

Л.Г. Боронина^{1,2}, С.М. Блинова², М.П. Кукушкина², Т.И. Лахно¹,
Е.В. Саматова, С.С. Устюгова²

ТИПИРОВАНИЕ ШТАММОВ PSEUDOMONAS AERUGINOSA, ВЫЯВЛЕННЫХ В ДЕТСКОМ СТАЦИОНАРЕ

¹ГОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет,
²ГБУЗ «Областная детская клиническая больница №1», Екатеринбург

Синежной палочка является оппортунистическим микроорганизмом, широко распространенным во внешней среде, а также в стационарах, что обуславливает возможность возникновения нозокомиальных инфекций. Решающую роль в инфекционном контроле и предупреждении развития внутрибольничной инфекции (ВБИ) играет раннее выявление и определение источников инфицирования [1, 7], для чего необходимо проведение сравнительного изучения свойств клинических изолятов с привлечением доступных фенотипических методик и молекулярно-генетического типирования, что, в свою очередь, является основой эпидемиологического мониторинга и последующего эпидемиологического анализа.

В практической работе для выявления индивидуальных особенностей клинических изолятов рекомендуется определение серотипа, фаготипа, гемолитической активности и пиацитипирование [1,7]. Однако данные методы имеют неодинаковое значение для диагностики. Серотипирование обладает важной эпидемиологической информацией. Фаготипирование, как правило, является дополнительным тестом, но использование его затруднено из-за отсутствия промышленно выпускаемых стандартных наборов фагов. Постановка реакции пиацитипирования сопровождается привнесением субъективного фактора и зависит от ее компонентов (питательная среда, обработка пигментов специальными реактивами, принадлежащих ко 2 группе опасности и т.д.). К наиболее изученным факторам патогенности, таким как плазмокоагулаза, лецитиназа, фибринолизин, гиалуронидаза, используемым в медицинской бактериологии, относится и гемотоксин, выявляемый в реакции гемолиза [3, 9, 14, 15]. Гемолитическая активность рассматривается и как один из факторов патогенности, и как признак дифференциальной диагностики.

Важным ориентиром в оценке свойств клинических изолятов является правильная интерпретация результатов тестирования чувствительно-

сти к антибиотикам. Как правило, нозокомиальные патогены, к которым относится и *Pseudomonas aeruginosa*, обладают полирезистентностью к антибактериальным препаратам [10]. К ряду антибиотиков, таких как ампициллин, цефалоспорины 1-2 поколений, амоксицилин, ампициллин-сульбактам, макролиды и др., *P. aeruginosa* имеет природную резистентность, закодированную в хромосомных генах, к другим, таким как карбенициллин, хлорамфеникол, гентамицин, амикацин, стрептомицин, нетилмицин и др. – приобретенную, кодируемую плазмидными генами и генами транспозонов, и, следовательно, ее передача возможна как между штаммами одного вида, так и между разными видами бактерий. *P. aeruginosa* обладает комплексом механизмов резистентности к антибиотикам, среди которых: широкий «набор» β-лактамаз (класса А, класса Д, класса В – металло-β-лактамаз) [5]; повреждение пенициллинсвязывающих белков; утрата поринового белка *OrgD*, «специфического» для имипенема; снижение проницаемости внешних структур: активное выведение антибиотиков из клетки (обратный эффлюкс); продукция аминоксидомодифицирующих ферментов и др.

Целью исследования явилось проведение изучения биологических свойств клинических изолятов *P. aeruginosa* различными методами для определения их роли в возможном развитии ВБИ.

Материалы методы: изоляты *P. aeruginosae*, выделенные от 95 пациентов с различными нозологическими формами, из следующих отделений стационара детской многопрофильной больницы: ОРИТН (отделение реанимации и интенсивной терапии недоношенных), РАО (отделение анестезиологии и реанимации), ОХН (отделение хирургии новорожденных). Из ОРИТН было выделено 40 изолятов *P. aeruginosa* от 40 детей в возрасте от 0 до 1 месяца, госпитализированных преимущественно из роддомов Свердловской области, как правило, недоношенных с малым весом, с диагнозами: «недоношенность», «гипоксия», «перинатальное поражение централь-

ной нервной системы», «кардиореспираторный дистресс-синдром», «аспирация», «врожденные пороки развития», «пневмония», «сепсис», «отек головного мозга». Часть пациентов имели одновременно несколько заболеваний. Из РАО было выделено 46 изолятов от 46 детей в возрасте старше 1 месяца до 14 лет, поступивших из ЛПУ Свердловской области и отделений стационара ОДКБ №1, с диагнозами: «пневмония», «бронхит», «перитонит», «медиастенит», «муковисцидоз», «ларингостеноз», «врожденные пороки развития», «травма», «кома».

