

# Роль микробных биопленок в патогенезе осложненных инфекций мочевых путей

О.Д. Никитин

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Научный обзор посвящен значению микробных биопленок в формировании хронической инфекции. Изложены механизмы образования биопленки, особенности структурной организации, формирования лекарственной резистентности. Приведены примеры участия микробных сообществ в урологической практике, а также в инициации катетер-ассоциированных инфекций. Рассмотрены проблемы и перспективы лекарственного и немедикаментозного воздействия на бактерии в составе биопленки.

**Ключевые слова:** биопленка, резистентность, адгезия, катетер-ассоциированные инфекции.

Проблема госпитальной инфекции в урологии является одной из наиболее актуальных. Распространению госпитальной инфекции способствуют прежде всего снижение факторов неспецифической противомикробной резистентности макроорганизма и повышение устойчивости микроорганизмов в условиях нерационального применения антибиотиков.

Госпитальная урологическая инфекция, наряду с катетер-ассоциированными инфекциями, относится к осложненным инфекциям мочевых путей (ИМП). Пациенты с уретральными катетерами чрезвычайно подвержены развитию осложненных ИМП даже при использовании «закрытых систем». Несколько менее остро стоит вопрос ИМП у пациентов с цистостомическими и нефростомическими дренажными трубками, но и у них развитие ИМП – лишь вопрос времени. По данным последних исследований, риск возникновения ИМП на фоне уретрального катетера возрастает на 4–7,5% в день. Большое значение имеет структура поверхности катетера, от которой зависит скорость и характер роста микробной пленки. Катетер-ассоциированные инфекции представляет особую сложность ввиду того, что инфицирование происходит антибиотикорезистентными госпитальными штаммами. По данным ряда авторов, перекрестное инфицирование в стационаре происходит более чем у 40% пациентов, подвергшихся катетеризации мочевого пузыря. Тем не менее, большинство штаммов *Pseudomonas* spp., стафилококков и энтерококков, вызывающих катетер-ассоциированные ИМП, не являются достаточно вирулентными, и большая часть инфекций, вызванных этими микроорганизмами, исчезает без антибактериальной терапии после удаления катетера и нормализации уродинамики. Обращает на себя внимание, что на втором и третьем местах по частоте встречаемости после наиболее распространенного возбудителя ИМП – *E.coli* при осложненных ИМП находятся *Enterococcus* spp. и *Pseudomonas* spp., а при катетер-ассоциированных инфекциях – дрожжевые грибы, отсутствующие при неосложненных ИМП [4].

В настоящее время доказано, что биопленки развиваются на любом материале, контактирующем с жидкостью, где в принципе могут существовать микроорганизмы. Фактически любая поверхность как биогенного, так и абиогенного происхождения, колонизирована микроорганизмами, и, следовательно, на всех этих поверхностях закономерно формируются биопленки. Более того, ни для одного вида бактерий не описано существование только в планктонном состоянии при всех возможных условиях роста [2, 5].

Биопленка – микробное сообщество, характеризующееся клетками, которые прикреплены к поверхности или друг к другу, заключены в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ и демонстрируют изменение фенотипа, выражающееся в изменении параметров роста и экспрессии специфических генов [3].

Биопленки являются одним из видов микробных консорциумов, играющих важнейшую роль в биосферных биогеохимических процессах. Одними из главных факторов, определяющих процессы круговорота биогенных элементов, является молекулярный кислород, подавляющий процессы азотфиксации, денитрификации, восстановления сульфатов и металлов, а также метаногенез. Микроорганизмы, особенно прокариоты, в связи с отсутствием внутриклеточной изоляции аэробных и анаэробных процессов, вынуждены искать выход в формировании ассоциаций с другими микроорганизмами, которые позволяют находить защиту от вредных последствий воздействия кислорода и, особенно, его активных форм. В этом одна из причин того, что в природе микроорганизмы существуют в основном в виде структурированных сообществ.

В течение долгого времени считали, что биопленки образуются на поверхности изделий медицинского назначения, таких, как мочевые катетеры, эндотрахеальные трубки и хирургические нити [1, 5].

Методами электронной микроскопии было доказано наличие микробных биопленок не только в области просвета катетера, но и на внешней его стороне. Установлено, что биопленки на катетерах, установленных на сроки менее 10 дней, формируются в основном на их внешней поверхности, а у катетеров, установленных на более длительные сроки, – в их просвете [16].

