

УДК 615.076

ОСНОВНЫЕ НАЧАЛА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В БИОСФЕРЕ

¹Габидова А.Э., ²Галынкин В.А.

¹Центр внедрения инновационных медицинских и фармацевтических технологий РНИМУ
им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург;

²ФГУ «Технологический институт», Санкт-Петербург, e-mail: 7731254@mail.ru

Основой экологической платформы являются растительно-микробные взаимодействия, которые являются основой поддержания жизни на планете – они начали складываться задолго до появления человека. Загрязнение лекарственных препаратов условно-патогенными и патогенными микроорганизмами, которые способны нанести вред здоровью человека, – является одной из центральных проблем фармации. Кроме того многие фитопрепараты непосредственно связаны с выращиванием растений и именно на этой стадии происходит микробное обсеменение. Все животные и растения в природе сохраняют ассоциации со специфическими, а часто и облигатными (обязательными) представителями микробиоты – симбионтами. При колонизации корней и волосков корней микроорганизмы образуют биопленки, где демонстрируют изменение фенотипа, выражающееся изменением параметров роста и экспрессии специфических генов. Способность бактерий формировать биопленки – существенный фактор патогенности. Кроме того, аналогичные пленки микроорганизмов обнаруживаются и в организме животных и человека. Роль прокариотов и эукариотов в симбиозе обсуждается. Сообщество микроорганизмов организует единую генетическую систему в виде плазмид – кольцевых ДНК, несущих поведенческий код для членов биопленки, определяющих их пищевые (трофические), энергетические и другие связи между собой и внешним миром. На всех этих этапах вырабатывается резистентность микроорганизмов к антибиотикам, дезинфицирующим веществам и синтезированным соединениям. Принципиально важным является отклонение от нормы обменных процессов вплоть до качественных изменений клеточных структур у больных растений, что приводит к изменению химического состава тканей и снижению содержания активных веществ. Использование их в качестве сырья в аптечных условиях становится невозможным.

Ключевые слова: резистентность, антибиотики, микориза, симбиоз, актинориза, биопленки, колонии микроорганизмов, популяции микроорганизмов, сигнальные молекулы, растительно-микробные взаимодействия

THE BASIC PRINCIPLES OF THE EMERGENCE OF RESISTANCE IN BIOSPHERE

¹Gabidova A.E., ²Galynkin V.A.

¹Center of introduction of innovative medical and pharmaceutical technologies of the Pirogov Russian
National Research Medical University (RNRMU), St. Petersburg;

²St. Petersburg State Institute of Technology, St. Petersburg, e-mail: 7731254@mail.ru

Basis of an ecological platform are vegetable and microbial interactions which are a basis of maintaining of life on the planet – they began to develop long before appearance of human. It should be noted, that plants are colonized by microorganisms, and their interactions, are defined by regional conditions – the soil, the air environment and an aquatic medium. Contamination medicines for opportunistic and pathogenic micro-organisms that can harm human health – is one of the central issues of pharmacy. Besides many phytopreparations are directly bound to cultivation of plants and it is at this stage, the microbial contamination by microorganisms. At colonization of roots and hairs of roots microorganisms form biofilms where show the change of a phenotype which is expressed change of parameters of body height and an expression of specific genes. Ability of bacteria to form biofilms – an essential factor of pathogenicity. Besides, similar films of microorganisms are found also in an organism of animals and the human. Estimate of population density of soil microorganisms is of primary importance for understanding the microbiological processes proceeding in the soil. The role of eukaryotic and prokaryotic microorganisms in symbiosis is elucidated. It is argued that the high population density and diversity of microorganisms are necessary to maintain the turnover of chemical elements in terrestrial ecosystems. The community of microorganisms will organize uniform genetic system in the form of plasmids behavioural code for the terms of a biofilm defining their food (trophic), power and other communications among themselves and the outside world. At all these stages resistance of microorganisms to antibiotics, disinfecting substances and the synthesized connections is developed. The resistance of microorganisms to biocides increases in ten times when bacteria are in biofilms comparing with water media and depends on biocides type and concentration. Crucially important is the deviation from the normal metabolic processes up to the qualitative changes of cellular structures from diseased plants, which leads to a change in the chemical composition of tissues and reduce the content of active substances. Their use as raw materials in pharmaceutical conditions becomes impossible.

Keywords: resistance, antibiotics, mycorrhiza, symbiosis, aktinoriza, biofilms, colonies of microorganisms, microbial populations, signaling molecules, plant-microbe interactions

Во второй половине двадцатого века объемы и темпы техногенного загрязнения окружающей среды настолько возросли, что потребовалось принятие специальных международных программ по охране природы.

В 1972 году была разработана программа ООН по окружающей среде, включающая проблемы мониторинга природной среды в целях раннего предупреждения о наступающих естественных или антропогенных

изменениях, которые могут причинить вред здоровью и благополучию людей. [1, 2]. Микробно-растительные взаимодействия являются основой поддержания жизни на планете и при появлении резистентных патогенных микроорганизмов. Носителями жизни, способными обеспечить устойчивость ее существования, с самого начала были не отдельные виды, а биоценозы, компоненты которых последовательно осуществляли все необходимые звенья первичного круговорота веществ [2]. В настоящее время не вызывает сомнений положение о том, что наблюдаемые в почве процессы не сумма деятельности отдельных организмов, а результат их взаимодействия. В основе взаимодействия растений и микроорганизмов лежит симбиоз. В настоящее время любой симбиоз следует рассматривать как многоэтапный процесс, сопровождающийся почти непрерывным обменом сигналами между партнерами [3, 4], но недостаточно внимания уделяется предыстории многоэтапного появления резистентности. В связи с этим, необходимо исследовать закономерности появления резистентности в биосфере по этапам.

В природных условиях микроорганизмы существуют не в планктонном состоянии, а в форме популяций. Одним из аспектов популяционной организации прокариотических и эукариотических микроорганизмов является морфологическая и физиологическая гетерогенность входящих в ее состав клеток. Такая гетерогенность присуща практически всем формам микробных популяций, клеточные конгломераты в толще жидкой питательной среды, поверхностные пленки на границе жидкость-воздух, компактные колонии на твердой питательной среде и симбиоз. Сообщество микроорганизмов организует единую генетическую систему в виде плазмид – кольцевых ДНК, несущих поведенческий код для членов популяционных структур, их пищевые (трофические), энергетические и другие связи между собой и внешним миром.