Из ОХН было выделено 9 изолятов от 9 детей в возрасте от 2 дней до 6 месяцев, поступивших из других ЛПУ, а также получавших лечение в РАО ОДКБ №1, с различной хирургической патологией, в основном с врожденными пороками развития. Для оценки участия полученных изолятов в возможном развитии ВБИ с учетом выявленной динамики выделения данного микроорганизма в вышеназванных отделениях больницы проведено выборочное исследование культур *P. aeruginosa*, изолированных от больных в 2007г. из различных локализаций, по фенотипическим и генотипическим свойствам, включая изучение морфологических, биохимических, серологических свойств, вирулентности и антибиотикорезистентности. Исследованию подлежало 8 изолятов, выделенных от больных детей из отделений: ОРИТН – 5 изолятов (4 из трахеи, 1 из крови), РАО – 2 изолята (из трахеи), ОХН – 1 изолят (из мочи). Во всех исследованиях в качестве штамма сравнения использовали культуру, выделенную с объектов окружающей среды при санитарно-эпидемиологическом обследовании другого ЛПУ г. Екатеринбурга (штамм № 595к). Посевы осуществляли на 5% кровяной агар с эритроцитами человека, добавлением 5% сыворотки крупного рогатого скота и 3% дрожжевого экстракта (кровяно-сывороточный агар, КСА). Культивирование проводили при 37°C 24 часа. Идентификацию осуществляли с помощью рутинных методов и диагностических наборов ID 32GN на полуавтоматическом анализаторе АТВ-Expression (bioMérieux, Франция). Наличие гемолитической активности регистрировали визуально по наличию зоны просветления на КСА вокруг колонии, лецитиназную активность – на желточном агаре с последующим измерением зон «помутнения» вокруг колонии. Регистрацию гемолитической и лецитиназной активности проводили через 48 ± 2 часа. Принадлежность к определенному сероварианту определяли мето-

дом слайдовой агглютинации анти-*Pseudomonas aeruginosa* (анти-О) агглютинирующими сыворотками (BIO RAD, Франция). Методом ПЦР с универсальными праймерами определяли генотипические особенности у клинических изолятов *P. aeruginosa* №№ 148, 201, 209, 475, 478, 618 и ATCC 27853. Исследование проводилось в НИИ им. Л. Пастера г. Санкт-Петербурга (заведующая лабораторией д.м.н. Нарвская О.В.). Определение антибиотикорезистентности проводили диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтона и с использованием тест-систем АТВ PSE 5 (bioMérieux, Франция). Полученные результаты интерпретировали в соответствии с МУК 4.2.1890-04 [10]. Наличие металло-β-лактамаз (MBL) определяли с применением диска с EDTA (этилендиаминтетраацетат) [5, 11, 12]. Наличие генов *VIM* и *IMP*, характерных для MBL, выявляли методом ПЦР (проводилось в НИИ антимикробной химиотерапии СГМА. Эйдельштейн М.В.). Для оценки вирулентности изолятов синегнойной палочки использовали беспородных белых мышей обоего пола весом 20–24 г. Мышей заражали внутрибрюшинно в объеме 0,5 мл различными дозами живых суточных культур, выращенных на мясо-пептонном агаре (МПА) при 37°C. Исследования проведены в соответствии с рекомендациями по определению вирулентности, токсичности и токсигенности микробов [2]. Готовили мазки для микроскопии и делали посевы на КСА методом отпечатков.