Биопленки также обнаруживают в ранах и предполагается, что они в некоторых случаях замедляют процесс заживления. Результаты электронной микроскопии свидетельствуют, что 60% биоптатов, взятых из хронических ран, содержали биопленки, в то время как образцы из свежих – лишь 6% [7]. В связи с этим считают, что биопленки являются основным фактором, вызывающим увеличение числа хронических воспалительных заболеваний.

При лабораторной оценке эффективности антимикробного воздействия до настоящего времени все исследования выполняются на чистых культурах бактерий, выращенных в богатых питательными веществами средах в планктонном виде. Такие условия далеки от реальных, в которых бактерии персистируют в организме тяжелых септических пациентов. В настоящее время накоплен обширный экспериментально-клинический материал, свидетельствующий, что большинство микроорганизмов в естественных и искусственно созданных средах существуют в виде сообществ, окруженных железополисахаридным матриксом и функционирующих как скоординированный консорциум – микробная биопленка. Для большинства бактерий состояние биопленки является базовым, выработанным в течение миллионов лет под влиянием естественного отбора в меняющихся экологических условиях [13].

Установлено, что микробные биопленки ответственны за этиологию и патогенез многих острых и, особенно, хронических

воспалительных заболеваний. По данным Центра по контролю заболеваемости США, до 80% инфекционных патологий человека могут быть связаны с формированием биопленок. Наиболее часто в их составе встречаются *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Actinomyces spp.*, представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, *Haemophilus spp.* В природных экосистемах биопленка – почти неизменно многовидовое микробное сообщество, где каждый микроорганизм находится в собственной микронше в едином матриксе биопленки. Несмотря на то что многовидовые биопленки более распространены в природе, наибольший клинический интерес представляют одновидовые сообщества. Как правило, одновидовые биофильмы развиваются на медицинских имплантатах и вносят свой вклад в разнообразие инфекций, вызываемых персистирующими бактериями [2].

Микроорганизмы в биопленках более устойчивы к различным стрессовым воздействиям: лимитированию субстратами, изменениям pH, окислению активными формами кислорода. Однако наибольшее внимание исследователей привлекает устойчивость биопленок к антибиотикам и различным биоцидам. Это объясняется в первую очередь важностью таких исследований для медицины, поскольку многие патогенные микроорганизмы образуют биопленки в инфицированном макроорганизме, а также на поверхности различных изделий, имеющих медицинское назначение. По данным разных авторов, не менее 60% инфекций вызывают возбудители, локализованные в биопленках. Оказалось, что микроорганизмы, входящие в состав биопленок, в отличие от планктонных культур в 100–1000 раз менее чувствительны к большинству антибиотиков и других биоцидных веществ [15].

К настоящему времени достоверно доказана роль микробных биопленок в возникновении и развитии не только госпитальной, но и внебольничной инфекции.

Далеко не до конца ясны механизмы, по которым микроорганизмы, образующие биопленки, вызывают патологические процессы в макроорганизме. В доступной литературе описаны четыре возможных варианта этих механизмов [6], а именно:

- отрыв клеток или агрегатов клеток от растущих на медицинских устройствах биопленок и выход их в кровяное русло и другие экосистемы макроорганизма;
- синтез микроорганизмами в биопленках особых эндотоксинов;
- повышенная резистентность микроорганизмов в биопленках к компонентам иммунной системы хозяина;
- появление в биопленке популяции сверхустойчивых к антимикробной терапии микроорганизмов (например, путем обмена плазмидами).

В лабораторных исследованиях установлено, что увеличение скорости или изменение направления потока жидкой фазы приводит к отрыву клеток от исходной биопленки. Отделение клеток или их агрегатов от биопленки может быть связано с изменениями концентрации субстрата, который омывает биопленку.

В целом ряде работ доказано, что биопленки грамотрицательных бактерий, находящихся на поверхностях медицинских устройств, синтезируют эндотоксины. Установлено, что общее микробное число в биопленках на катетерах коррелировало с концентрациями продуцируемых ими эндотоксинов [5, 18]. Однако ни в одном из исследований не сообщается о кинетике диффузии эндотоксинов из биопленок, их концентрациях внутри и вне биофильма.

В ряде работ отмечено, что бактерии в биопленках могут обмениваться плазмидами, содержащими гены, ответственные за их резистентность к антибиотикам [8]. Физическая близость клеток в биопленках облегчает обмен плазмидами по тому же механизму, что и среди планктонных микроорганизмов. Выявлено, что обмен плазмидами между разными видами

*Pseudomonas aeruginosa* был значительно выше в биопленках, чем во взвешенной культуре. Появление резистентных микроорганизмов особенно опасно в случае их роста и размножения в условиях стационара, поскольку они способны распространяться от пациента к пациенту посредством медперсонала [17].