Особенности роста микроорганизмов на твердом субстрате

Колонии микроорганизмов, растущие на твердом субстрате, различаются по своим характеристикам нижней и верхней стороны, центр и периферия [5]. Способность микроорганизмов создавать популяционные структуры – существенный фактор изменения генетических свойств клеток. Развитию колоний на плотных средах свойственны вертикальная многослойность, секторные и концентрические зоны, которые соответствуют генетически различающимся кло-

нам – фазовая диссоциация бактерий на R-, S- и M-. Микробные колонии характеризуются функциональной специализацией слагающих их клеток и предоставляют этим клеткам ряд преимуществ «социального образа жизни», таких как повышенная устойчивость к антибактериальным агентам, более эффективное использование питательных субстратов, особенно в пространственно ограниченных экологических нишах. Им присуща пространственная обособленность микроколоний каждого вида в естественных местообитаниях; т.е. фенотипическая гетерогенность культуры является основой для дифференциации клеток целостностью культуры в процессе развития, наличием у неё интегральных свойств, отсутствующих у отдельных индивидов; – способностью колонии влиять на характеристики окружающей среды при достаточной плотности популяции («эффект кворума») [6]. Наличие связи между плотностью инокулята *Proteus mirabilis* и продолжительностью лаг-фазы перед появлением первой «волны» швермеров, которые имеют длину клеток 20–80 мкм, повышенное количество жгутиков и нуклеотидов в одной клетке, что свидетельствует о сложной системе внутриколониальной коммуникации. У *Proteus* по периферии колонии периодически формируются швермеры, которые формируют колониальную структуру из концентрических террас при: 1) росте и деление вегетативных клеток (лаг-фаза перед очередным формированием швермеров); 2) массовое формирование центробежно мигрирующих швермеров; 3) превращение швермеров в вегетативные клетки с формированием очередной террасы (стадия консолидации). Назначение таких швермеров – распространяться от края колонии в направлении еще не занятых участков среды, где они превращаются в вегетативные клетки, как бы закрывая занятый рубеж. У патогенных представителей рода *Proteus* (например, *P. mirabilis*), вызывающих поражение мочевых путей и почек у человека, швермеры отвечают за распространение этих паразитов по организму хозяина и за их внедрение в клетки эпителия мочевых путей. Гетерогенность (разнородность) микробных клеток в популяции – это ее резерв устойчивости к меняющимся внешним условиям, покоящиеся формы способны выживать в экстремальных условиях (высыхание, высокая температура), при которых погибают ведущие более активный образ жизни клетки той же популяции.

Основой клеточной гетерогенности в популяциях микроорганизмов является формирование микроколоний [6]. В при-

родных условиях, где разные виды микроорганизмов сосуществуют друг с другом, каждый вид стремится сформировать свою обособленную микроколонию в рамках большей по размеру многовидовой популяции микроколонии, сформированные слизистым матриксом и разделенные открытыми (часто заполняемыми жидкостью) каналами, по которым доставляются питательные субстраты и удаляются продукты метаболизма [7].

Планктонные бактерии, например, стафилококки, стрептококки, псевдомонады, кишечная палочка обычно присоединяются друг к другу в течение нескольких минут; образуют прочно соединенные микроколонии в течение 2–4 часов; вырабатывают внеклеточные полисахариды и становятся значительно более толерантными к биоцидам, например, к антибиотикам, антисептикам и дезинфектантам в течение 6–12 часов. Они вовлекаются в зрелые колонии биопленки, которые очень устойчивы к биоцидам и теряют планктонные бактерии в течение 2–4 дней в зависимости от видов бактерий и условий роста; быстро восстанавливаются после механического разрушения и вновь формируют зрелую биопленку в течение 24 часов [9]. Экологическое значение микроколоний в этой системе в том, что они упорядочивают потоки веществ (субстратов и продуктов ферментативных реакций) в пространстве, что способствует успешной реализации многоэтапного химического процесса. У *Serratia marcescens* сами клетки вырабатывают увлажняющий циклический липопептид. Существует генетический триггер, переключающий клетки с синтеза белков поздних стадий клеточного деления на синтез белка жгутиков (флагеллина) и, таким образом, детерминирующий взаимопревращение швермеров и делящихся вегетативных клеток [10]. Колонизации в биопленках регулируются на уровне популяции посредством механизмов межклеточной коммуникации «*Quorum sensing*» (QS). QS – это процесс коллективной координации экспрессии генов в популяции бактерий, опосредующий специфическое поведение клеток [18]. Механизм работы QS основан на сложной иерархической регуляции целевых локусов генома бактериальной клетки. При этом регуляция осуществляется на разных уровнях воздействия: транскрипционном, трансляционном и посттрансляционном. Принцип действия механизма заключается в активации транскрипции специфических генов при достижении порогового уровня связывания белка-активатора транскрипции (LuxR) с низкомолекулярным аутоин-

дуктором. Описанный механизм опосредует давно известный феномен большей скорости роста культур микроорганизмов при больших значениях посевной дозы [9]. QS регулирует важный процесс переключения фенотипа бактериальной клетки с планктонной формы на популяционную. Это необходимый этап образования биопленки для биологически выгодного паразитирования макроорганизма. Инфекционный процесс начинается с проникновения и адгезии патогена в тканях макроорганизма. При этом, как отмечалось выше, ресурсы клетки направлены на биосинтез жгутиков и специфических белков – адгезинов. Грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы используют различные сигнальные системы и разные химические передатчики сигналов [5, 13].

Применительно к грамположительным бактериям сначала в клетке синтезируется предшественник, который, модифицируется и превращается в зрелый олигопептид. Последний экскретируется наружу экспортером. Молекулы олигопептида накапливаются в межклеточном пространстве при увеличении плотности бактериальных клеток. Двухкомпонентная сенсорная киназа, пересекающая мембрану, распознает и передает сигнал на систему митогенного каскадного фосфорилирования. В клетке олигопептид взаимодействует с целевым геном (генами) [11]. Приблизительно у 450 видов грамотрицательных бактерий описаны кворум-зависимые системы, в которых сигнальными молекулами служат различные ацилгомосеринлактоны. Общую схему коммуникаций грамотрицательных бактерий можно представить следующим образом: в системе кворум-сенсинга белки семейства Lux I выступают аутоиндукторными синтазами и катализируют формирование специфических ацилгомосеринлактонных аутоиндукторных молекул. Аутоиндукторы свободно диффундируют через мембрану и аккумуляруются по мере увеличения плотности клеток. Белки семейства Lux R связывают родственные им аутоиндукторы при достижении достаточно высокой концентрации сигнальных молекул. Комплекс Lux R-аутоиндуктор связывается с промотором целевых генов, запуская их транскрипцию [12]. Существование бактерий внутри биопленок обеспечивает им много преимуществ по сравнению с изолированными клетками. Для практической медицины особенно важно, что бактерии в биопленках имеют повышенную выживаемость в присутствии агрессивных веществ, факторов иммунной защиты и антибиотиков [13]. В основе повышенного выживания лежат свойства клеток и внеклеточного

