часто болеющих детей. Вновь полученные сведения об «антибиопленочном» эффекте данного комплекса открывают еще более широкие возможности использования данного препарата в амбулаторной практике.

Ключевые слова: биопленка, часто болеющие дети, острые респираторные инфекции

Для цитирования: Радциг Е.Ю., Константинов Д.И. Роль биопленок в развитии и хронизации ЛОР-патологии и способы воздействия на них. 2021; 16(4): 166–171. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-4-166-171

Role of biofilms in the development and persistence of ENT infections and ways to disrupt biofilms

E.Yu.Radtsig, D.I.Konstantinov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The improvement of treatment efficacy for any disorder, including infectious diseases, is one of the most important tasks for current medicine. One of possible ways to achieve it is to find some therapeutic agents that can affect microbial biofilms, since they have been shown to play an important role in the development of 80% of diseases, including chronic ones. So far, there have been no optimal methods of destroying biofilms. In this article, we discuss non-antibiotic treatments with antibiofilm activity in the upper respiratory tract mucosa. Essential oils (EOs) and their complexes are a promising treatment for patients with infectious diseases. They have been used in dental and gynecological practice, treatment of infections of the urinary and upper respiratory tracts (rhinitis, sinusitis, nasopharyngitis) and demonstrated their effectiveness. The antibacterial activity of EOs from plants depends on the complexity of the composition of a specific EO complex and the type of microorganism.

We provide the evidence of the efficacy of the EO complex "Maslo Dyshi" (Akvion, Russia), whose antibiofilm activity was demonstrated by Russian scientists on the model with mycobacterial (MBT) biofilms and compared with EOs used alone (eucalyptus, pine, bergamot). The authors proved complete suppression of various biofilm states in all studied MBT strains exposed to vapors of the EO complex "Maslo Dyshi" (high antibacterial and antibiofilm activity), probably associated with the synergistic effect of EOs included in the complex. The bactericidal activity of a similar EO composition was evaluated in a German study, which demonstrated that mint and cajuput oils had the highest activity. This study also ranked activity of all EOs

Для корреспонденции:

Радциг Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
E-mail: Radtsig_e@rsmu.ru
ORCID 0003-4613-922X

Статья поступила 22.07.2021 г., принята к печати 28.09.2021 г.

For correspondence:

Elena Yu. Radtsig, MD, PhD, DSc, Professor, professor of Department of Otorhinolaryngology, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University

Address: 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation
E-mail: Radtsig_e@rsmu.ru
ORCID 0003-4613-922X

The article was received 22.07.2021, accepted for publication 28.09.2021

included in a complex similar in its composition to "Maslo Dyshi" and emphasized its association with the exposure time and concentration, since EOs evaporate over time. We discuss the results of studies that demonstrated virucidal activity of "Maslo Dyshi" against influenza virus, rhinovirus, adenovirus, and respiratory syncytial, as well as its clinical activity. All authors reported decreased frequency and duration/number of complications of viral infections, including that in children with frequent respiratory infections. New data on the antibiofilm activity of this EO complex opens new horizons for its use in outpatient clinical practice.

Key words: biofilm, children with frequent respiratory infections, acute respiratory infections

For citation: Radtsig E.Yu., Konstantinov D.I. Role of biofilms in the development and persistence of ENT infections and ways to disrupt biofilms. *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2021; 16(4): 166–171. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2021-4-166-171

Повышение эффективности лечения любых заболеваний, в том числе инфекционных, остается актуальной задачей современной медицины. В контексте эффективности/неэффективности антимикробной терапии обсуждаются проблемы нерационального назначения системных антибиотиков, некорректный расчет дозы и/или прерванные/короткие курсы их приема, а в последние годы все чаще добавляются про проблему биопленок.

Биопленки (biofilms) – форма существования большинства бактерий в природе в виде специфически организованных взаимодействующих сообществ (защищенный способ роста микроорганизмов), которая делает бактериальные клетки менее восприимчивыми к антимикробным препаратам и иммунным эффекторным механизмам хозяина, что позволяет патогенам не только выживать во враждебной для них среде, но и расселяться и колонизировать новые ниши. Отметим, что агрегирование микробов, окруженных самовоспроизводящимся матриксом, наблюдали еще А.В.Левенгук и Л.Пастер, в начале XX века про биопленки говорили в экологической и технической микробиологии (применительно к поверхностям кораблей, погруженных в воду, например), но в медицине понятие биопленочных инфекций возникло только в 1970-х гг. (в результате наблюдения нагромождений клеток *Pseudomonas aeruginosa* в мокроте и легочной ткани больных муковисцидозом), а термин «биопленка» был введен в 1985 г. Дж.В.Костертоном [1].

