

# Биопленки микроорганизмов и их роль в формировании резистентности к антибактериальным препаратам

М.Р. Рахматулина, И.А. Нечаева

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России  
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Изложены современные представления о механизмах формирования биопленок — надклеточной колониально-прокариотической формы микроорганизмов, вызывающих инфекционную урогенитальную патологию. Описана роль сигнальных молекул и экстрацеллюлярного генетического материала в формировании биопленок, а также синергические и антагонистические взаимоотношения между разными видами бактерий. Представлены возможные механизмы существования прокариот, обуславливающие торпидность к проводимой терапии и приводящие к длительному хроническому течению инфекционного процесса.

Ключевые слова: **биопленки, антибиотикорезистентность, условно-патогенные микроорганизмы, урогенитальные инфекции.**

Контактная информация: rahmatulina@cniikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (2): 58—62.

# Biofilms of microorganisms and their role for the formation of resistance to anti-bacterial drugs

M.R. Rakhmatullina, I.A. Nechayeva

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

The article describes current concepts of mechanisms of the formation of biofilms — a supracellular colonial prokaryotic form of microorganisms causing infectious urogenital pathologies. The authors describe the role of signal molecules and extracellular genetic material for the biofilm formation as well as synergy and antagonism between different types of bacteria. The article presents possible mechanisms of existence of prokaryotes causing torpidity to the therapy and resulting in a long-term chronic infection.

Key words: **biofilms, antibiotic resistance, opportunistic microorganisms, urogenital infections.**

Corresponding author: rahmatulina@cniikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 2: 58—62.

■ До настоящего времени проблема антибактериальной резистентности микроорганизмов — этиологических агентов инфекционных урогенитальных заболеваний, остается актуальной. С микробиологических позиций является очевидной несостоятельность представлений о вагинальных инфекциях как о моноинфекциях, и классический постулат «один микроб — одно заболевание» в современных условиях часто не находит подтверждения в клинической практике. Все больше данных накапливается о ведущем значении в развитии воспалительных процессов полимикробных ассоциаций с различной степенью этиологической значимости инфекционных агентов. В настоящее время уже недопустимо основывать диагностику урогенитальных инфекций только на факте выявления какого-либо одного микроорганизма, который потенциально может быть возбудителем патологического процесса. Микст-инфекции и инфекции, развивающиеся на фоне выраженного дисбаланса вагинального микроценоза, наблюдаются у 20—30% больных вагинитами, сопровождающимися клинической симптоматикой. Однако около 50% заболеваний, протекающих на фоне нарушений состава вагинального микроценоза, не имеют клинических проявлений. При этом влияние бессимптомных форм инфекционно-воспалительного процесса на репродуктивное здоровье женщин является едва ли не более значимым, чем при наличии субъективных симптомов, в связи с отсутствием своевременной диагностики [1].

Одним из основных механизмов жизненного цикла микроорганизмов, формы их существования в окружающей среде и резистентности к ее агрессивным условиям является способность к образованию биопленок. Согласно современным представлениям, биопленка — это совокупность микроорганизмов, в составе которой бактерии взаимодействуют друг с другом, что способствует повышению их устойчивости к факторам внешней среды. Биопленка состоит из непрерывного мультислоя бактериальных клеток, прикрепленных к поверхности раздела фаз и к друг другу и заключенных в биополимерный матрикс [2, 3]. Данная особенность жизненной формы бактерий привлекает внимание исследователей, так как позволяет объяснить многие вопросы современной микробиологии и медицины.

Способностью к образованию биопленок обладает большое количество микроорганизмов, являющихся этиологическими агентами инфекционных урогенитальных заболеваний. Наиболее изученными видами бактерий, образующими биопленки, являются стафилококки, представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, генитальные микоплазмы.

Образование биопленок представляет собой сложный комплексный процесс, первым этапом которого является адгезия. По данным J. Расе, адгезия к клеткам тканей обуславливается специфическим взаимо-

действием белков-адгезинов или лектинов фимбрий экзоплазматического компартмента бактериальной клетки (обособленной области, окруженной билипидным слоем) с рецепторами или определенными домеханизмами на поверхности мембран клеток человека [4].