матрикса. Устойчивость, обусловленную свойствами клеток биопленок, связывают с уменьшением их свободной поверхности за счет контактов друг с другом и формированием бактерий, которые получили название «персистерии». Персистерии находятся в состоянии полной устойчивости практически ко всем препаратам [10]. На конкретный клеточный сигнал клетки в популяции отвечают специфическим ответом. На сегодняшний день установлено, что клеточно-клеточные взаимосвязи влияют на внутрипопуляционную дифференцировку клеток, на экспрессию генов вирулентности, регулируют ростовые процессы, характер и направление подвижности (таксис), а также бактериальный апоптоз и токсинообразование. [14, 15].

Показано, что у *Erwinia* функционирует генная система *expI-expR*, аналог системы *luxI-luxR* у *V. fischeri*. Белок *ExpI*, частично гомологичный белку *LuxI*, необходим для синтеза диффузного фактора коммуникации – 3-ОГЛГ (как и у *V. fischeri*). Патогенная бактерия *Pseudomonas aeruginosa* по достижении пороговой плотности клеток в популяции синтезирует необходимые для вирулентности токсины А, коллагеназу, гемолизин и другие факторы что контролируется двумя генными системами (*lasI-lasR* и *vsmI-vsmR*), использующими N-(3-оксодеканонил)-L-лактон гомосерина и N-бутаноил-L-лактон гомосерина соответственно (16). Исчерпание доступного клеткам *E.coli* фонда аминокислот ведёт к активации оперона *rel*, чей белковый продукт *Rel A* отвечает за синтез гуанозинтетрафосфата на рибосомах. Гуанозинтетрафосфат блокирует оперон *maz*, так что синтез противоядия прекращается. В этих условиях белок *MazF* вызывает гибель и автолиз части популяции, тем самым пополняя фонд аминокислот и вновь активируя синтез противоядия *MazE* у оставшихся в живых клеток [19].

Слияние индивидуальных наружных клеточных покровов (капсул, экстракапсулярной слизи и др.) ведёт к образованию единого биополимерного матрикса, который выполняет защитную (протекторную) и коммуникативную роль бактериального альтруизма (в экстремальных условиях часть голодающих клеток лизируется, способствуя выживанию остальной части клеточной популяции) [17, 18]. Некоторые системы с лактонами гомосерина в роли феромонов способствуют устранению микроорганизмов-конкурентов, синтезируя антибиотики, бактериоцины. Так, генная система *phzI-phzR* регулирует синтез противогрибковых антибиотиков у *Pseudomonas aureofaciens* [20]. Актиномицеты рода *Streptomyces* рас-

полагают плотностно-зависимыми системами, регулирующими синтез антибиотиков, развитие воздушного мицелия и спорообразование. Феромонами в этой системе служат γ -бутиролактоны гомосерина [21]

Многоклеточные ассоциации [17] выступают как хромосомный аналог многочисленных бактериальных плазмид, которые кодируют стабильный цитотоксичный агент в комбинации с лабильным противоядием к нему (*addiction modules*). Плазмидная ДНК стремится распространиться в популяции бактерий и, как только имеется достаточный «кворум», инициирует несущие плазмиду клетки конъюгировать с другими бактериальными клетками [18]. В роли бактериоцина (ингибитора роста бактерий) выступает один из образуемых бактериями N-(3R-окси-7-цис-тетрадеканонил)-L-лактон гомосерина. Установлено, что плотностно-зависимые системы (кворум-системы) с пептидными феромонами регулируют компетентность к генетической трансформации у *Bac. subtilis* и *Streptococcus pneumoniae* (где активируется трансформация генов устойчивости к антибиотикам от других видов *Streptococcus*, вызывающих оральные инфекции), а также вирулентность *Staphylococcus aureus* [22]. Показано, что пептидные плотностно-зависимые системы регуляции во многих случаях функционируют у симбиотических/паразитических микроорганизмов [23].

Описанные биосоциальные системы входят в более сложные экологические системы, включающие как микро-, так и макроорганизмы, которые представлены в почве и в животных организмах – симбиозы. Почвенные симбиозы представляют сложные каскадные системы, которые включают грибы, бактерии, актиномицеты, растения и низших животных.

Наиболее сложную систему для жизнедеятельности микроорганизмов представляет почва [24]. Бактерии развиваются в почвенной влаге и образуют биопленки на поверхности минеральных и органических частиц. В почвенной системе можно выделить три подраздела с разными условиями жизни для микробиоты: а) первичные продуценты растения с их корневой системой, населенной консорциумом микроорганизмов, включающим микоризы, актиноморфы, бактерии ризосферы; б) микробное сообщество, осуществляющее деструкцию растительных органических остатков и микроорганизмов (мортмассы), конечным продуктом которого является гумус; в) микробное сообщество, взаимодействующее с минеральной частью, конечным результатом чего является превращение ми-

нералов материнской породы в педогенные минералы с наиболее характерной группой глинистых минералов. В почве преобладают представители грибов и актиномицетов. По разным оценкам, известно от 120 000 до 250 000 видов грибов, и среди них свыше 8 000 видов фитопатогенных, тогда как среди бактерий известно только около 200 фитопатогенных видов. Наибольшее число микроорганизмов содержится в верхнем слое почвы толщиной до 10 см. По мере углубления в почву количество микроорганизмов уменьшается и на глубине 3,4 м они практически отсутствуют. Состав микрофлоры почвы меняется в зависимости от типа и состояния почвы, состава растительности, температуры, влажности и т.д.