В последующие десятилетия количество опубликованных статей о биопленках и методах их изучения быстро росло. Было показано, что адгезивные и неадгезивные биопленочные инфекции широко распространены в медицине [2]. Также было установлено, что сами бактерии составляют лишь 5–35% от массы биопленки, остальную (основную) часть составляет матрикс, при этом бактерии развиваются внутри биопленки, что не только обеспечивает толерантность к антибиотикам, но и является причиной хронизации инфекции. Доказана роль биопленок в формировании таких заболеваний, как инфекционный эндокардит, пневмония, пародонтит, хронический синусит, хронический тонзиллит и хронический средний отит. На текущий момент считается, что микробные биопленки играют важную роль более чем в 80% инфекций, причем в 60% случаев они образуются на медицинских имплантатах (катетеризация сосудов, инфекции сердечных клапанов и суставных протезов и др.) и слизистых оболочках различных органов и систем организма.

Разнообразие инфекций, связанных с биопленками, со временем увеличивается, и их влияние не должно недооце-

ниваться. Актуальна эта проблема и для детской оториноларингологии и педиатрии, так как заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) и среднего уха (в том числе рекуррентные и хронические) составляют от 181,9 до 465 на 1000 человек [3–5]. Остается стабильно высоким число часто и длительно болеющих детей (или пациентов с рекуррентными заболеваниями), не снижается процент пациентов с хронической патологией ЛОР-органов и ВДП, при этом риск хронизации прямо пропорционален увеличению кратности эпизодов острых респираторных инфекций (ОРИ) в течение года [4, 5]. Частые заболевания требуют изоляции детей от социума (школы, детские сады, другие виды организованных детских коллективов), что приводит к ухудшению успеваемости и нарушению адаптации в коллективе.

В настоящее время медицинское значение биопленочных инфекций общепризнано, но оптимальный метод борьбы с ними еще не найден [1, 2]. Не всегда эффективным является использование даже высокодозных антибактериальных препаратов, как и назначение максимальных/субмаксимальных доз «обычных» антибиотиков, способных вызывать возможные побочные нежелательные эффекты и развитие дисбиоза слизистых оболочек.

Известен ряд работ, показывающих, что обработка гидрофильными покрытиями, содержащими антимикробные агенты (антибиотики, антисептики, серебро), поверхностей инструментария и расходных материалов (сплинтов, протезов, эндотрахеальных трубок и т.д.) снижает частоту возникновения биопленочных инфекций, связанных с протезами [1, 6, 7]. Разработка устойчивой к биопленке поверхностной обработки для устройств станет значительным прорывом не только в оториноларингологии, но и в любой области медицины, поэтому данное направление продолжает развиваться. Но применительно к пациентам с хронической ЛОР-патологией (синусит, отит, тонзиллит) интересен поиск лекарственных средств, оказывающих «антибиопленочное» воздействие на слизистые оболочки верхних дыхательных путей при приеме пациентом.

Существуют работы, оценивающие влияние некоторых видов грибов на образование биопленок, однако малочисленность проведенных исследований, а также возможные неблагоприятные побочные реакции, особенно у детей, не позволяют считать возможным применение данного метода лечения. Не вполне доказана успешность применения литических бактериофагов, бактериоцинов и ферментов, разрушающих или растворяющих матрикс биопленки с целью пе-

ревода ее в планктонное состояние, поддающееся лечению антибиотиками [7–9]. Обсуждаются новые комбинации антибиотиков в сочетании с препаратами, растворяющими биопленку, сочетание антимикробных препаратов с ультразвуком, электричеством, ультрафиолетовым светом, гипербарической оксигенацией [2]. Почти все вышеперечисленные методы требуют наличия специального оборудования и могут обладать возможными побочными негативными воздействиями.

Менее инвазивными являются соблюдение правил асептики и антисептики для средств личной гигиены (зубные щетки, назальные/глазные капли, бритвенные станки), применение препаратов элиминационно-ирригационной терапии (широкая доступность и местное (полость носа, ротовая полость, глотка) применение) и препаратов природного происхождения.