Результаты и обсуждение

В ОРИТН (рис. 1) в 2006 наблюдалось увеличение выделения *P. aeruginosa* в мае и сентябре, в 2007г. – равномерное выделение культур в течение года. Все изоляты *P. aeruginosa* были получены из содержимого трахеи, за исключением двух, выделенных из крови и аутопсийного материала, от одного пациента. В РАО наибольшее количество положительных находок, также как и в ОРИТН, наблюдалось в 2006г., причем во второй половине года число выделенных культур увеличилось, в 2007г. микроорганизм выделялся равномерно в течение года. Синегнойная палочка выделялась преимущественно из отделяемого трахеи, а также из пунктатов, мочи, крови. В ОХН выявлено достоверно меньшее количество штаммов синегнойной палочки, по сравнению с ОРИТН и РАО ($p < 0,01$). При сравнении выделе-

P. aeruginosa в ОРИТН и РАО достоверно чаще синегнойная палочка обнаруживалась у больных РАО ($p=0,4$)

Оценивали морфологические параметры популяции, а также интенсивность пигментообразования, гемолитическую и лецитиназную активность, морфометрическое описание колоний на КСА, соотношение диссоциативных форм S, R и промежуточных вариантов [6, 8]. Морфологическая структура клинических штаммов на КСА была представлена различными вариантами. Фенотипически однородные культуры, представленные S-формой (5 штаммов №№ 148, 201, 618, 478) - колонии серые, блестящие, слегка выпуклые, диаметром 2-5 мм. Среди штаммов №№ 201, 209, 475, 243, 179 на КСА отмечено наличие диссоциантов. У штаммов №№ 209, 243, 179 преобладала форма SR. Промежуточная форма SR имела следующую морфологию: колонии на КСА выглядели плоскими, с шероховатой поверхностью, с мелкой зазубренностью по краю колонии, диаметром 3-4 мм. Соотношение гладких и промежуточных форм в популяции разных изолятов составило 1:2 - 1:3. Популяция штаммов № 475 больного с диагнозом «муковисцидоз» была представлена колониями с характерными признаками M-формы (слизистые, бесцветные, растекающиеся по поверхности агара, размером 5-7 мм) и очень мелкими S-формами. Соотношение вариантов S:M выразилось как 1:2. Гемолитической активностью обладали только 5 культур из 8, чаще выделенные из трахеи, зона β -гемолиза составляла 2-5 мм., лецитиназной активностью в той или иной мере обладали практически все выделенные изоляты. Все изоляты характеризовались интенсивным пигментообразованием, но у 2 (№№ 148, 618) культур оттенок пигмента был желто-салатовый, в отличие от сине-зеленого пигмента, обычно присущего *P. aeruginosa*. Эти штаммы выделены от пациентов, имеющих тяжелое течение основного заболевания, закончившегося летальным исходом. Штамм, изолированный из содержимого трахеи пациента с диагнозом «муковисцидоз» (№ 475, РАО) морфологически соответствовал M-форме, продуцировал пигмент бурого цвета. Использование одного из методов типирования вариантов *P. aeruginosa*, а именно – пиацинотипирования, не позволило разграничить штаммы и сформировать их в отдельные группы.

Для эпидемиологического анализа штаммов было проведено серотипирование с помощью

специфических O-сывороток (детерминация по O-антигену) [4]. Обнаружено преобладание штамма серотипа O11 в отделении ОРИТН в начале февраля 2007г. со сменой возбудителя на серотип O1 в конце марта 2007г. (изоляты из трахеи, крови). В отделениях РАО (из трахеи), ОХН были обнаружены изоляты других различных серотипов (полиагглютинабельные штаммы, O11). Таким образом, в разных отделениях из клинических материалов в один и тот же период были выделены различные серотипы *P. aeruginosa*, среди выделенных штаммов выявлена преимущественная принадлежность к серотипу O11, штамм № 478 - к серотипу O1. Штамм от больного с диагнозом «муковисцидоз» (№ 475) обладал полиагглютинабельностью в реакциях с поливалентными сыворотками РМА, РМЕ, РМС, РМФ с живой и гретой культурами при отсутствии спонтанной агглютинации с физиологическим раствором.

Выраженных различий по вирулентным свойствам у клинических штаммов не выявлено, во всех случаях, кроме штамма сравнения № 595к, животные погибали в течение 18-24 часов после заражения в дозе от $0,04 \times 10^8$ до $1,1-1,8 \times 10^8$ КОЕ/м.к. с наличием тяжелых патологических токсических реакций. При этом в посевах отпечатков паренхиматозных органов и крови павших животных обнаруживался сливной рост возбудителя. Особенности пигментообразования у изолятов №№ 148, 618 сохранялись. DLM для штаммов №№ 148, 618 составила $0,1-0,4 \times 10^5$ КОЕ/м.к. DLM для штаммов №№ 209, 243, 201, превышала $1,0 \times 10^5$ КОЕ/м.к. Штамм сравнения № 595к вызывал гибель мышей в дозе, превышающей 1×10^7 КОЕ/м.к. У выживших мышей из группы по определению DLM на 14 сутки исследовали диссеминацию возбудителя во внутренних органах после экспериментального инфекционного процесса: Штамм №№ 148, 618 обладали большой инвазивностью и в посевах крови, отпечатков печени и селезенки на питательную среду обнаруживалось более 20 колоний. Установлено, что введение более низких доз, чем DLM, сопровождалось обнаружением единичных клеток в печени или селезенке, но не в крови.