Почва как среда обитания организмов представляет гетерогенную трехфазную систему, включающую почвенный воздух, почвенную влагу и минеральные частицы. Гетерогенность почвы обусловлена наличием разных по размерам частиц и эта иерархия размеров включает: макроагрегат – >2000 мкм, микроагрегат (песок) (разлагаемая органика) – 200 мкм, корневые волоски (устойчивая органика) – 20 мкм, крупные поры (устойчивая органика) – 2 мкм, поры (устойчивая минеральная часть) – 0,2 мкм [30]. Доступным для развития микроорганизмов является поровое пространство почвы, заполненное водой и почвенным воздухом. Микроорганизмы занимают менее 0,01 порового пространства. Формирование агрегатов происходит при участии микроорганизмов. Оно обусловлено склеивающим действием бактериальных слизей на мелкие минеральные компоненты почвы. В центральной части агрегатов обнаруживаются комки бактерий, а снаружи облегающий войлок мицелия. Бактерии проникают в поровое пространство агрегата с порами не менее 0,6 мкм. Агрегат почвы оказывается местообитанием микробного сообщества, созданным при участии взаимодействующих в нем функционально различных групп микроорганизмов. Почвенная влага, в том числе пленочная, является местом обитания бактерий и отчасти грибов, мицелий которых может выходить в газовую фазу. Наибольший интерес представляет ассоциация микроорганизмов с корневой системой живых растений [22].

Анализ взаимодействия растений и микроорганизмов

Мною на основе доступной литературы проведена систематизация данных по анализу почвенных микроорганизмов [25]. Растения имеют субстратную (ризосферные микроорганизмы) и надземную части

(эпифитные микроорганизмы). Субстратная часть находится в почве и непрерывно контактирует с почвенными микроорганизмами грибами, которые могут проникать в корни или колонизировать поверхность корней. Корни располагаются в почвенном горизонте, наиболее богатом органическим веществом. Наличие разных видов микроорганизмов вблизи корня определяется разнообразием поступающих веществ и трофических взаимодействий микроорганизмов между собой. На поверхности листьев в филлосфере развиваются организмы, специфически взаимодействующие с растением, а также паразиты – бактериальные и грибные [25]. Поэтому с растительным покровом связаны грибы и актиномицеты являющиеся основными деструкторами и в своей главной трофической роли в биосфере.

Надземная часть растений постоянно контактирует с микроорганизмами и они могут оседать с пылью и водными каплями или выноситься на поверхность из почвы [25]. Состав воздушной микрофлоры может периодически изменяться при изменении ветра, а так же в зависимости от наличия промышленных предприятий.

Взаимодействия микроорганизмов и растений

В качестве точки отсчета взаимодействия микроорганизмов и растений логично принять прорастание семени в почве, семена растений, попадающие в почву, уже заселены микроорганизмами, т.е. микробно-растительные отношения начинаются гораздо раньше, так как фитопатогенные микроорганизмы уже находятся внутри созревшего семени [27, 28]. Потенциально, семя растения может нести на себе бактериальные клетки, их эндоспоры или цисты, конидиоспоры и/или обрывки гиф актиномицетов, обрывки мицелия грибов и/или их конидиоспоры, цисты простейших, а также, возможно, яйца нематод и вирусы.

На поверхности и в покровах, а в некоторых случаях и в тканях разных семян можно обнаружить бактерии, принадлежащие к родам *Agrobacterium*, *Arthrobacter*, *Bacillus*, *Burkholderia*, *Clavibacter*, *Clostridium*, *Curtobacterium*, *Erwinia*, *Pseudomonas*, *Rhizobacter*, *Rhizomonas* (26). *Streptomyces*, *Xanthomonas* и др., грибы родов: *Acremonium*, *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Aspergillus*. Среди перечисленных родов бактерий и грибов много истинных фитопатогенов.

При попадании в благоприятные условия влажности и температуры семя растения набухает и прорастает. При набухании, а тем более прорастании в семени проис-

ходят молекулярно-генетические и физиолого-биохимические процессы. Однако основное действие на микробное сообщество поверхности семян оказывает «выброс» органических веществ из набухающего и прорастающего семени. Концентрация и состав таких веществ специфичны. Например, при прорастании семян пшеницы обнаруживаются углеводы (глюкоза и фруктоза, а в целом – до 10 компонентов) и органические кислоты (в большинстве своем – сукцинат, фумарат и малат)

Будущее растение контактирует с этими объектами как формирующейся корневой системой, так и будущей надпочвенной частью – стеблем, пока проростком. Корень контактирует с неспецифическими для него микроорганизмами, т.е. такими, контакт с которыми не приводит к его инфицированию, и со специфическими, инфицирующими корень микроорганизмами. Среди инфицирующих имеются непатогенные и типичные патогены. К непатогенным относятся, например, клубеньковые бактерии, а из грибов – микоризные, эндо- и эктомикоризные. Наибольшее число видов бактерий принадлежат к родам *Pseudomonas*, *Erwinia*, *Klebsiella*. Фирмакуты представлены родами: *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc*, *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Arthrobacter*, *Cellulomonas*, *Curtobacterium*, *Clavibacter*. На семенах доминировали бактерии *Erwinia herbicola* – *Enterobacter agglomerans* и *Arthrobacter* [29]. Более 80% выделенных из семян бактерий этих родов обладают антимикробной активностью по отношению к фитопатогенным грибам [26, 30].

В почве происходит последовательная смена микробных сообществ – последовательная смена групп господствующих микробных популяций. Огромную роль играют межпопуляционные взаимодействия, определяющие направленность и скорость происходящего процесса. Помимо естественных изменений среды обитания микроорганизмов имеют место антропогенные воздействия, также вызывающие сукцессионные процессы [31].

Эффективных колонизаторов корня выделили в особую группу “ризобактерий”, которые стимулируют рост растений благодаря фиксации молекулярного азота, выделению разнообразных физиологически активных веществ и антибиотиков против фитопатогенных микроорганизмов. Для этой группы был предложен термин “plant growth promoting rhizobacteria” или сокращенно “PGPR”. Представители рода *Bacillus*, *Agrobacterium* и *Pseudomonas* являются «поставщиками» биоконтролиру-

ющих агентов. Растения осуществляют физическую защиту микроорганизмов, а также служат переносчиками, векторами для микроорганизмов [4].

Универсальная стратегия, которой следует большинство РМС, включает сигнальное взаимодействие растений с микробами, их обмен метаболитами, а также развитие специализированных для симбиоза клеточных и тканевых структур. Обмен сигналами является процессом, играющим ключевую роль во всех симбиозах и определяющим перекрестную регуляцию и координированную экспрессию генов партнеров [18]. Высокая зависимость растений от этих взаимодействий отражается насыщенностью их геномов последовательностями ДНК, кодирующими предполагаемые рецепторы для сигналов, получаемых от микросимбионтов [19]. Симбиотический образ жизни растений тесно связан с их относительной высокой, по сравнению с животными, толерантностью к присутствию чужеродных организмов в своих тканях.