Ряд природных соединений (фенолы, эфирные масла (ЭМ), терпеноиды, лектины, алкалоиды, полипептиды и полиацетилены) обладают способностью воздействовать на биопленку следующим образом: лишение субстрата, разрушение мембраны, связывание с комплексом адгезинов и клеточной стенкой; связывание с белками [10–12].

Перспективным является применение ЭМ (в том числе и в виде комплексов) [13, 14], что доказано, в частности, их применением в стоматологии [15], гинекологии [16] и при лечении инфекций мочевыводящих путей [17].

В лечении инфекций ВДП (риниты, синуситы, назофарингиты) много лет широко используются комплексы ЭМ в качестве пассивных ингаляций. Антибактериальная активность растительных ЭМ зависит от сложности состава и композиции конкретных компонентов комплекса ЭМ и типа микроорганизма. Доказан ингибирующий эффект ЭМ для грамположительных (*Bacillus*, *Listeria*, *Staphylococcus*) [18] и грамотрицательных (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Yersinia*) [18–20] бактерий.

«Антибиопленочное» воздействие различных ЭМ (в том числе и комплексов ЭМ), как веществ, обладающих липофильными свойствами, было оценено отечественными учеными [21]. В данном исследовании был рассмотрен процесс препятствия бактериальному росту при условии формирования микобактериальных (МБТ) биопленок на лактатном бульоне при испарении эфирных масел в концентрации 1 моль/см³. В работу включалось несколько видов «изолированных» ЭМ (эвкалиптовое, сосновое, бергамотовое) и комплекс ЭМ «Масло ДЫШИ» («Аквион», Россия). Авторами доказана полная супрессия различных состояний биопленки во всех исследованных штаммах МБТ в присутствии паров комплекса эфирных масел «Масло Дыши», в состав которого входят мятное, эвкалиптовое, каепутовое, винтегриновое, можжевельное, гвоздичное масла и левоментол. Ингибирующий эффект эвкалиптового масла в отношении МБТ был доказан неоднократно, не так давно такие данные появились и в отношении можжевельного масла, но авторы предполагают, что высокая антибактериальная и антибиопленочная активность препарата «Масло Дыши» обусловлена синергичным действием эфирных масел, входящих в состав комплекса, хотя и пишут, что этот феномен требует дополнительного изучения.

Бактерицидная активность аналогичного состава эфирных масел оценена в рамках исследования, проведенного в Германии [22]. Авторы отмечают очевидность наибольшей активности мятного и каепутового масел, а активность всех ЭМ, входящих в состав комплекса, аналогичного по составу «Маслу Дыши», выглядит следующим образом (в порядке возрастания): можжевельное < винтегриновое < эвкалиптовое < каепутовое < комплекс ЭМ, аналогичный по составу «Маслу Дыши» < мятное. Максимальный бактерицидный эффект композиция ЭМ, аналогичная по составу композиции «Масло Дыши», оказала на *Acinetobacter baumannii*, *MRSA*, *Streptococcus pyogenes* и *Candida albicans*, причем авторы подчеркивают его зависимость от времени воздействия и концентрации, напоминая, что эфирные масла испаряются с течением времени, и делают вывод, что для успешного лечения бактериальных и грибковых инфекций кожи и ВДП необходимо повторять их аппликацию для поддержания «работающей» концентрации.

В развитии заболеваний ВДП огромную роль играют не только бактериальные и грибковые, но и вирусные патогены. Активность «Масла Дыши» была оценена и в отношении респираторных вирусов (гриппа, риновируса и респираторно-синцитиального вируса): отмечена полная инактивация всех вышеперечисленных вирусов и сделан вывод об эффективной вирулицидной активности данного комплекса ЭМ, прямо пропорциональной продолжительности обработки [23]. Также вирулицидная активность «Масла Дыши» изучалась в испытательном лабораторном центре ФБУН «НИИ дезинфектологии» Роспотребнадзора. В заключении, выданном указанной организацией, говорится, что образец данного средства снижает концентрацию Adenovirus человека, тип 5 в воздухе на 1,01 г начиная с 15-минутной экспозиции [24].

Клиническую эффективность «Масла Дыши» оценивали неоднократно, как в лечении [25–27], так и в профилактике инфекций ВДП [28, 29], в том числе и у часто болеющих детей. Все авторы отмечают снижение частоты ОРИ, количества осложнений, кратности и длительности ОРИ у часто болеющих детей. Вновь полученные сведения об «антибиопленочном» эффекте данного комплекса открывают еще более широкие возможности использования данного препарата в амбулаторной практике.