Установлено, что важнейшим компонентом в процессе адгезии стафилококков является полисахарид PIA, который путем формирования клеточных кластеров инициирует гемагглютинацию и препятствует фагоцитозу за счет активации бактериальной агрегации [5, 6]. Также свойствами адгезина обладает  $\alpha$ -токсин стафилококков, кодируемый геном *hla*, который также представляет собой структурный компонент экзоплазматического компартмента и участвует в образовании поровых каналов в мембранах клеток, что является одним из факторов вирулентности микроорганизмов [4]. Подтверждением их роли в процессе адгезии являются результаты исследования F. Gotz и Y. Yao, доказавшие, что мутантные микроорганизмы с нарушенным биосинтезом  $\alpha$ -токсина и PIA не способны формировать полноценные биопленки [7, 8].

За процессы адгезии и синтеза структурных компонентов матрикса биопленок отвечает *ica*-оперон, который находится в сложной системе генетической регуляции, включающей также экспрессию факторов вирулентности [9—11]. M. Coltery и соавт. в своих исследованиях установили, что *icaADBC*-локус имеется у многих видов стафилококков и у некоторых других грамположительных микроорганизмов [12—14].

У грамотрицательных бактерий, например, *P. aeruginosa* — этиологического агента ряда инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполового тракта, значительную роль в адгезии и клеточной агрегации играют жгутики и фимбрии IV типа. A. Luja'n и P. Moons обнаружили, что в начальные фазы образования биопленок у *P. aeruginosa* активируются гены *crc*, ответственные за биосинтез фимбрий [15, 16], а также экспрессируется ген *pilA*, кодирующий белок пилин — структурную единицу фимбрий [17]. Дополнительно в исследованиях E. Rakhimova было показано, что мутантные штаммы *P. aeruginosa* по генам, участвующим в биогенезе жгутиков и фимбрий IV типа, утрачивают способность в полной мере формировать биопленки [18]. *P. aeruginosa* в биопленках активно синтезирует альгинат, кодируемый генным кластером — *algACD*, а штаммы с повышенной экспрессией гена *algA*, как правило, образуют слизистые колонии с выраженными свойствами вирулентности, что было установлено в исследовании L. Oglesby [19]. Альгинат способен химически связывать антибактериальные препараты, относящиеся к группе аминогликозидов, за счет инактивации гидрофильных и положительно заряженных групп в молекуле [16, 20].

Большое внимание ученых также приковано к изучению группы микроорганизмов, патогенность которых на сегодняшний день остается неопределен-

ной — генитальных микоплазм. *Ureaplasma parvum* (серовары 1, 3, 6, 14) и *Ureaplasma urealyticum* (серовары 2, 4, 5, 7—13) являются комменсалами урогенитального тракта, однако нередко могут быть причиной воспалительных процессов репродуктивной системы. Заслуживает внимания тот факт, что генитальные микоплазмы выявляются в среднем у 80% женщин с симптомами инфекционного процесса и у 50—55% женщин с нарушениями репродуктивной функции, при этом *U. urealyticum* обнаруживается в 2—3 раза чаще, чем *Mycoplasma hominis* [21]. Несмотря на то что генитальные микоплазмы чувствительны к макролидам *in vitro*, применение эритромицина и азитромицина у женщин зачастую не приводит к элиминации возбудителей. Известно, что генитальные микоплазмы обладают адгезивными свойствами и, не имея классической бактериальной стенки, бактерии покрыты особой субстанцией, состоящей из высокомолекулярных полимеров [22]. Многие исследователи приписывают каркасную функцию матрикса биопленок именно данной группе химических соединений [3, 19, 23]. Хотя наличие пептидогликанной оболочки не характерно для данной группы микроорганизмов, некоторые штаммы *U. urealyticum* способны образовывать капсулы, что может быть причиной неудач при антибактериальном лечении [22, 24, 25].