Ключевым моментом формирования микробной биопленки является процесс адгезии микроорганизма к доступной для дальнейшей колонизации поверхности. Выделяют две группы механизмов адгезии – неспецифическая и специфическая [6]. Неспецифическая адгезия опосредована физико-химическими взаимодействиями бактерии с поверхностями.

Специфическая адгезия образуется в результате молекулярных взаимодействий между адгезином микробной клетки и рецептором клетки хозяина. Под адгезинами понимают поверхностные структуры микробных клеток и входящие в их состав макромолекулы, обычно белки, посредством которых осуществляется прикрепление к специфическим поверхностям. Под рецептором подразумевают структуру, комплементарную адгезину и находящуюся на поверхности эукариотической клетки. Функцию рецепторов в процессе адгезии выполняют углеводные или пептидные (белковые) фрагменты, локализованные на мембране эукариотических клеток [5].

Как только бактерии необратимо прикрепляются к поверхности, начинается процесс созревания биопленки. Плотность и сложность биопленки увеличивается, так как связанные с поверхностью микроорганизмы начинают активно размножаться и погибать, а внеклеточные метаболиты, синтезированные прикрепленными бактериями, взаимодействуют с органическими и неорганическими молекулами окружающей среды, создавая матрикс. В случае инфицирования биомедицинского материала размножение бактерий может спровоцировать начало синтеза хозяином белков воспалительного ответа, белков системы комплемента, фибриногена, фибронектина, глюкозаминогликанов, также прикрепляющихся к инфицированному материалу [1].

Адгезия бактерий к твердым поверхностям происходит как при относительной неподвижности водной фазы, так и в условиях турбулентного потока жидкости.

Погруженная в природную воду твердая поверхность немедленно покрывается так называемой первичной пленкой (conditioning film), изменяющей свойства этой поверхности. Формирование такого слоя молекул является первой стадией, предшествующей образованию бактериальной пленки. Затем следует этап собственно микробной адгезии, так называемая обратимая адгезия, когда микроорганизмы обратимо прикрепляются к твердой поверхности. На этом этапе действуют неспецифические физико-химические силы взаимодействия между молекулами и структурами на поверхностях микроорганизма и твердого субстрата. Следующая стадия необратимой адгезии наступает, когда клетка необратимо связывается с поверхностью. Эта фаза в свою очередь состоит из нескольких самостоятельных этапов формирования биопленки. В течение некоторого времени после прикрепления к поверхности клетки могут перемещаться вдоль поверхности посредством жгутиков и пилей IV типа. Ряд авторов отмечают важность наличия также специфических «липких молекул» – лектинов и адгезинов [1].

На процесс формирования биопленок и их свойства влияют факторы окружающей среды и свойства клеток самого микроорганизма. Наиболее важными внешними факторами являются величины pH, солёности, осмолярности, парциальное давление кислорода, доступность источников питания, а также гидрофобность поверхности раздела фаз, сила и тип движения жидкости относительно этой поверхности.

Потенциал роста любой бактериальной биопленки ограничен количеством питательных веществ в окружающей среде, доступностью их для клеток, находящихся внутри биопленки, и возможностью удаления продуктов метаболизма [9]. Кроме того, существует гидродинамический оптимум скорости потока

окружающей биопленки среды, который в идеале ускоряет рост биопленки за счет оптимизации скорости поступления питательных веществ и удаления экзотометаболитов, а в случае увеличения вызывает эрозию внешних слоев биопленки. Есть и другие факторы, которые управляют созреванием биопленки, например внутренний рН, парциальное давление кислорода, наличие источников углерода и осмолярность.

Когда биопленка достигает критической массы, то часть клеток, наиболее близких к колонизированной поверхности, погибает из-за недостатка питательных веществ, изменения рН, рО<sub>2</sub>, накопления токсичных метаболитов, другая часть клеток остается интактной. Удаленные от колонизированной поверхности слои биопленки начинают производить планктонные клетки данного микроорганизма, которые свободно покидают биопленку и колонизируют другие поверхности [12].

После окончательного созревания в биопленке устанавливается оптимальная скорость роста и гибели бактериальных клеток, которые обеспечивают идеальные условия для функциональной координации и создания трехмерной структуры, во многом сходной с эукариотическими тканями [9].