Достоинствами применения комплекса ЭМ «Масло Дыши» являются безопасность (менее 1% аллергических и других реакций), простота, удобство и «неинвазивность» применения.

Заключение

Проблема бактериальных биопленок актуальна в практике врача-оториноларинголога и педиатра, особенно в ведении больных с хроническими заболеваниями ЛОР-органов, и должна быть принята во внимание как возможный этиологический фактор резистентности течения заболевания. Эффективность комплекса эфирных масел «Масло Дыши» в отношении биопленок подтверждена неоднократно, что в сочетании с простым способом применения открывает еще более широкие терапевтические возможности использования данного препарата, в том числе и у пациентов с хроническими заболеваниями ВДП в составе терапии при обо-

Масло Дыши®

Бесконтактная профилактика ОРИ и их осложнений

стрении заболевания и профилактически – с целью снижения частоты рецидивов.

Вирулицидный эффект «Масла Дыши» следует учитывать при использовании в качестве средства лечения и профилактики, особенно в условиях сезонного подъема заболеваемости ОРИ и гриппом, в том числе и у пациентов с хронической патологией ВДП.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. Hoiby N. A short history of microbial biofilms and biofilm infections. *APMIS*. 2017 Apr;125(4):272-275. DOI: 10.1111/apm.12686
2. Hoiby N, Bjarsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, et al; ESCMID Study Group for Biofilms and Consulting External Expert Werner Zimmerli. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect*. 2015 May;21 Suppl 1:S1-25. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.10.024
3. Богомилский МР, Чистякова ВР. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте: национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
4. Богомилский МР. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте: национальное руководство. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
5. Богомилский МР, Радциг ЕЮ, Селькова ЕП. Болезни уха, горла и носа при ОРЗ у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
6. Jia M, Chen Z, Guo Y, Chen X, Zhao X. Efficacy of silk fibroin-nano silver against *Staphylococcus aureus* biofilms in a rabbit model of sinusitis. *Int J Nanomedicine*. 2017 Apr 10;12:2933-2939. DOI: 10.2147/IJN.S130160
7. Carson L, Gorman SP, Gilmore BF. The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010 Aug;59(3):447-55. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00696.x
8. Molham F, Khairalla AS, Azmy AF, El-Gebaly E, El-Gendy AO, AbdelGhani S. Anti-Proliferative and Anti-Biofilm Potentials of Bacteriocins Produced by Non-Pathogenic *Enterococcus* sp. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021 Apr;13(2):571-585. DOI: 10.1007/s12602-020-09711-1
9. El-Helw NO, El-Gendy AO, El-Gebaly E, Hassan HM, Rateb ME, El-Nesr KA. Characterization of natural bioactive compounds produced by isolated bacteria from compost of aromatic plants. *J Appl Microbiol*. 2019 Feb;126(2):443-451. DOI: 10.1111/jam.14085
10. Mishra R, Panda AK, De Mandal S, Shakeel M, Bisht SS, Khan J. Natural Anti-biofilm Agents: Strategies to Control Biofilm-Forming Pathogens. *Front Microbiol*. 2020 Oct 29;11:566325. DOI: 10.3389/fmicb.2020.566325
11. Kilty SJ, AlMutairi D, Duval M, Groleau MA, De Nanassy J, Gomes MM. Manuka honey: histological effect on respiratory mucosa. *Am J Rhinol Allergy*. 2010 Mar-Apr;24(2):e63-6. DOI: 10.2500/ajra.2010.24.3453
12. El-Far A, Samir S, El-Gebaly E, Taha NY, Fahmy EM, Diab TM, et al. Assessment of eugenol inhibitory effect on biofilm formation and biofilm gene expression in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates in Egypt. *Infect Genet Evol*. 2021 Apr;89:104722. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104722



11 КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

БОЛЕЕ 1000
УЧАСТНИКОВ



При ОРИ: в 3 раза¹⁻³ снижает
заболеваемость и количество
осложнений.



Высокий профиль
безопасности.¹⁻³



АКВИОН | Доказанная
эффективность



Информация предназначена для специалистов. Реклама.

¹ Гребова Л. П., Бесараб Г. А., Лобанова Е. И. Масло Дыши в профилактике ОРВИ в организованных

детских коллективах // *Болезни органов дыхания. Приложение Consilium medicum*. – 2013.