Биоплёнки

Основной формой существования бактерий в естественных условиях являются связанные с поверхностью сообщества – биоплёнки. В настоящее время установлено, что биоплёнки являются основными факторами патогенеза заболеваний, характеризующихся хроническим воспалением [7, 17]. Их обнаруживают более чем в 80% хронических инфекционных и воспалительных заболеваний, что позволило выдвинуть концепцию хронических болезней как болезней биоплёнок [10]. Биоплёнки $\frac{3}{4}$ это высокоорганизованные, подвижные, непрерывно изменяющиеся гетерогенные сообщества, состоящие как из активно функционирующих клеток, так и из покоящихся форм, заключенных в экзополимерный матрикс, а не отдельные планктонные клетки [19]. Они могут состоять из одного или, что встречается более часто, из нескольких видов микроорганизмов [6, 7], т.е. полимикробными. Биопленка – микробные группировки, характеризующееся клетками, прикрепленными к поверхности или друг к другу, находящиеся в матриксе синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ, который состоит из углеводов и протеинов. Она включает обычно 15–20% бактериальной массы, которая прочно прикреплена к той или иной поверхности и 80–85% защитного матрикса. Наличие матрикса снижает степень воздействия антибиотиков и антисептиков на микрокультуры-мишени в десятки и сотни раз. Они демонстрируют изменение фенотипа, выражающееся из-

менением параметров роста и экспрессии специфических генов при адаптации микроорганизмов к внешним воздействиям, оценки состава питательной среды и изменение его кислотности, наличие антибиотиков [13, 18, 23, 32]. После прикрепления к твердой поверхности, что обуславливается специфическим взаимодействием белков-адгезинов или лектинов фимбрий экзоплазматического компартмента бактериальной клетки с рецепторами или определенными доменами поверхности мембран клеток-мишеней клетки размножаются. [28]. По мере размножения бактерий происходит дифференциация клеток, при этом они обмениваются генами и продуктами экспрессии определенных генов, что обеспечивает их выживание [17]. Одновременно в матрице концентрируются «сигнальные молекулы», что стимулирует дальнейшее распределение уже закрепленных в ней бактерий. Микробные клетки формируют микроколонии, которые дифференцируются, образуя зрелую биопленку. Переход микроорганизмов в программу роста в составе биопленки, сопровождается значительными изменениями экспрессии десятков генов соответственно стадии развития колонии [8].

Биопленки существенно повышают толерантность микроорганизмов, размещенных в ее матриксе, к иммунной системе хозяина, антимикробных агентов и стрессов (например, ограничение кислорода или питания). Толерантность может способствовать полной резистентности к факторам, которые могли бы легко уничтожить этих самых микробов в случае их роста в незащищенном, планктонном состоянии [2]. Зрелая биопленка может также служить диффузным барьером для таких мелких молекул как антимикробные агенты [23]. Другое уникальное свойство полимикробных биопленок – совокупные защитные свойства, которые бактерии различных видов приобретают вследствие обмена генами или вследствие выделения в среду соответствующих факторов. Антибиотикорезистентные бактерии способны выделять защитные ферменты или протеины, которые могут защищать соседние антибиотикочувствительные бактерии в биопленке [22]. Также они могут передавать другим бактериям гены, ответственные за антибиотикорезистентности (даже другим видам бактерий) [30]. Специфические характеристики EPS биопленок, присущие одному виду бактерий, могут играть существенную роль в способности других видов присоединяться и встраиваться в существующие биопленки [24]. Для того чтобы антибиотик подействовал на бактерии, последние должны

быть метаболически активными, поэтому неактивные бактерии в биопленках практически не поддаются воздействию антибиотиков [22].

Расшифрован молекулярный механизм, регулирующий взаимоотношения в биопленке в сообществе почвенных бактерий *Bacillus subtilis*, когда пищи становится недостаточно, одна половина бактерий убивает другую ядом. Погибшие служат пищей своим убийцам, которые не умирают от собственного яда благодаря особому защитному белку – пример альтруизма [6, 7, 13, 32].

Строение биопленок идеально способствует процессам обмена генетической информацией, в том числе резистентности к антимикробным химиопрепаратам, за счёт тесного контакта и стабильной пространственной локализацией клеток [32, 33]. Исследования *in vitro* показывают, что уровень конъюгации в биопленках гораздо выше, по сравнению с планктонными формами бактерий и могут регулироваться на популяционном уровне с использованием бактериальной коммуникации. Особый интерес представляют собой клетки-персистеры – альтруистические интактные клетки, способные выживать даже при высоких дозах антибиотиков, летальных для остальных микробных клеток, их количество варьирует от 1 до 5% от всей популяции [25, 34]. Они метаболически неактивны, а их основное назначение, по-видимому, депонирование и сохранение генетического материала для последующего восстановления популяции. Фенотип персистеров характеризуется тем, что они замедляют все физиологические процессы и становятся толерантными к действию разных факторов, в том числе и к воздействию антимикробных препаратов [3]. Свойство антибиотикотолерантности отличается от механизмов резистентности [25, 37].

Почвенные симбиозы

В естественных условиях любой природной среды присутствие микроорганизмов определяется не только условиями внешней среды, но и наличием контроля со стороны других микроорганизмов. Именно этот контроль является одной из причин создания микробных ассоциаций в природных экосистемах. [24].

Универсальная стратегия, которой следует большинство растительно-микробных симбиозов (РМС), включает сигнальное взаимодействие растений с микробами, их обмен метаболитами, а также развитие специализированных для симбиоза клеточных и тканевых структур. Обмен сигналами является процессом, играющим ключевую

роль во всех симбиозах и определяющим перекрестную регуляцию и координированную экспрессию генов партнеров [38]. Высокая зависимость растений от этих взаимодействий отражается насыщенностью их геномов последовательностями ДНК, кодирующими предполагаемые рецепторы для сигналов, получаемых от микросимбионтов [39].