При выборе рациональной антимикробной химиотерапии инфекционных болезней существует несколько серьезных препятствий, одно из которых (наряду с генетической и приобретенной устойчивостью бактерий к антибиотикам) связано с бактериями, находящимися в биопленке. Концентрации антибиотиков, требуемых для достижения бактерицидного эффекта для микроорганизмов, структурированных в биопленку, в некоторых случаях может быть в 10–100 раз выше, чем для планктонных форм данной бактерии [8]. Стандартное лечение антибиотиками способно уничтожить только планктонные клетки, не затрагивая прикрепленные формы, которые способны выживать в биопленке и размножаться по окончании терапии.

При использовании антибактериальных препаратов с небольшим размером молекул барьер полисахаридного матрикса может лишь отсрочить гибель клеток, но не предоставляет бактериям полную защиту. Например, фторхинолоны легко диффундируют сквозь биопленку и весьма эффективно останавливают ее рост [10]. В то же время описаны биопленки, образованные *Pseudomonas aeruginosa*, которые в эксперименте способны замедлять проникновение ципрофлоксацина. Если для поверхности, не покрытой биопленкой *Pseudomonas aeruginosa*, этот процесс занимал 40 с, то для поверхности, покрытой такой биопленкой, требовалась 21 мин. Отсроченное проникновение снижает концентрацию антибиотика в биопленке и способствует его ферментативной инактивации [1, 11].

С учетом затруднений в проведении эффективной антибактериальной терапии хронических инфекционных процессов, сопровождающихся образованием пленок, становится очевидным интерес к факторам, влияющим на процесс их формирования, в частности – на процесс связывания бактерий с эпителиальными клетками. Необходимость разработки антиадгезивной терапии для борьбы с заболеваниями, вызываемыми микробами, является особо актуальной. Возможность применения такого подхода сейчас интенсивно исследуется. Дальнейшее изучение поверхностных сахаров человеческих клеток и бактериальных лектинов поможет получить более эффективные ингибиторы микробной адгезии. Однако следует соблюдать важное условие: поскольку различные инфекционные агенты – даже различные бактериальные клетки в пределах одного и того же штамма – могут иметь широкий набор различных углеводных специфичностей, для предупреждения или лечения болезней, наверняка потребуются смеси ингибиторов.

В свете решающей роли бактериальной адгезии для развития инфекций в медицинских исследованиях большое место отводится возможности использования сахаров для предотвращения и лечения болезней. Сахара, избирательно подавляющие связывание бактерий, могли бы служить молекуляр-

ными ловушками, перехватывая инфекционные агенты раньше, чем те достигнут своих тканей-мишеней. Особое внимание уделяется инфекциям мочевых путей, поскольку по распространенности они уступают лишь инфекционным заболеваниям органов дыхания.

В 1979 г. Н. Шарон в сотрудничестве с Офеком, Мирелманом и М. Аронсоном из Тель-Авивского университета провели первое исследование таких бактериальных штаммов. Мышам вводили в мочевой пузырь специфичный к маннозе штамм *E. coli*, причем некоторым животным еще и сахар метил-маннозид, подавлявший связывание бактерий с эпителиальными клетками *in vitro*. В присутствии этого сахара размножение бактерий в мочевых путях подавлялось [14].

Сванборг-Эден проделала аналогичные эксперименты с имеющими Р-фимбрии *E. coli*, поражающими почки мыши. Бактерии инкубировали в растворах сахара глоботетразой, входящего в состав гликолипида почечных клеток, а затем вводили мышам. Оказалось, что обработанные таким образом бактерии пребывают в почках более короткое время, чем интактные. Аналогичные результаты получил Дж. Робертс из Университета П. Тьюлейна в Новом Орлеане в опытах с обезьянами: инкубация *E. coli*, несущих Р-фимбрии, в присутствии сахара, подобного галабиозе, значительно отодвигала начало инфекции мочевых путей.

Гликопептиды также способны препятствовать связыванию бактерий с тканями организма-хозяина. В 1990 г. М. Мурику из Лиможского университета обнаружила, что введение новорожденным телятам гликопептидов, выделенных из плазмы крови коров, может защитить их от летальных доз *E. coli*, а гликопептиды, содержащие сахара, к которым у бактерий имеется сродство, ослабляют бактериальную адгезию на клетках кишечника.