² Петрушина А. Д., Никогосян А. С., Кайб И. Д., Мальченко Л. А., Ушакова С. А. Использование ингаляций эфирными маслами в комплексной терапии и для профилактики ОРВИ у детей // *ВСП*. – 2012. – № 2.

³ Черная Н. Л., Шубина Е. В., Ганузина Г. С. Опыт использования ароматерапии для оздоровления детей в условиях детского дошкольного учреждения // *Consilium Medicum. Педиатрия*. – 2012. – № 3.

13. Reichling J. Anti-biofilm and Virulence Factor-Reducing Activities of Essential Oils and Oil Components as a Possible Option for Bacterial Infection Control. *Planta Med.* 2020 May;86(8):520-537. DOI: 10.1055/a-1147-4671
14. Rajkowska K, Nowicka-Krawczyk P, Kunicka-Styczyńska A. Effect of Clove and Thyme Essential Oils on Candida Biofilm Formation and the Oil Distribution in Yeast Cells. *Molecules.* 2019 May 21;24(10):1954. DOI: 10.3390/molecules24101954
15. Oliveira MAC, Borges AC, Brighenti FL, Salvador MJ, Gontijo AVL, Koga-Ito CY. *Cymbopogon citratus* essential oil: effect on polymicrobial caries-related biofilm with low cytotoxicity. *Braz Oral Res.* 2017 Nov 6;31:e89. DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0089
16. Machado D, Gaspar C, Palmeira-de-Oliveira A, Cavaleiro C, Salgueiro L, Martinez-de-Oliveira J, et al. *Thymbra capitata* essential oil as potential therapeutic agent against *Gardnerella vaginalis* biofilm-related infections. *Future Microbiol.* 2017 Apr;12:407-416. DOI: 10.2217/fmb-2016-0184
17. Lagha R, Ben Abdallah F, Al-Sarhan BO, Al-Sodany Y. Antibacterial and Biofilm Inhibitory Activity of Medicinal Plant Essential Oils Against *Escherichia coli* Isolated from UTI Patients. *Molecules.* 2019 Mar 23;24(6):1161. DOI: 10.3390/molecules24061161
18. Shahbazi Y. Chemical Composition and *In Vitro* Antibacterial Activity of *Mentha spicata* Essential Oil against Common Food-Borne Pathogenic Bacteria. *J Pathog.* 2015;2015:916305. DOI: 10.1155/2015/916305
19. Akdemir Evrendilek G. Empirical prediction and validation of antibacterial inhibitory effects of various plant essential oils on common pathogenic bacteria. *Int J Food Microbiol.* 2015 Jun 2;202:35-41. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2015.02.030
20. Ojha AK, Baughn AD, Sambandan D, Hsu T, Trivelli X, Guerardel Y, et al. Growth of *Mycobacterium tuberculosis* biofilms containing free mycolic acids and harbouring drug-tolerant bacteria. *Mol Microbiol.* 2008 Jul;69(1):164-74. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2008.06274.x
21. Polyudova TV, Eroshenko DV, Pimenova EV. The biofilm formation of nontuberculous mycobacteria and its inhibition by essential oils. *Int J Mycobacteriol.* 2021 Jan-Mar;10(1):43-50. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_228_20
22. Hamoud R, Sporer F, Reichling J, Wink M. Antimicrobial activity of a traditionally used complex essential oil distillate (Olbas® Tropfen) in comparison to its individual essential oil ingredients. *Phytomedicine.* 2012 Aug 15;19(11):969-76. DOI: 10.1016/j.phymed.2012.05.014
23. Николаева СВ, Шушакова ЕК, Хлыповка ЮН. Профилактика и лечение острых респираторных инфекций в педиатрической практике – фокус на применение эфирных масел. *РМЖ.* 2020;6:23-27.
24. ФБУН НИИ Дезинфектологии Роспотребнадзора. Протокол вирусологических исследований №02.146-3744/20 от 24.08.2020.
25. Радциг ЕЮ, Ермилова НВ, Сапаева НВ, Богомилский МР. Альтернатива топическим деконгестантам при симптоматическом лечении острого ринита у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2007;6(5):92-95.
26. Радциг ЕЮ, Ермилова НВ, Заварохин СИ, Евсикова ММ. Инфекционный ринит: можно ли ускорить нормализацию носового дыхания? *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского.* 2016;95(5):86-90
27. Азова ЕА. Ингаляции эфирными маслами в профилактике и комплексной терапии острых респираторных заболеваний у детей. *Справочник педиатра.* 2012;2:54-56.
28. Черная НЛ, Шубина ЕВ, Ганузина ГС, Плишкань ИВ, Скробин ЮД. Опыт использования ароматерапии для оздоровления детей в условиях детского дошкольного учреждения. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2012; 3:18-24.
29. Ковригина ЕС, Панков ДД, Ключникова ИВ. Ингаляционные препараты как важный компонент реабилитации часто болеющих детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2016;11(1):67-73.