Микориза

Микориза – наиболее широко распространенный тип РМС, который растения формируют с грибами, колонизирующими корни и другие подземные органы, и при котором часть микобионта (грибного партнера) находится внутри растения, а другая часть – в почве [4]. Разделение микобионта на внутри- и внекорневую части отражает его ключевую функцию посредника между растением и почвой [11]. Универсальной формой эндомикоризы является арбускулярная микориза (АМ), формируемая подавляющим большинством (80–90% видов) наземных растений. АМ широко распространена во всех почвенно-климатических зонах и в ней участвуют все типы наземных растений. Для большинства АМ-грибов образование микоризы является обязательной стадией жизненного цикла. Первым сигналом, индуцирующим развитие симбиоза со стороны гриба является Мус-фактор небелковой природы. После проникновения гриба в растение происходит новообразование межклеточного мицелия и внутриклеточных структур. Взаимодействие между растениями и микроорганизмами играют исключительно важную роль в жизни растений, обеспечивая их питание, защиту от патогенов и вредителей, а также адаптацию к стрессам и регуляцию развития [28]. Микроорганизмы с растениями вступают в симбиотические (мутуалистические) отношения. Партнерами такого симбиоза являются в первую очередь высшие грибы и актиномицеты, а со стороны растений $\frac{3}{4}$ не бобовые растения, в том числе многолетние древесные растения. Микоризные грибы занимают уникальную экологическую нишу, связывая внешнюю окружающую среду и внутреннюю среду растений. Гриб «защищает» инфицированное растение от реальных фитопатогенов, в частности от грибов *Fusarium*, и способствует выработке у него устойчивости к токсинам и антибиотикам (индуцированная устойчивость). Это позволяет рассматривать растительно-грибное сообщество как социальный комплекс $\frac{3}{4}$ фитомикоченоз, в котором микоризные грибы выполняют функцию интеграции членов экосистемы. Полифунк-

циональность микориз обеспечивает устойчивость растений-хозяев к биотическим и абиотическим стрессам.

Сигналом для вступления организмов в ассоциацию могут служить вещества, выделяемые одним из партнеров и являющиеся аттрактантами для другого и обнаруживаются специфичность симбионтов друг к другу. Изучение бактериальных симбионтов растений показало, что многие из них обладают гораздо более сложными, многокомпонентными (состоящими из нескольких сопоставимых по размеру репликонов) геномами, обеспечивающими существование микроорганизмов в сложных экосистемах «хозяин-среда», что для симбиоза единицей наследственности является не ген (как у индивидуального организма), а как минимум пара генов, принадлежащих разным организмам. В симбиотической системе единица наследственности состоит из негомологичных генов, что принципиально отличает стратегию и результаты генетического анализа симбиоза и свободноживущего организма. Сравнительный анализ широкого спектра α -протеобактерий показал, что симбионты растений имеют в среднем намного более крупные геномы ($6,73 \pm 1,26$ млн пар нуклеотидов), чем свободноживущие бактерии ($4,34 \pm 0,99$ млн пар нуклеотидов). У быстрорастущих видов (Зуда) *Rhizobium* геномы содержат в дополнение к хромосоме многочисленные плазмиды, которые могут достигать необычайно крупных размеров.

Показано, что общие размеры геномов у ризобий значительно выше, чем у свободноживущих бактерий, они варьируют от 4300 до 7000 т.п.н. у форм с высокой или средней скоростью роста (*Rhizobium*, *Sinorhizobium*, *Mesorhizobium*) и могут превышать 9000 т.п.н. у форм с низкой скоростью роста (*Bradyrhizobium*). Эти бактерии таксономически близки к быстрорастущим ризобиям. Было показано, что Зуда-плазмиды являются детерминантами основных симбиотических признаков ризобий: вирулентности. Адаптивная роль высокой геномной пластичности симбиотических микробов заключается в регулярных генных перестройках, являющихся источником «исходного материала» для коэволюции с хозяевами. Особенностью некоторых ризобий азотфиксирующей активности и хозяйской специфичности, является локализация сум-генов в составе специальных геномных элементов – «симбиотические острова» (СОС). После переноса в штамм-реципиент СОС обычно встраиваются в гены фен-тРНК или вал-тРНК, что характерно для мобильных геномных островов, кодирующих разнообразные (в том числе и патогенные)

свойства бактерий [39]. Будучи лишены собственной системы репликации, СОС могут переноситься между разными штаммами *Mesorhizobium spp.* с помощью интегразы типа P4. СОС были выявлены также у некоторых штаммов *Bradyrhizobium*, которые способны передавать свои *sym*-гены в почвенные и ассоциированные с растением бактерии.

Следует подчеркнуть, что по интенсивности переноса генов ризобии значительно уступают энтеробактериям (*Escherichia*, *Salmonella*), которые имеют системы для высокочастотного переноса генов (F⁺ и F-факторы, эффективные трансдуцирующие фаги), и тем не менее проявляют строго клональную популяционную структуру.

Взаимодействие между растениями и микроорганизмами играют исключительно важную роль в жизни растений, обеспечивая их питание, защиту от патогенов и вредителей, а также адаптацию к стрессам и регуляцию развития [28]. Микроорганизмы с растениями вступают в симбиотические (мутуалистические) отношения. Партнерами такого симбиоза являются в первую очередь высшие грибы и актиномицеты, а со стороны растений – не бобовые растения, в том числе многолетние древесные растения. Микоризные грибы занимают уникальную экологическую нишу, связывая внешнюю окружающую среду и внутреннюю среду растений. Гриб «защищает» инфицированное растение от реальных фитопатогенов, в частности от грибов *Fusarium*, и способствует выработке у него устойчивости к токсинам и антибиотикам (индуцированная устойчивость). Универсальной формой эндомикоризы является арбускулярная микориза (АМ), формируемая подавляющим большинством (80–90% видов) наземных растений. Одна из основных адаптивных стратегий РМС заключается в защите растений от их естественных врагов – патогенных микроорганизмов и животных – фитофагов. Эта стратегия существенно отличается от рассмотренных выше трофических стратегий (N₂-фиксирующие и микоризные симбиозы). Весьма эффективный биоконтроль фитопатогенов может осуществляться микроорганизмами, создающими защитные барьеры на поверхности корней. Наиболее изученными агентами такой защиты являются бактерии рода *Pseudomonas* (*P. fluorescens*, *P. chlororaphis*, *P. corrugata*, *P. putida*), а также некоторые виды *Serratia* (*S. marcescens*) и *Bacillus* (*B. cereus*, *B. subtilis*), известные под общим названием PGPR (Plant Growth Promoting Rhizobacteria). Эти бактерии предотвращают инфицирование растений патоген-

ными грибами (*Fusarium*, *Trichoderma*, *Verticillium*)

Это происходит тогда, когда инокуляция PGPR сопровождается развитием у растений индуцированной системной устойчивости (ISR, Induced Systemic Resistance), делающей корни недоступными для патогенов. Системные реакции обоих типов могут запускаться сигналами, которые растение получает от клеток PGPR, прикрепившихся к поверхности корней или проникших в их наружные ткани. При воздействии некоторых молекул, продуцируемых PGPR (липополисахариды, глюканы, компоненты флагелл, экзоферменты, фитогормоны, сидерофоры, белковые эффекторы систем секреции III типа), у хозяина возникают те же защитные ответы, что и при инокуляции живыми бактериями [4, 23].