Исследовали штаммы №№ 148, 618, 201, 209 рутинными методами к 6 антибактериальным и другими методами: в фенотипическом тесте с EDTA диско-диффузионным методом на наличие металло- β -лактамаз и ПЦР для обнаружения генов VIM и IMP, характерных для MBL [5, 11,

12]. Штаммы сгруппированы по профилям антибиотикорезистентности: профиль I характерен для штаммов №№ 148, 618; профиль II - для №№ 201, 209. При тестировании с EDTA продукции MBL выявлено не было (рис. 2); в ПЦР гены VIM и IMP не обнаружены.

Таким образом, результаты тестирования данных штаммов свидетельствуют о их фенотипических различиях по признаку «чувствительность к антибиотикам». Представляет интерес частота встречаемости данных профилей антибиотикограмм среди всех клинических изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в 2007г. С этой целью по данному признаку проанализированы 62 штамма *P. aeruginosa*, выделенные от детей в отделениях РАО и ОРИТН. Оказалось, что штаммы с профилем I встречаются в 11,2%, а штаммы с профилем II – в 4,8% от общего числа (в сумме 16%).

При исследовании 7 изолятов методом ПЦР с универсальными праймерами (УП ПЦР) обнаружили различия ПЦР-профилей клинических изолятов и музейного штамма. Четыре исследуемых штамма (№№ 148, 201, 209, 618) были отнесены к I профилю по УП ПЦР и соответствовали серогруппе O11, два других (№№ 475, 478) - ко II профилю, при этом они принадлежали к другим серогруппам. Уровень гомологии между изолятами I УП ПЦР профиля соответствовал 100%, так же как и между изолятами II УП ПЦР профиля. Но как и в первой, так и во второй группе фенотипические (культуральные) признаки существенно отличались. Два штамма из четырех, отнесенных к I УП ПЦР профилю, были высоко вирулентны, другие имели меньшую вирулентность, а изоляты II УП ПЦР профиля - наименьшую. Из выше описанного можно предположить, что дифференцирующая способность УП ПЦР для *P. aeruginosa* носит серотипо-специфический характер, и один он не может быть использован для типирования изолятов при ВБИ [16]. Представленные результаты позволяют дать оценку свойствам госпитальных штаммов. Морфологические признаки, соотношение диссоциативных форм, размеры колоний широко варьировали, что укладывается в характеристики вида *P. aeruginosa*. В то же время отмечен и другой факт – у изолята № 475 от больного муковисцидозом, первично выделенная культура имела все свойства M-формы, но в процессе пассирования в лаборатории происходило расщепление популяции в сторону мелких гладких S-колоний. В популяциях клинических

штаммов наблюдались все морфологические типы колоний, характерные для *P. aeruginosa*. Причем одни культуры были представлены гладкими формами, у других культур набор вариантов был более разнообразен.

Необходимо отметить и вариабельность такого свойства, как гемолитическая активность. Ряд авторов в первую очередь гемолитическую активность микроорганизма связывает с вирулентностью [1, 13]. На наш взгляд, гемолитическая активность не может быть использована для оценки вирулентности, так как связь между фактом наличия гемолитической активности, величины зоны гемолиза и инвазивностью штамма в наших опытах не выявлена. Другой фактор патогенности - лецитиназная активность - отмечена у 80% изолятов. Традиционный метод серотипирования показывает, что клинические изоляты относились к разным серогруппам, и это не позволяет подтвердить эпидемиологические связи выделенных изолятов.