References

1. Hoiby N. A short history of microbial biofilms and biofilm infections. *APMIS.* 2017 Apr;125(4):272-275. DOI: 10.1111/apm.12686
2. Hoiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, et al; ESCMID Study Group for Biofilms and Consulting External Expert Werner Zimmerli. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect.* 2015 May;21 Suppl 1:S1-25. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.10.024
3. Bogomil'skii MR, Chistyakova VR. Bolezni ukha, gorla i nosa v detskom vozraste: natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. M.: GEOTAR-Media Publ, 2015. (In Russian).
4. Bogomil'skii MR. Bolezni ukha, gorla i nosa v detskom vozraste: natsional'noe rukovodstvo. 2-e izd. Moskva: GEOTAR-Media Publ, 2021. (In Russian).
5. Bogomil'skii MR, Radtsig EYu, Sel'kova EP. Bolezni ukha, gorla i nosa pri ORZ u detei. M.: GEOTAR-Media Publ, 2016. (In Russian).
6. Jia M, Chen Z, Guo Y, Chen X, Zhao X. Efficacy of silk fibroin-nano silver against *Staphylococcus aureus* biofilms in a rabbit model of sinusitis. *Int J Nanomedicine.* 2017 Apr 10;12:2933-2939. DOI: 10.2147/IJN.S130160
7. Carson L, Gorman SP, Gilmore BF. The use of lytic bacteriophages in the prevention and eradication of biofilms of *Proteus mirabilis* and *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010 Aug;59(3):447-55. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00696.x
8. Molham F, Khairalla AS, Azmy AF, El-Gebaly E, El-Gendy AO, AbdelGhani S. Anti-Proliferative and Anti-Biofilm Potentials of Bacteriocins Produced by Non-Pathogenic *Enterococcus* sp. Probiotics Antimicrob Proteins. 2021 Apr;13(2): 571-585. DOI: 10.1007/s12602-020-09711-1
9. El-Helw NO, El-Gendy AO, El-Gebaly E, Hassan HM, Rateb ME, El-Nesr KA. Characterization of natural bioactive compounds produced by isolated bacteria from compost of aromatic plants. *J Appl Microbiol.* 2019 Feb;126(2):443-451. DOI: 10.1111/jam.14085
10. Mishra R, Panda AK, De Mandal S, Shakeel M, Bisht SS, Khan J. Natural Anti-biofilm Agents: Strategies to Control Biofilm-Forming Pathogens. *Front Microbiol.* 2020 Oct 29;11:566325. DOI: 10.3389/fmicb.2020.566325
11. Kilty SJ, AlMutairi D, Duval M, Groleau MA, De Nanassy J, Gomes MM. Manuka honey: histological effect on respiratory mucosa. *Am J Rhinol Allergy.* 2010 Mar-Apr;24(2):e63-6. DOI: 10.2500/ajra.2010.24.3453
12. El-Far A, Samir S, El-Gebaly E, Taha NY, Fahmy EM, Diab TM, et al. Assessment of eugenol inhibitory effect on biofilm formation and biofilm gene expression in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates in Egypt. *Infect Genet Evol.* 2021 Apr;89:104722. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104722
13. Reichling J. Anti-biofilm and Virulence Factor-Reducing Activities of Essential Oils and Oil Components as a Possible Option for Bacterial Infection Control. *Planta Med.* 2020 May;86(8):520-537. DOI: 10.1055/a-1147-4671
14. Rajkowska K, Nowicka-Krawczyk P, Kunicka-Styczyńska A. Effect of Clove and Thyme Essential Oils on Candida Biofilm Formation and the Oil Distribution in Yeast Cells. *Molecules.* 2019 May 21;24(10):1954. DOI: 10.3390/molecules24101954
15. Oliveira MAC, Borges AC, Brighenti FL, Salvador MJ, Gontijo AVL, Koga-Ito CY. *Cymbopogon citratus* essential oil: effect on polymicrobial caries-related biofilm with low cytotoxicity. *Braz Oral Res.* 2017 Nov 6;31:e89. DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0089
16. Machado D, Gaspar C, Palmeira-de-Oliveira A, Cavaleiro C, Salgueiro L, Martinez-de-Oliveira J, et al. *Thymbra capitata* essential oil as potential therapeutic agent against *Gardnerella vaginalis* biofilm-related infections. *Future Microbiol.* 2017 Apr;12:407-416. DOI: 10.2217/fmb-2016-0184
17. Lagha R, Ben Abdallah F, Al-Sarhan BO, Al-Sodany Y. Antibacterial and Biofilm Inhibitory Activity of Medicinal Plant Essential Oils Against *Escherichia coli* Isolated from UTI Patients. *Molecules.* 2019 Mar 23;24(6):1161. DOI: 10.3390/molecules24061161