Фитопротекторные функции PGPR осуществляются под непосредственным контролем хозяина, который выделяет в ризосферу легко усваиваемые источники питания и энергии. Наиболее активна продукция антибиотиков клетками PGPR, колонизирующими зону элонгации корня, где эти бактерии достигают максимальной численности. Высокая защитная активность бактерий может быть связана с ее регуляцией растениями, поддерживают в своих тканях разнообразные эндофитные микроорганизмы, синтезирующие защитные вещества, активные против растительноядных животных или фитопатогенов.

Актинориза

Наиболее распространены в почве: представители почти всех родов актиномицетов [26]. Актиномицеты обычно составляют четверть бактерий, вырастающих на традиционных средах. Их экологическая роль заключается чаще всего в разложении сложных устойчивых субстратов; предположительно они участвуют в синтезе и разложении гумусовых веществ. Могут выступать в качестве азотфиксирующих симбионтов беспозвоночных и высших растений. Различные роды актиномицетов поэтапно участвуют в процессе разложения органических веществ в почве в составе актиномицетного комплекса. [21].

В симбиотические отношения с растениями способны вступать представители цианобактерий и актиномицетов, в частности представители рода *Frankia* [20].

Frankia sp. – нитевидные бактерии, которые способны фиксировать атмосферный азот и преобразовывать его в аммонийную форму.

Симбиотические отношения *Frankia* могут возникнуть с более чем 200 видами двудольных древесных растений, принадле-

жащих к 8 семействам, среди которых ольха (*Alnus*), облепиха (*Hippophae*), стланник (*Dryas*) и др. Актиномицеты-симбионты способны инфицировать только паренхимные клетки коры корня. Микроорганизм проникает в корни из почвы через корневые волоски, которые в результате скручиваются. В месте инфицирования стенки корневого волоска утолщаются и гифы, проникшие внутрь клетки, покрываются толстым чехлом. По мере продвижения гиф по корневым волоскам чехол утончается, и вокруг гиф формируется капсула, которая образуется как растением, так и актиномицетом. Из корневого волоска гифы проникают в эпидермис и кору корня, вызывая деление и гипертрофию инфицированных клеток. Как правило, клубки гиф заполняют центр клеток растения, у клеточных клеток происходит расширение и деление концов гиф, и формируются специфические структуры – везикулы. В клубеньках образуется вещество, подобное леггемоглобину бобовых растений. В конце вегетации везикулы деградируют, но в клетках растений сохраняются гифы, заражающие весной новые ткани. Обычно при симбиозе с небобовыми растениями энергия азотфиксации актиномицетами рода *Frankia* больше, чем у клубеньковых бактерий бобовых растений. Симбиоз актиномицетов рода *Frankia* с небобовыми растениями получил название актинориза. Актиномицеты, которые традиционно считаются типично почвенными микроорганизмами и рассматриваются как континентальная ветвь прокариот, обладающих приспособлениями для жизни в твердофазном субстрате [5], оказались не менее тесно связанными с растениями, чем одноклеточные бактерии. Актиномицеты способны снабжать растения фосфором, используя труднодоступные для растений соединения; они образуют также несколько групп соединений, активно связывающих железо – сидерофоры (микобактины, нокобактины, гидроксаматы). Последние также образуются грибами [4, 5]. С другой стороны, многие виды актиномицетов являются фитопатогенами и вызывают различные заболевания растений. Сукцессии почвенных микроорганизмов можно рассматривать на разных уровнях: как сукцессии основных компонентов комплекса почвенных микроорганизмов – грибов, бактерий, актиномицетов; на уровне популяций, представленных трофическими группами микроорганизмов для стрептомицетов [23, 25, 30, 31]. Актиномицеты в условиях ассоциации могут вступать в положительные взаимоотношения и при этом менять свою морфологию, функциональную деятельность и пр.

[5]. Процесс прорастания спор стрептомицетов контролируется специфическим внутривнутрипопуляционным механизмом, который характеризуется как ауторегуляторное ингибирование, проявляющееся при среднем расстоянии между спорами менее 15 мкм [35, 36]. Ауторегуляторное ингибирование не может быть адекватно описано в категориях внутривнутрипопуляционной конкуренции. Речь идет об оптимизации числа проросших спор с точки зрения выживания популяции, налицо не конкуренция, а своеобразная «кооперация», до сих пор не описанная для почвенных микроорганизмов [37].

Повсеместность распространения обоих явлений – способность отдельных микроорганизмов синтезировать антибиотики, других – обладать резистентностью к ним, обусловлена тем, что антибиотики в концентрациях, встречающихся в природных экосистемах, играют роль внутриклеточных сигнальных молекул, регулирующих транскрипцию генов. Изменение реакции бактериального коммуникативного сообщества на определенный сигнал, вызванное приобретением, или, наоборот, утратой антибиотикорезистентности, приводит к образованию новых экотопов. Поэтому проблема антибиотикорезистентности среди клинически значимых микроорганизмов уходит своими корнями в сложные экологические и эволюционные отношения между самими микроорганизмами. В основе механизма распространения генов антибиотикорезистентности между бактериями лежит обмен плазмидами и конъюгативными транспозонами. В эволюции антибиотикорезистентности они выполняют функцию генетических платформ, на которых посредством рекомбинационных систем бактерий происходит сборка и сортировка генов антибиотикорезистентности, включенных в транспозоны, интегроны, генные кассеты и инсерционные криптические последовательности.

В представленной статье показаны возможные пути возникновения и передачи антибиотикорезистентности в природных популяциях микроорганизмов в результате межвидовой и межорганизменной генетической экспрессии, как реакции на изменение окружающей среды.

Список литературы

1. Вернадский В.И. Биосфера. – М.: Мысль, 1967. – 347 с.
2. Яковец Ю.В. Перспективы развития цивилизаций и обновленная стратегия глобального устойчивого развития // Материалы к IV Цивилизованному форуму Шанхай. 12–14 октября 2010 года. – С. 21 – 26.
3. Экологическая доктрина Российской Федерации. Утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 31 августа 2002 г. № 1225-р.