Штаммы сгруппированы в три группы: I включает штаммы №№ 148, 618, которые обладали наиболее вирулентными свойствами, различной интенсивности гемолизом, выраженной лецитиназной активностью, на КСА давали серые круглые выпуклые колонии с металлическим блеском, d 2-4 мм, S-формы, имели желто-салатовый и желто-серый пигмент и I профиль антибиотикорезистентности, серогруппа O11. Данные штаммы выделены из крови и трахеи детей, впоследствии умерших, из отделения реанимации и интенсивной терапии недоношенных; II группа - №№ 201, 209, 179 - данные штаммы обладали менее выраженными вирулентными свойствами, слабовыраженной лецитиназной активностью, имели сине-зеленый пигмент, на КСА образовывали колонии серые со слабым блеском, O11 серогруппа, №№ 201 и 209 относились ко II профилю антибиотикорезистентности; III - №№ 475, 243, 595к - эти штаммы без признаков вирулентности, со слабой лецитиназной активностью или её отсутствием, полиагглютинабельны. Так как штаммы, выделенные из различных локусов организма человека, более вирулентны, чем образцы, выделенные из окружающей среды, обнаружение штаммов *P. aeruginosa* с высокой вирулентностью (DLM более 10^6 КОЕ/мл.) требует особого внимания и может настораживать в отношении возникновения нозокомиальной инфекции, осложняющей течение основного заболевания.

Анализ полученных данных показывает необходимость использования всего комплекса методик – фенотипических, генотипических, оценки степени вирулентности – для решения лечебных и эпидемиологических вопросов в отношении *P. aeruginosa* как возбудителя ВБИ.

Таким образом, для оценки результатов и формирования правильных эпидемиологических подходов в реанимационных отделениях необходимо выявление всего комплекса фенотипических свойств возбудителя.

Заключение. Типирование штаммов с целью доказательства идентичности, включающие фенотипические и молекулярно-генетические исследования штаммов *Pseudomonas aeruginosa* не всегда позволяют выделить универсальный метод, который может служить доказательством идентичности изолятов *P. aeruginosa* как возможной причины внутрибольничной инфекции. Верификация нозокомиальных штаммов среди других выделенных изолятов возможна только при изучении всех, как фенотипических (культуральных, морфологических, антигенных, гемолитических, пигментообразование), так и молекулярно-генетических признаков (УП ПЦР,

метод универсальных праймеров), при этом ни один из них не является решающим.

Выводы

1. Фенотипический и молекулярно-генетический анализ выявил значительный уровень гетерогенности одномоментно изучаемых изолятов *P. aeruginosa*, выделенных от больных с подозрением на ВБИ.

2. Молекулярно-генетические характеристики штаммов, полученные методом УП ПЦР, являются серотипо-специфическими и не имеют самостоятельного значения для типирования штаммов *P. aeruginosa*.

3. Верификация штаммов *P. aeruginosa*, вызвавших ВБИ, возможна только по совокупности изучения фенотипических и молекулярно-генетических признаков, при этом ни один из них не является решающим.

4. Проведенный анализ не позволяет подтвердить эпидемиологические связи, выявленных изолятов *P. aeruginosa* как причины ВБИ.

Фенотипические и генотипические свойства клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*

Признак / № штамма	595к	148	201	209	618	478
Материал	смыв с поверхности оборудования	трахея	трахея	трахея	кровь	трахея
Дата выделения	октябрь 2006	Февраль 2007	Февраль 2007	Февраль 2007	Февраль 2007	Март 2007
Морфология колоний на КСА	серые круглые d=4-5 мм	серые круглые металлический блеск d до 4мм	серые круглые слабый блеск d=2мм без блеска d=3мм	серые плоские слабый блеск d = 3-4мм	серые выпуклые с блеском d=2 мм	серые приподнятые с блеском d=3-4 мм
Диссоциация	S	S	S	S	S	S
Гемолиз	отсутствует	β, слабо выражен 3-4 мм	β, четко выражен	отсутствует	1)β+, 2-3мм у 50% колоний, 2) β- у 50%	β, четко выражен
Лецитиназная активность	отсутствует	выражена	выражена	слабо выражена	выражена	слабо выражена
Пигмент на МПА	сине-зеленый диффундирует в агар	желто-салатовый медленно диффундирует в агар	сине-зеленый диффундирует в агар	сине-зеленый диффундирует в агар	желто-серый на 3 сутки плохо диффундирует в агар	зеленый
Серогруппа	-	011	011	011	011	01
Вирулентность, DLM	6,8*107	0,1*105	1,1*105	1,4*105	0,4*105	-
УП ПЦР	-	I профиль	I профиль	I профиль	I профиль	II профиль

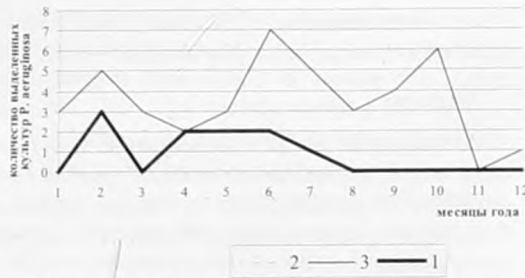


Рис. 1. Суммарная динамика выделения *P. aeruginosa* в 2006-2007-январе-феврале 2008гг. в отделениях: 1 – отделение хирургии новорожденных; 2 – отделение реанимации и интенсивной терапии недоношенных; 3 – отделение анестезиологии и реанимации.