Уреаплазмы и микоплазмы редко существуют в виде моноинфекций. Наиболее частыми являются их ассоциации с факультативно-анаэробными и микроаэрофильными микроорганизмами, несколько реже — с хламидиями, еще реже — с вирусами. По данным современных исследователей, чаще всего *U. urealyticum* выявляется совместно с *Gardnerella vaginalis* (73—79%), реже — с *Chlamydia trachomatis* (25—30%), *M. hominis* (21,4%) и другими возбудителями [24]. При этом достоверно известно, что при наличии уреоплазменной инфекции колонизационная резистентность вагинального биотопа снижается и в биоценозе преобладают условно-патогенные анаэробные ассоциации [26].

Одной из наиболее важных функций сигнальной системы среди грамположительных микроорганизмов является регуляция переноса плазмид через механизм конъюгации от донорской клетки к реципиентным клеткам. Данный процесс характерен для популяций *Enterococcus spp.* Посредством такого взаимодействия способны транслоцироваться гены, обуславливающие антибиотикорезистентность, а также гемолизины и бактериоцины [2, 4, 20, 23]. Возможной причиной развития антибиотикорезистентности генитальных микоплазм также может являться горизонтальная передача генов как внутри одной видовой популяции, так и среди различных видов микроорганизмов. Li Xiao в 2012 г. в своем исследовании продемонстрировал возможную передачу генов среди разных сероваров *U. urealyticum* [27].

Важнейшая роль в строении и функционировании биопленки принадлежит матриксу, состоящему из множества экзополимерных компонентов, от которых зависит плотность строения и специфика внутрискелетной регуляции [3, 6, 23, 28]. Одним из главных соединений матрикса является экстрацеллюлярная ДНК, которая участвует в адгезивных процессах и межклеточных взаимодействиях, но окончательно ее роль до настоящего времени не изучена [29]. Известно, что матрикс биопленки способен препятствовать скорости диффузии некоторых антибиотиков и других биоцидных препаратов, что зависит от его биохимического состава и метаболической активности популяции. Например, аминогликозиды, как отмечается в ряде работ, достаточно длительно диффундируют через матрикс, фторхинолоны, напротив, легко проникают через этот барьер [22, 23, 28]. По данным R. Shafreen, левофлоксацин способен проникать в биопленку, сформированную не только бактериями, но и дрожжеподобными грибами *Candida albicans*, нарушать их биосинтетическую активность, тем самым разрушая структурную организацию грибкового сообщества [30].

Согласно современным исследованиям, микроорганизмы в биопленке формируют единую регуляторную сеть, представленную экстрацеллюлярной генетической системой, состоящей из плазмид — мобильных концевых ДНК, кодирующих репродуктивные свойства микробного сообщества, метаболические и энергетические связи между клетками и окружающей средой [2, 23, 31]. Данный процесс коллективной регуляции экспрессии генов, определяющий специфические свойства колонии, называется Quorum sensing (QS). В настоящее время рядом авторов показано, что подобные связи оказывают важное влияние на дифференцировку клеток внутри популяции, тем самым формируя специфическую иерархию, определяя экспрессию генов, ответственных за свойства вирулентности, таксиса, токсинообразования и бактериального апоптоза [2, 6, 15, 16, 31]. QS является прототипом гормональной регуляции макроорганизма, так как функционирует через опосредованное воздействие сигнальных молекул. Грамотрицательные и грамположительные бактерии используют разные системы сигнальных молекул, многие из которых имеют многоступенчатую структуру. Например, *Enterococcus spp.* синтезируют 7—8-членные пептиды, *Staphylococcus spp.* — циклопептиды, а грамотрицательные бактерии — ацил-глюкозамин-лактоны (AHL) [7, 11, 32—34]. QS регулирует важный процесс перехода из планктонного состояния микроорганизмов в sessильную форму, являющегося необходимым этапом формирования биопленки и наиболее выгодного состояния паразитирования.