4. Тихонович И.А., Проворов Н.А. Симбиозы растений и микроорганизмов. – СПб.: Изд-во С.-Петербургского ун-та, 2009.
5. Калакуцкий Л.В., Шарая Л.С. Актиномицеты и высшие растения // Успехи микробиологии. – 1990. – № 24. – С. 26–65.
6. Олескин А.В. Экологически важные свойства популяций микроорганизмов // Соровский образовательный журнал. – 2001. – № 8. – С. 7–12.
7. Олескин А.В., Ботвинко И.В., Цавкелова Е.А. Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов // Микробиология. – 2000. – Т. 69. – С. 309–327.
8. Добровольская Т.Г. Структура бактериальных сообществ почв. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2002. – 282 с.
9. Воробей С., Воронкова А.С., Винников А.И. Бактериальные пленки. Вестник Днепропетровского университета. Биология. Экология. – 2012. – Вып. 20, т. 1. – С. 13–22.
10. Гостев В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные биопленки и инфекции // Ж. Инфектологии. – 2010. – №2, 3. – С. 4–36.
11. Dobrovolskaya T.G., Zvyagintsev D.G., Chernov I.Y., Golovchenko A.V., Zenova G.M., Lysak L.V., Manucharova N.A., Marfenina O.E., Polyanskaya L.M., Stepanov A.L., and Umarov M.M. The Role of Microorganisms in the Ecological Functions of Soils // Eurasian soil science. – Vol. 48 №. 9 2015, 959 – 967.
12. Олескин А.В., Ботвинко И.В., Цавкелова Е.А. Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов, 1999. – 236 с.
13. Олескин А.В. Надорганизменный уровень взаимодействия в микробных популяциях // Микробиология. – 1993. – Т.62; № 3. – С.389–403.
14. Зенова Г.М., Звягинцев Д.Г. Разнообразие актиномицетов в наземных экосистемах. – М.: Изд-во московского университета, 2002. – С. 132.
15. Гордеева А.В., Лабас Ю.А., Звягильская Р.А. Апоптоз одноклеточных организмов: механизмы и функция // Биохимия. – 2004. – Т. 69; Вып.10. – С.1301–1313.
16. Гинцбург А.Л. «Quorum sensing» или социальное поведение бактерий / А.Л. Гинцбург, Т.С. Ильина, Ю.М. Романова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2003. – № 5. – С. 86.
17. Олескин А.В., Ботвинко И.В., Цавкелова Е.А. Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов // Микробиология. – 2000; 69: 3. – С.309–327.
18. Fuqua W.C., Winans S., Greenberg E. Quorum sensing in bacteria: the Lux R-Lux I family of cell density-responsive transcriptional regulators // J Bacteriol 1994; 176: 2: 269–275.
19. Янковский Д.С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека // Здоровье женщины. 4(16)/2003.
20. Звягинцев Д.Г., Бабьева И.П., Зенова Г.М., Полянская Л.М. Разнообразие грибов и актиномицетов и их экологические функции // Почвоведение. – 1996. – №6. – С. 705–713.
21. Звягинцев Д.Г., Зенова Г.М. Экология актиномицетов. – М.: ГЕОС, 2001. – 256 с.
22. Добровольская Т.Г. Структура бактериальных сообществ почв. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2002. – 282 с.
23. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры // Росс. хим. журн. ЖРХО им. Д.И. Менделеева. – 1994. – Т.38 6. – С. 66–78.
24. Заварзин Г.А., Колотилова Н.Н. Лекции по природоведческой микробиологии. – М.: Наука, 2003. – 348 с.
25. Габидова А.Э., Галынкин В.А. Резистентность и анализ микробиологического риска в фармации // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 12 (часть 7). – С. 1307–1315.
26. Андреев И.Л. Человек и бактериальный мир: проблемы взаимодействия // Вестник Российской академии наук. – 2009. – Т. 79, № 1. – С. 41–49.
27. Галынкин В.А., Кочеровец В.И., Габидова А.Э. Фармацевтическая микробиология. – М.: Арнебия, 2015. – 240 с.
28. Габидова А.Э. Анализ микробиологического риска в производстве лекарственных препаратов. – СПб.: Проспект науки, 2016. – 384 с.
29. Kremer R. Identify and properties of bacteria inhabiting seeds of selected broadleaf weed species // Microbiol. Ecol. 1987. Vol. 14, N 1. P. 29–37.
30. Звягинцев Д.Т. Микроорганизмы и охрана почвы. – М., 1989.
31. Кудеяров В.Н., Заварзин Г.А., Благодатский С.А. и др.; [отв. ред. Г.А. Заварзин] Пулы и потоки углерода в наземных экосистемах России; Ин-т физ.-хим. и биол. проблем почвоведения РАН. – М.: Наука, 2007. – 315 с.
32. Аристовская Т.В. Микробиология процессов почвообразования. – М.: МГУ, 1980.
33. Грузина В.Д. Коммуникативные сигналы бактерий / В.Д. Грузина // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48. – №10. – С. 32–39.
34. Хмель И.А. Quorum sensing регуляция экспрессии генов – перспективная мишень для создания лекарств против патогенности бактерий / И.А. Хмель, А.З. Метлицкая // Молекулярная биология. – 2006. – Т. 40. – №2. – С. 195–210.
35. Николаев Ю.А. Ауторегуляция стрессового ответа микроорганизмов / Ю.А. Николаев, А.Л. Мулюкин, И.Ю. Степаненко, Г.И. Эль-Регистан // Микробиология. – 2006. – Т. 75. – №4. – С. 489–496.
36. Lindsay A. Effect of sdiA on Biosensors of N-Acylhomoserine Lactones / A. Lindsay and B. M. M. Ahmer // J. Bacteriol. – 2005. – V. 187. – P. 5054–5058.
37. Эль-Регистан Г.И. Адаптогенные функции внеклеточных ауторегуляторов микроорганизмов / Г.И. Эль-Регистан [и др.] // Микробиология. – 2006. – Т. 75. – №4. – С. 446–456.
38. Ellermeier C.D., Hobbs E.C., Gonzalez-Pastor J.E., Losick R.A Three-Protein Signaling Pathway Governing Immunity to a Bacterial Cannibalism Toxin // Cell. 2006. 124, 549–559.
39. Афиногенова А.Г. Микробные биопленки РАН: состояние вопроса / А.Г. Афиногенова Е.Н. Даровская // Травматология и ортопедия России. – 2011.