Профили антибиотикорезистентности штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от больных

Антибиотик	Профиль I (№№148, 618)	Профиль II (№№201, 209)
Цефтазидим	R	S
Ципрофлоксацин	R	R
Меропенем	R	R
Цефепим	R	S
Гентамицин	R	R
Амикацин	R	R

S - чувствительный
R – резистентный

Литература

1. Беляков В.Д., Ряпис Л.А., Илюхин В.И. Псевдомонады и псевдомонады. М.: Медицина; 1990.
2. Биргер М.О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. М.: Медицина; 1982.
3. Домникова Н.П., Брякотникова Е.В., Ильина В.Н., Евстропов А.Н. Факторы риска псевдомонадной инфекции у пациентов с гемобластомами. ЖМЭИ 2004; (4):46-50.
4. Калошин А.А., Злыгостьев С.А., Торопчина Ю.Н., Курбатова Е.А., Зверев В.В., Михайлова Н.А. Получение рекомбинантного белка F наружной мембраны (OPRS) *Pseudomonas aeruginosa* и изучение его антигенных свойств. ЖМЭИ 2005; (5):50-3.
5. Кречиков В.А., Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В. и соавт. Вспышка нозокомиальных инфекций, вызванных металло-бета-лактомазопродуцирующими *Pseudomonas aeruginosa* в Омске. Тезисы докладов XII Российского национального конгресса “Человек и лекарство”; 2005 апрель 18-22; Москва. Общероссийский общественный фонд “Здоровье человека”; 2005.
6. Максимов В.Н., Милько Е.С., Ильиных И.А. Влияние углеродного, азотного и фосфорного питания на рост S-, R-, M-диссоциантов *Pseudomonas aeruginosa* в смешанных культурах. Микробиология 1999; 68 (4):485-90.
7. Маянский А.Н. Патогенетическая микробиология. Н. Новгород: НГМА; 2006.

8. Милькова Е.С., Хабибуллин С.С., Николаев Ю.А., Козлова А.И., Эль-Регистан Г.И. Динамика роста и состава популяций смешанных культур R-, S- и M-диссоциантов *Pseudomonas aeruginosa*. Микробиология 2005; 74 (4):475-82.

9. Мороз А.Ф. Синегнойная инфекция. М.: Медицина; 1988.

10. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004.

11. Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В. Использование данных мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ) и определение структуры интегров для эпидемиологической характеристики штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, продуцирующие металло-бета-лактомазы (МБЛ). Клин микробиол антимикроб химиотер 2006; 8 (2. Прил. 1):255-60.

12. Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В., Степанова М.Н. Металло-β-лактамазы: значение и методы выявления у грамотрицательных неферментирующих бактерий. Клин микробиол антимикроб химиотер 2007; 9 (3):211-18.

13. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Романова Ю.М., Малеев Г.В., Гинцбург А.Л. Роль регуляторной системы «Quorum sensing» в симбиотическом взаимодействии *Burkholderia cepacia* и *Pseudomonas aeruginosa* при смешанных инфекциях. ЖМЭИ 2006; (4):32-7.

14. Laux D.C., Corson J.M., Givskov M. et al. Lysophosphatidic acid inhibition of the accumulation of *Pseudomonas aeruginosa* RA01 alginate, pyoverdinin, elastase and LasA. Microbiol 2002; (148):1709-23.

15. Wu H., Song Z., Givskov M. et al. *Pseudomonas aeruginosa* mutations in lasI and rhII quorum sensing systems in milder chronic lung infection. Microbiol 2001; 147:1105-13.

16. Yang W., Shi L., Jia W. et al. Evaluation of the Biofilm-Forming Ability and Genetic Typing for Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* by Enterobacterial Repetitive Intergenetic Consensus-Based PCR. Microbiol Immunol 2005; 49(12):1057-61.