На самом деле для предотвращения адгезии бактерий нет никакой необходимости использовать именно углеводы – годится любой агент, конкурентно связывающийся с бактериальным лектином либо с поверхностным углеводом клеток хозяина. Так, Э. Бичи из Теннессийского университета с помощью антител против маннозы добились защиты мышей от определенных штаммов *E. coli*, специфичных к маннозе. Эти антитела, связываясь с маннозой на клеточной поверхности, блокировали тем самым места присоединения бактерий [19].

В 1947 году профессор Масквелиер разработала и запатентовала метод извлечения олигомерных проантоцианидинов, которые относятся к широкому классу полифенолов, называемых флаванолой. Проантоцианидины угнетают адгезию уропатогенных штаммов *E. coli* за счет блокады Р-фимбрий. Эффективность проантоцианидов для профилактики рецидивов инфекции мочевых путей продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях, анализ которых был проведен в систематическом Кокрановском обзоре [19].

В связи с вышеприведенными данными особый интерес представляет препарат Афлазин – представитель селективных фитомолекул UTIRose, который содержит уникальную комбинацию флавоноидов, проантоцианидов, полисахаридов и органических кислот.

Французская компания Burgundy Botanical Extracts провела широкомасштабные научные изыскания в поисках самых лучших способов борьбы с инфекционными заболеваниями мочевых путей. В результате этих исследований был создан уникальный продукт – UTIRose: UTI – в переводе с английского означает «инфекция мочевыводящих путей», Rose – начало английского названия растения – Roselle, или гибискус (*Hibiscus sabdariffa*), из которого этот продукт получен.

*Hibiscus sabdariffa* содержит:

- биофлавоноиды – проантоцианидины;
- флавонолы (кверцетин, мирисетин), флавоны (лютеолин, гликозид лютеолина);

- полисахариды, обнаруженные в *Hibiscus sabdariffa*, включают галактозу, галактуроновою кислоту, рамнозу, рамногалактуронан, арабиногалактан и арабинан, а также пектин;
- органическую кислоту (от 15% до 30%);
- витамины (бета-каротин, рибофлавин, тиамин, ниацин) и минералы.

Антоцианы и проантоцианидины, которые содержатся в чашечках цветков *Hibiscus sabdariffa*, препятствуют адгезии бактерий *E. coli*, вызывающих инфекционные заболевания мочевыводящих путей, к клеткам эпителия, тем самым предотвращая их размножение и колонизацию мочевыводящего тракта.

В 2012 г. экстракт UTIrose получил приз «Самый инновационный ингредиент» года. Ведущие эксперты и ученые в рамках проекта «Awards In partnership with Vitafoods Europe», который поощряет выдающиеся достижения маркетинга, бизнеса и технологий нутрицевтиков, выбрали экстракт UTIrose в качестве победителя по критериям технического прогресса, научной обоснованности, выгоды и широты применения.

Анализируя приведенные выше данные, представляется возможным сделать такие выводы:

1. Резистентность госпитальной урологической инфекции, обусловленной наличием мочевых катетеров, в значительной степени вызвана возникновением микробных пленок, которые располагаются не только на поверхности дренирующих устройств, но и в их просвете.

2. Микробные биопленки – это специфические дифференцированные структуры, функционирующие как скоординированный консорциум, что меняет представления о лечении катетер-ассоциированных инфекций, господствовавшие в медицинской микробиологии.

3. На данный момент наиболее перспективными представляются следующие направления борьбы с биопленками: предотвращение первичного инфицирования эндокорпоральных дренирующих устройств, минимизация начальной адгезии микробных клеток и разработка эффективных методов проникновения биоцидов через матрикс и его разрушение.

### Роль микробных биопленок у патогенезі ускладнених інфекцій сечових шляхів

**О.Д. Нікітін**

Науковий огляд присвячений значенню микробних біоплівки у формуванні хронічної інфекції. Викладено механізми утворення біоплівки, особливості структурної організації, формування лікарської резистентності. Наведено приклади участі микробних співтовариств в урологічній практиці, а також в ініціації катетер-асоційованих інфекцій. Розглянуто проблеми та перспективи лікарського і немедикаментозного впливу на бактерії у складі біоплівки.