Первостепенным процессом является этап проникновения и необратимой адгезии к эпителиальным тканям урогенитального тракта. Как упоминалось ранее,

данная стадия определяется мобилизацией ресурсов клетки, направленных на биосинтез жгутиков и адгезинов, которые обладают сильными иммуногенными свойствами и стимулируют выработку интерлейкинов и других факторов защиты. AHL-молекулы влияют на пролиферацию лейкоцитов и процесс синтеза интерлейкинов, блокируют процесс образования фактора некроза опухоли, в высоких концентрациях инициируют апоптоз иммунокомпетентных клеток [15, 16, 20, 35]. Следовательно, неадекватность иммунной реактивности эпителиальных клеток может влиять на характер инфекционного процесса и способствовать дальнейшей стадии формирования биопленки. Данный аспект является весьма актуальным при параллельно протекающем в урогенитальном тракте вирусном процессе. Однако бактериальная система, учитывая невыгодность синтеза жгутиков и адгезинов, на этапе созревания биопленки блокирует их синтез. Таким же способом регуляции, при участии QS, происходит и обратный процесс, при котором образуются подвижные формы и высвобождается целый кластер микроорганизмов для колонизации окружающих тканей [6, 8, 34, 35]. Данный процесс переключения фенотипов клеток, его цикличность изучены недостаточно.

Также важным остается вопрос о взаиморегулировании внутри микробных сообществ, а также протекторных механизмах, существующих в биопленках. В ряде исследований показано, что среди разных видов грамотрицательных микроорганизмов существует перекрестная коммуникация, определяющая внутрипопуляционное взаимодействие в инфекционном очаге [16, 28, 32]. Перекрестный QS способен кодировать как синергическую регуляцию, так и антагонизм среди разных видов микроорганизмов. Например, сигнальные молекулы, синтезируемые *E. coli*, способны ингибировать rh-I сигнальную систему *P. aeruginosa*, в то время как молекулы с подобным химическим строением, синтезируемые синегнойной палочкой, могут приводить к росту колонии *P. aeruginosa* и блокировать QS *S. aureus* [15, 20, 32, 35]. Примером синергической регуляции может служить полимикробная ассоциация анаэробных и микроаэрофильных агентов при бактериальном вагинозе. Достаточно частое совместное выявление *U. urealyticum* с анаэробной микрофлорой, возможно, обусловлено способностью *G. vaginalis* синтезировать специальные сигнальные молекулы и аттрактанты, тем самым привлекая генитальные микоплазмы образовывать микробные сообщества или биопленки [1, 24]. На способность *U. urealyticum* участвовать в образовании биопленок также указывают исследования, проведенные в 2008 г. M. Garcia-Castillo и соавт. [22]. Сигнальные молекулы прокариот также способны влиять на поведение клеток грибов. Так, AHL *P. aeruginosa* подавляет филаментацию *Candida albicans* [36].

Долгие годы оставался малоизученным вопрос о причинах восстановления популяции микроорганизмов после полноценно проведенного курса антибиотикотерапии. Исследования показали, что в культуре бактерий сохраняется небольшая часть клеток, которые проявляют устойчивость к антибиотикам, несмотря на то что вся популяция чувствительна к его действию [4, 23, 25]. В процессе изучения данной проблемы биологами и генетиками была выявлена субпопуляция клеток, которые впоследствии были названы персистерами. Персистеры — клетки, составляющие 1—5% всей бактериальной массы биотопа, которые образуются в стационарной фазе роста формирования биопленки, не проявляют метаболической активности и обеспечивают выживание материнской популяции в присутствии летальных для других клеток факторов. Они замедляют все физиологические процессы и становятся толерантными к действию разных факторов, в том числе антимикробных препаратов. В данном ракурсе понятие антибиотикотолерантности отличается от антибиотикорезистентности. Антибиотики способны оказывать свое действие, влияя на мишени в делящейся и метаболически активной клетке. Стадия физиологического покоя позволяет сохранить часть популяции микроорганизмов и при благоприятных для нее условиях полностью регенерировать [16, 20, 36, 37]. Механизмы блокирования основных функций жизнедеятельности клеток и их активация в условиях появления различных стресс-факторов до конца не изучены. Ряд исследователей продемонстрировали роль хромосомных ТА-модулей (toxin-antitoxin) в данном процессе. Описанные генетические структуры позволяют переживать бактериям крайне неблагоприятные условия среды через состояние метаболического покоя. При длительном воздействии фатальных факторов внешней среды в цитоплазме микроорганизмов происходит экспрессия цитотоксинов, кодируемых ТА-модулями, которые блокируют процессы трансляции в клетках [16, 20, 23]. В настоящее время проводится поиск механизмов регуляции данных генов и изучение их функций.