18. Shahbazi Y. Chemical Composition and *In Vitro* Antibacterial Activity of *Mentha spicata* Essential Oil against Common Food-Borne Pathogenic Bacteria. *J Pathog.* 2015;2015:916305. DOI: 10.1155/2015/916305
19. Akdemir Evrendilek G. Empirical prediction and validation of antibacterial inhibitory effects of various plant essential oils on common pathogenic bacteria. *Int J Food Microbiol.* 2015 Jun 2;202:35-41. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2015.02.030
20. Ojha AK, Baughn AD, Sambandan D, Hsu T, Trivelli X, Guerardel Y, et al. Growth of *Mycobacterium tuberculosis* biofilms containing free mycolic acids and harbouring drug-tolerant bacteria. *Mol Microbiol.* 2008 Jul;69(1):164-74. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2008.06274.x
21. Polyudova TV, Eroshenko DV, Pimenova EV. The biofilm formation of nontuberculous mycobacteria and its inhibition by essential oils. *Int J Mycobacteriol.* 2021 Jan-Mar;10(1):43-50. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_228_20
22. Hamoud R, Sporer F, Reichling J, Wink M. Antimicrobial activity of a traditionally used complex essential oil distillate (Olbas® Tropfen) in comparison to its individual essential oil ingredients. *Phytomedicine.* 2012 Aug 15;19(11):969-76. DOI: 10.1016/j.phymed.2012.05.014
23. Nikolaeva SV, Shushakova EK, Khlypovka YuN. The efficacy of essential oil composition for the prevention and treatment of acute respiratory infections. *RMJ.* 2020;6:23-27. (In Russian).
24. FBUN NII Dezinfectologii Rospotrebnadzora. *Protokol virusologicheskikh issledovaniy №02.146-3744/20 ot 24.08.2020.* (In Russian).
25. Radtsig EU, Ermilova NV, Sapaeva NV, Bogomil'sky MR. Alternative to topical decongestants for symptomatic treatment of children's acute rhinitis. *Current Pediatrics (Moscow).* 2007;6(5):92-95. (In Russian).
26. Radzig EYu, Ermilova NV, Zavarochin SI, Evsikova MM. Infectious rhinitis: is it possible to accelerate the nasal breathing normalization? *Pediatrics n.a. G.N.Speransky.* 2016;95(5):86-90. (In Russian).
27. Azova EA. Ingalyatsii efirnymi maslami v profilaktike i kompleksnoi terapii ostrykh respiratornykh zabolevaniy u detei. *Spravochnik pediatria.* 2012;2:54-56. (In Russian).
28. Chernaya NL, Shubina EV, Ganuzina GS, Plishkan' IV, Skrobin YuD. Opyt ispol'zovaniya aromaterapii dlya ozdorovleniya detei v usloviyakh detskogo doshkol'nogo uchrezhdeniya. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2012;3:18-24. (In Russian).
29. Kovrigina ES, Pankov DD, Kluchnikova IV. Inhaled medications as an important component of rehabilitation of frequently ill children. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2016;11(1):67-73. (In Russian).

Информация о соавторе:

Константинов Даниил Игоревич, клинический ординатор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
E-mail: konstdaniil@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7514-4090

Information about co-author:

Daniil I. Konstantinov, clinical resident of of Department of Otorhinolaryngology, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation
E-mail: konstdaniil@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7514-4090