**Ключові слова:** біоплівка, резистентність, адгезія, катетер-асоційовані інфекції.

### The role of microbial biofilms in the pathogenesis of chronic infections of the urinary tract

**O.D. Nikitin**

The scientific review is devoted to the meaning of microbial biofilms in forming of urological infection. The mechanisms of forming biological films, peculiarities of structural organization and development of drug resistance are presented. Some examples of participation of microbial communities in the urological practice as well as in the initiation of catheter associated infections are given. The problems and the perspectives of the potential therapeutic and non-therapeutic effects to bacterial cells in the composition of biofilms are also discussed.

**Key words:** biofilms, drug resistance, adhesion, ultrastructure, formation of microbial communities.

### Сведения об авторе

**Никитин Олег Дмитриевич** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13; тел.: (093) 703-03-72. E-mail: nikitin@bigmir.net

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Винник Ю.С., Перьянова О.В., Онзудь Е.В. Микробные биопленки в хирургии: механизмы образования, лекарственная устойчивость, пути решения проблемы // Новости хирургии, 2010. – № 6. – С. 115–122.
2. Гинцбург А.Л., Кузнецов О.Ю. Бактериальная колония как сложное организованное сообщество клеток / О.Ю. Кузнецов // Журн. микробиология. – 2005. – № 2. – С. 3–7.
3. Кузнецов О.Ю. Бактериальная колония как сложное организованное сообщество клеток / О.Ю. Кузнецов // Журн. микробиология. – 2005. – № 2. – С. 3–7.
4. Лоран О.Б. Воспалительные заболевания органов мочевой системы. – 2008. – 88 с.
5. Николаев Ю.А., Плаунов В.К. Биопленка – «город микробов» или аналог многоклеточного организма? // Микробиология, 2007. – № 2. – С. 149–163.
6. Сидоренко С.В. Инфекционный процесс как «диалог» между хозяином и паразитом / С.В. Сидоренко // Клиническая микробиология и антимикробная химия. – 2001. – № 4. – С. 301–315.
7. Brand S.S., Vik A., Friedman L., Kolter R. Biofilms: the matrix revisited // Trends Microbiol., 2005. – V. 13. – P. 20–26.
8. Chatterjee A. Rsm A and the quorum-sensing signal, N-[3-oxohexanoyl]-L-homoserine lactone, control the levels of rsm B RNA in *Erwinia carotovora* subsp. *carotovora* by affecting its stability / A. Chatterjee, Y. Cui, A.K. Chatterjee // J. Bacteriol. – 2002. – Vol. 184, № 15. – P. 4089–4095.
9. Cogan N.G. Effect of persister formation on bacterial response to dosing // J. Theor. Biol. – 2006. – V. 238. – P. 694–703.
10. Conlon K.M. IcaR encodes a transcriptional repressor involved in environmental regulation of ica operon expression and biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis* / K.M. Conlon // J. Bacteriol. – 2002. – Vol. 184. – P. 4400–4408.
11. Harrison J.J., Ceri H., Roper N.J., Badry EA., Sproule KM, Turner R.J. Persister cells mediate tolerance to metal oxyanions in *Escherichia coli* // Microbiology (UK). – 2005. – V. 151. – P. 3181–3195.
12. Haugo A.J. *Vibrio cholerae* Cyt R is a repressor of biofilm development / A.J. Haugo, P.I. Watnick // Mol. Microbiol. – 2002. – Vol. 45. – P. 471–483.
13. Losick R., Kaiser D. Why and how bacteria communicate // Sci. Amer. – 1997. February. – P. 68–73.
14. Morikawa M. Beneficial biofilm formation by industrial bacteria *Bacillus subtilis* and related species // J. Biosci. Bioengin. – 2006. – V. 101. – P. 1–8.
15. Olson M.E., Ceri H., Morck D.W., Buret A.G., Read R.R. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics // Can. J. Vet. Res. – 2002. – V. 66. – P. 86–92.
16. Toole G.A. To build a biofilm // G.A. Toole // J. Bacteriol. – 2003. – Vol. 185. – P. 2687–2689.
17. Webb J.S., Thompson L.S., James S., Charlton T, Tolker Nielsen T, Koch B, Givskov M., Kjelleberg S. Cell death in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development // J. Bacteriol. – 2003. – V. 185. – P. 4585–4592.
18. Wiuff C., Zappala R.M., Regoes R.R., Garner K.N., Baquero F., Levin B.R. Phenotypic tolerance: antibiotic enrichment of noninherited resistance in bacterial populations // Antimicrob. Agents Chemother. – 2005. – V. 49. – P. 1483–1494.
19. <http://humbio.ru/humbio/cytology/00269d7d.htm>

Статья поступила в редакцию 13.03.2013