Таким образом, на современном этапе происходят концептуальные изменения в понимании патогенеза ряда патологических инфекционных процессов урогенитального тракта и механизмов развития заболеваний, вызываемых ассоциациями патогенных и/или условно-патогенных бактерий. Современные представления о надклеточной колониально-прокариотической форме существования микроорганизмов противоречивы, что требует детального изучения механизмов регуляции данных сообществ, их структуры, функциональной роли экстрацеллюлярного генетического материала, а также разработки принципиально новых подходов к терапии заболеваний. ■

## Литература

1. Ankirskaya A.S., Muravyeva V.V. Microbiological diagnosis of opportunistic vaginal infections. *Clin Microbiol and Antimicrob Chemother* 2001; (2): 190—194. [Анкирская А.С., Муравьева В.В. Опыт микробиологической диагностики оппортунистических инфекций влагалища. *Клин микробиол и антимикроб химиотер* 2001; (2): 190—194.]
2. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002; Apr; 15 (2): 167—93.
3. Donlan R.M. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis*. 2002 Sep; 8 (9): 881—90.
4. John L. Pace, Mark E. Rupp, Roger G. Finch. *Biofilms, Infection, and Antimicrobial Therapy*. CRC Press. 2005.
5. Vergara-Irigaray M. Wall teichoic acids are dispensable for anchoring the PNAG exopolysaccharide to the *Staphylococcus aureus* cell surface. *Microbiology* 2008; 154: 865—877.
6. Vu B. Bacterial extracellular polysaccharides involved in biofilm formation. *Molecules* 2009; 14 (7): 2535—2554.
7. Gotz F. *Staphylococcus and biofilms*. *Mol. Microb.* 2002; 43 (6): 1367—1378.
8. Yao Y. Genomewide Analysis of Gene Expression in *Staphylococcus epidermidis* Biofilms: Insights into the Pathophysiology of *S. epidermidis* Biofilms and the Role of Phenol-Soluble Modulins in Formation of Biofilms. *J Inf Dis* 2005; 191: 289—298.
9. Cho S.H. Detection of the icaA/BC gene cluster and biofilm formation in *Staphylococcus epidermidis* isolates from catheter-related urinary tract infections. *Int J Antim Ager* 2002; 19 (6): 570—575.
10. Diemond-Hernandez B. Production of icaA/BC encoded polysaccharide intercellular adhesion and therapeutic failure in pediatric patients with staphylococcal device-related infections. *BMC Inf Dis* 2010; 10: 68—74.
11. Petrelli D. Analysis of methicillin-susceptible and methicillin-resistant biofilm-forming *Staphylococcus aureus* from catheter infections isolated in a large Italian hospital. *J Med Microb* 2008; 57: 364—372.
12. Coltery M.M. Molecular typing of nasal carriage isolates of *Staphylococcus aureus* from an Irish university student population based on toxin gene PCR, agr locus types and multiple locus, variable number tandem repeat analysis. *J Med Microb* 2008; 57: 348—358.
13. Qin Z. Formation and properties of in vitro biofilms of icanegative *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates. *J Med Microb* 2007; 56: 83—93.
14. Smith K. Biofilm formation by Scottish clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Med Microb* 2008; 57: 1018—1023.
15. Luja' n A. M. Quorum-sensing-deficient (lasR) mutants emerge at high frequency from a *Pseudomonas aeruginosa* mutS strain. *Microbiology* 2007; 153: 225—237.
16. Moons P. Bacterial interactions in biofilms. *Crit Rev Microbiol* 2009; 35 (3): 157—168.
17. Kirov S.M. Biofilm differentiation and dispersal in mucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Microbiology* 2007; 153: 3264—3274.
18. Rakhimova E. *Pseudomonas aeruginosa* Population Biology in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Inf Dis* 2009; 200: 1928—1935.
19. Oglesby L.L. Membrane topology and roles of *Pseudomonas aeruginosa* Alg8 and Alg44 in alginate polymerization. *Microbiology* 2008; 154: 1605—1615.
20. Karatan, E. Signals, regulatory networks, and materials that build and break bacterial biofilms. *Microbiol Mol Biol Rev* 2009; 73 (2): 310—347.
21. Bhat G., Peltier M.R., Syed T.A., Drobek C.O., Saade G., Menon R. Amniotic fluid and maternal race influence responsiveness of fetal membranes to bacteria. *J Reprod Immunol* 2012; Dec; 96 (1—2): 68—78.
22. Garcia-Castillo M., Morosini M.I., Galvez M., Baquero F., del Campo R., Maseguer M.A. Differences in biofilm development and antibiotic susceptibility among clinical *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2008; Nov. 62 (5): 1027—30.
23. Gostev V.V., Sidorenko S.V. Bacterial biofilms and infections. *Journ Infectol* 2010; 3: 4—15. [Гостев В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные биопленки и инфекции. *Журн инфектол* 2010; (3): 4—15].
24. Berle L.M., Firsova N., Kalashnik A., Chlamydia trachomatis, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in clinical and non-clinical settings, Arkhangelsk Oblast, Russia. *Int J STD AIDS* 2012; Nov; 23 (11): 181—4.
25. Feng C., Hung Y., Yu Y., Duan G., Dai Y. Effects on quinolone resistance due to the biofilm formation activity in *Ureaplasma urealyticum*. *Turk J Med Sci* 2015; 45 (1): 55—9.
26. Voropaeva E.A., Afanasev S.S., Aleshkin V.A., Vorobev A.A., Kudryavtseva M.V., Nesvizhsky Yu.A., Afanasev M.S., Matveevskaya N.S., Panurina R.L. Microbiological and immunological criteria for estimation of ureaplasmosis treatment efficacy in women. *J Microbiol, Epidemiol and Immunol* 2007; 2: 65—70. [Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Афанасьев М.С., Воропаева Е.А., Кудрявцева М.В., Матвеевская И.С., Несвицкий Ю.А., Панурина Р.Л., Воробьев А.А. Микробиологические и иммунологические критерии оценки эффективности лечения уреаплазмоза у женщин. *Журн микробиол, эпидемиол и иммунол* 2007; (2): 65—70].
27. Vanya Paralanov, Li Xiao, Jin Lu. Comparative genome analysis of 19 *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* strains. *Microbiology* 2012; 12: 2—20.
28. Xavier J.B. Biofilm-control strategies based on enzymic disruption of the extracellular polymeric substance matrix — a modelling study. *Microbiology* 2005; 151: 3817—3832.
29. Das T. Role of Extracellular DNA in Initial Bacterial Adhesion and Surface Aggregation. *Appl Environ Microbiol* 2010; 806—811.
30. Shafreen R.M., Muthamil S., Pandian S.K. Inhibition of *Candida albicans* virulence factors by novel levofloxacin derivatives. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014; Aug; 98 (15): 6775—85.
31. Costi D.S. Quorum Sensing: Bacteria Talk Sense. *Clin Inf Dis* 2008; 47: 1070—1076.
32. Keren I. Specialized Persister Cells and the Mechanism of Multidrug Tolerance in *Escherichia coli*. *J Bact* 2004; 186 (24): 8172—8180.
33. Thoendel M., Horswill R. Biosynthesis of peptide signals in grampositive bacteria. *Adv Appl Microbiol* 2010; 71: 91—112.
34. Williams P. Quorum sensing, communication and crosskingdom signalling in the bacterial world. *Microbiology* 2007; 153: 3923—3938.
35. Van Alst N.E. Nitrate sensing and metabolism modulate motility, biofilm formation, and virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 2007; 75 (8): 3780—3790.
36. Silva-Dias A. Adhesion, biofilm formation, cell surface hydrophobicity, and antifungal planktonic susceptibility: relationship among *Candida* spp. *Front Microbiol* 2015; 12 (6): 205.
37. Stepanyan K., Wenseleers T. Fitness trade-offs explain low levels of persister cells in the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Ecol* 2015; Apr; 24 (7): 1572—83.

об авторах:

М.Р. Рахматулина — д.м.н., доцент, зам. директора по научно-клинической работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва  
И.А. Нечаева — к.м.н., врач-дерматовенеролог ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье