

УДК 616.14-089.819.1-06:616.94]-091.8-092.9

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В. В. Литвинов

Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия

MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF EXPERIMENTAL CATHETER-ASSOCIATED INFECTION

V. V. Litvinov

Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Цель. Морфологическая оценка модели катетер-ассоциированной инфекции у лабораторных мышей в условиях иммуносупрессии, обусловленной введением циклофосфида.

Материалы и методы. Проведено моделирование катетер-ассоциированной инфекции с целью морфологической оценки изменений в окружающих тканях. Животным имплантировали катетеры с предварительно выращенными биопленками стафилококков, также однократно и многократно вводили взвеси бактерий в окружающие катетер ткани. Оценивали клеточный состав воспалительного инфильтрата и объем микробных колоний в течение трех суток.

Результаты. Отмечено образование ограничительного вала вокруг катетера, состоящего из фибрина и клеточных элементов воспалительного инфильтрата, толщина и состав которого различны в зависимости от сроков наблюдения и особенностей эксперимента. Иммуносупрессия обуславливает более выраженный рост колоний стафилококков и менее выраженный воспалительный ответ, чем при введении культуры стафилококков без использования циклофосфида.

Выводы. Исходя из результатов эксперимента, следует, что рост колоний микроорганизмов на имплантированных катетерах наиболее выражен при иммуносупрессивном действии циклофосфида. При этом характерно формирование воспалительного инфильтрата и микробных колоний как снаружи, так и внутри просвета катетеров.

Ключевые слова. Модель катетер-ассоциированной инфекции, бактериальные биопленки, морфология.

Aim. To give morphological assessment of catheter-associated infection model in laboratory mice in conditions of immunosuppression caused by introduction of cyclophosphamide.

Materials and methods. Modeling of catheter-associated infection for morphological assessment of changes in the surrounding tissues was carried out. Animals were implanted catheters with preliminary grown staphylococci biofilms; they were also once and repeatedly introduced bacterial suspensions into the tissues surrounding the catheter. Cellular composition of inflammatory infiltrate and microbial colony volume were assessed during three days.

Results. Restrictive shaft round the catheter consisting of fibrin and cellular elements of inflammatory infiltrate with different thickness and composition depending on observation terms and experimental peculiarities was formed. Immunosuppression causes more marked growth of staphylococcus colonies and less pronounced inflammatory response than in case of introducing staphylococcus cultures without cyclophosphamide.

Key words. Catheter-associated infection model, bacterial biofilms, morphology.

© Литвинов В. В., 2014
e-mail: DrLitvinov@mail.ru
тел. 8 902 80-33-978

[Литвинов В. В. – аспирант кафедры патологической анатомии с секционным курсом].

ВВЕДЕНИЕ

Катетер-ассоциированные инфекции составляют более 60% госпитальных бактериемий в европейских странах и 11–37% всех нозокомиальных инфекций. Риск возникновения катетер-ассоциированных инфекций частично определяется типом используемого биоматериала и поверхностью катетера, его протяженностью и длительностью применения. Связь сепсиса с инфицированным катетером по разным источникам составляет от 20–29 до 55% [3, 10, 15].

Стафилококки являются ведущими возбудителями катетер-ассоциированных инфекций (суммарно их удельный вес среди гемокультур превышает 70% [12]), из них превалируют коагулазонегативные стафилококки с преобладанием *Staphylococcus epidermidis* [14].

На данный момент имеется обширный экспериментально-клинический материал, свидетельствующий, что практический все микроорганизмы в естественных и искусственно созданных средах существуют в виде сообществ, окруженных матриксом, – микробных биопленках [4, 5, 7]. Также известно, что биопленки являются главным фактором контаминации различных протезных устройств, катетеров, глазных линз и т.д. [8].

Имеется ряд доказательств наличия микробных биопленок на установленных катетерах, причем не только в области просвета катетера, но и на внешней его стороне [6,11]. Поскольку катетер находится в прямом контакте с кровяным руслом, его поверхность покрывается форменными элементами крови и белками (альбумин, фибриноген), что значительно облегчает адгезию микроорганизмов и формирование биопленки [8]. Сформированная на поверхности катетера биопленка состоит из нескольких слоев микроорганизмов, представленных неподвижными медленно делящимися бактериальными клетками с межклеточным

матриксом и свободно взвешенными (планктонными) бактериями, собственно ответственными за развитие клинических симптомов катетер-ассоциированной инфекции. Межклеточный матрикс защищает бактерии от гуморальных и клеточных факторов защиты макроорганизма и диффузии внутрь биопленки антимикробных препаратов, которые, помимо того, неактивны против находящихся в покое состоянии микроорганизмов, в отличие от планктонных бактерий [6, 8, 14]. Инфицированные биопленками катетеры особенно часто являются источником стафилококкового сепсиса у новорожденных и иммунокомпрометированных больных [12].

При разработке методов предупреждения формирования и функционирования бактериальных пленок целесообразно использование экспериментальных моделей катетер-ассоциированных инфекций. Особенно важно проведение таких исследований на фоне подавления иммунных реакций организма, которое, в частности, может быть вызвано введением циклофосфида, важнейший эффект которого – развитие нейтропении [9].

Цель работы – морфологическая оценка модели катетер-ассоциированной инфекции у лабораторных мышей в условиях иммуносупрессии, обусловленной введением циклофосфида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В предварительных экспериментах был изучен процесс образования биопленок *Staphylococcus epidermidis* 33 на венозных катетерах различных фирм. Было выяснено, что при использовании катетеров 3 – Arxmed international (Нидерланды) процесс пленкообразования протекает наиболее интенсивно, поэтому катетеры этой фирмы были выбраны для дальнейших экспериментов на животных [1].

Исследования проводили на 42 самцах белых беспородных мышях весом 25–30 грамм, разделенных на контрольную и опытную группу. Контрольной группе вводился физиологический раствор, опытной группе – циклофосфамид в дозе 200 мг/кг. Животным обеих групп под эфирным наркозом под кожу спины имплантировали фрагмент пластикового катетера длиной 0,5 см. В зависимости от предварительной обработки катетера животные в каждой группе были разделены на четыре подгруппы. Первой подгруппе имплантировали стерильные катетеры. Второй – катетеры с предварительно выращенными на них в течение двух суток биопленками. Третьей подгруппе вводили стерильные катетеры и затем в операционную рану после ее закрытия – 0,5 мл взвеси стафилококка в физиологическом растворе, содержащем 10^9 КОЕ/мл. Четвертой подгруппе также вводили стерильные катетеры и затем в операционную рану после ее закрытия ежедневно в течение трех дней вводили 0,5 мл взвеси стафилококка в физиологическом растворе, содержащем 10^9 КОЕ/мл.

Животных всех групп выводили из эксперимента путем передозировки эфира на первые, вторые и третьи сутки, после чего для гистологического исследования забирали ткани вокруг катетера, которые фиксировали в 10% растворе формалина. Обработку препаратов проводили по общепринятой методике и окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, по Броун–Хопсу. На готовых гистологических срезах оценивали общую морфологическую картину. Для проведения морфометрического анализа, выполненного в программе Image Pro+, рассматривали по 10 верифицированных полей зрения. Оценивали соотношение клеточного состава. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования тканей животных контрольной группы. В первой подгруппе при имплантации животным отрезков стерильных катетеров, исходя из анализа клеточного состава, отмечалась последовательная смена фаз воспаления вокруг катетеров в течение всего периода исследований. На первые сутки преобладающей была лейкоцитарная фаза, которая характеризовалась наличием фибрина и выраженной инфильтрацией нейтрофильными гранулоцитами. На вторые и третьи сутки, по сравнению с первыми, наблюдалось значительное количество макрофагов среди нейтрофилов и небольшое количество фибробластов (макрофагальная фаза). Отмечено увеличение количества фибробластов более чем в 10 раз уже на вторые сутки ($p=0,005$). В изменении количества лимфоцитов прослеживалась тенденция к реакции на инородное тело. Также на третьи сутки в зоне катетера регистрировалось образование значительного количества грануляционной ткани с тонкими коллагеновыми волокнами, что свидетельствует о наступлении фибропластической фазы воспаления. Данная патогистологическая картина и сроки смены фаз характерны для развития воспалительных реакций на инородное тело в коже мышей, которая была детально описана в работах А. А. Майбороды и соответствовала им [2].

Введение животным отрезков катетера вызывает образование вокруг него ограниченного вала, состоящего вначале из слоя фибрина и клеток воспалительного инфильтрата, а на вторые-третьи сутки отмечается формирование капсулы, состоящей из грануляционной ткани, содержащей лимфоциты, макрофаги, фибробласты. Между клетками располагается нежная сеть коллагеновых и ретикулярных волокон. Так, в первой подгруппе на первые сутки средняя толщина ограничительного вала вокруг

катетера составила $27,0 \pm 1,13$ мкм, на вторые – $36,6 \pm 4,0$ мкм, на третьи – $22,5 \pm 1,65$ мкм (табл. 1).

Во второй подгруппе при имплантации катетеров с предварительно выращенными на них двухсуточными биопленками обнаруживались особенности состава клеточного инфильтрата в различные сроки исследования. Так, в первые сутки зона воспалительного инфильтрата была выражена в значительно большей степени.

На вторые сутки (в макрофагальную фазу) на поверхности катетеров выявлялось увеличение численности колоний микроорганизмов и клеток – макрофагов, нейтрофилов и фибробластов.

На третьи сутки отмечается возрастание содержания нейтрофилов в составе клеточного инфильтрата по сравнению с контролем ($p=0,042$), происходит резкое увеличение количества фибробластов ($p=0,016$) и уменьшение размеров микробных колоний. При этом ограничительный вал состоит из фибрина и грануляционной ткани со значительным содержанием фибробластов. Тенденция к уменьшению количества лимфоцитов свидетельствует об угнетении иммунного ответа, индуцированного наличием биопленок стафилококка в очаге воспаления (табл. 2).

Толщина ограничительного вала вокруг катетера достоверно увеличивалась при им-

плантации катетеров с предварительно выращенными на них двухсуточными биопленками, что свидетельствует о выраженности воспалительной реакции на инфицированные биопленками катетеры (см. табл. 1).

В третьей подгруппе с однократным введением взвеси стафилококков в зону имплантации катетера протекание фаз воспаления также характеризовалось рядом особенностей. Уже на первые сутки после имплантации катетера отмечалась адгезия бактерий с формированием микробных колоний на поверхности катетера. По периферии катетера продолжалось формирование воспалительного инфильтрата с большим количеством нейтрофильных гранулоцитов (воспалительная фаза). На вторые-третьи сутки объем бактериальных колоний уменьшался, а в количественном содержании макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов имелась тенденция к снижению по сравнению с первыми сутками и контролем. Также наблюдался рост количества фибробластов на вторые сутки, однако менее выраженный, чем в контроле ($p=0,05$). На третьи сутки колонии на катетере практически исчезали, а инфильтрат был представлен слоем фибрина, широкой зоной грануляционной ткани с большим количеством фибробластов, нежных коллагеновых волокон, умеренным содержанием клеток лимфоидного ряда.

Таблица 1

Толщина (мкм) ограничительного вала вокруг катетера

Показатель	Стерильные катетеры			Катетеры с биопленками			Катетеры с биопленками на фоне действия циклофосфида		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Сутки									
<i>M</i>	27,0	36,6	22,5	61,3*	49,6*	43,3*	34,0**	44,8*	30,4**
<i>s</i>	3,59	13,88	7,3	6,12	9,45	5,71	6,41	7,49	3,71
<i>m</i>	1,13	4	1,65	2,04	2,98	1,72	2,02	2,37	1,17
<i>n</i>	10	12	18	9	10	11	10	10	10
<i>p</i>	–	–	–	0,005	0,011	0,0001	0,021	0,113	0,007

Примечание: * различия достоверны по сравнению с подгруппой стерильных катетеров (контроль), критерий Манна–Уитни; ** различия достоверны по сравнению с контролем и серией и подгруппой катетеров с биопленками, критерий Манна–Уитни.

Таблица 2

Изменение соотношения клеточного состава в подгруппах

Подгруппа	Сутки	n	Клеточные элементы (M±m)			
			макрофаги	нейтрофилы	фибробласты	лимфоциты
<i>Группа контроля (без иммуносупрессии)</i>						
Катетеры с био пленками (подгруппа 2)	1	3	1,6±0,9	4,6±0,3	1,3±0,6	3,3±0,3
	2	5	2,4±0,8	2,4±0,6	1,4±0,5	2,2±0,7
	3	7	3,1±1,3	9,2±1,9*	6,1±1,8*	2,5±0,7
Однократное введение взвеси стафилококка (подгруппа 3)	1	8	3,5±1,1	3,3±0,6	0,8±0,3	5,7±1,1
	2	7	2,2±0,5	2,7±0,5	3,4±1,2*	4,2±0,9
	3	4	2,2±0,4	3,2±0,8	4,0±2,4	2,2±1,1
Ежесуточное введение взвеси стафилококка (подгруппа 4)	1	8	3,5±1,1	3,3±0,6	0,8±0,3	5,7±1,1
	2	3	8,3±0,8	6,0±2,6	1,3±0,3	4,3±1,4
	3	6	2,8±0,9	3,6±1,4	0,8±0,4	3,0±0,4
<i>Группа иммуносупрессированных животных (на фоне действия циклофосфамида)</i>						
Катетеры с био пленками (подгруппа 2)	1	6	3,0±0,8	6,2±2,1	1,2±0,6	2,3±1,0
	2	5	2,4±0,6	3,8±1,5	4,0±1,0**	1,8±0,4
	3	4	3,3±1,9	3,0±1,0**	3,5±1,3	4,3±1,7
Однократное введение взвеси стафилококка (подгруппа 3)	1	6	2,7±0,8	2,0±0,6	0,7±0,2	2,3±0,7
	2	5	5,4±1,2**	3,4±1,1	2,6±1,0	3,8±0,4
	3	8	2,0±0,3	4,0±0,9	3,0±0,5	3,1±1,0
Ежесуточное введение взвеси стафилококка (подгруппа 4)	1	6	2,7±0,8	2,0±0,6	0,7±0,2	2,3±0,7
	2	5	2,4±0,7**	1,2±0,8	1,6±0,6	0,8±0,5**
	3	8	2,5±0,8	0,8±0,2**	1,8±0,5	2,0±0,9

Примечание: * $p \leq 0,05$ по сравнению с первыми сутками подгруппы контроля без применения циклофосфамида; ** $p \leq 0,05$ по сравнению с аналогичными сутками аналогичной подгруппы без применения циклофосфамида.

В четвертой подгруппе (при ежесуточном введении стафилококка в зону имплантации катетера) морфологические отличия от проявлений воспаления в третьей подгруппе начинались со вторых суток и характеризовались интенсивным ростом колоний на поверхности катетера с увеличением количества макрофагов и нейтрофилов, число которых на третьи сутки имело тенденцию к снижению. На третьи сутки появлялась грануляционная ткань, а объем микробных колоний резко возрастал с тенденцией к падению количества лимфоцитов. Фибропластические изменения на третьи сутки были выражены слабо, так как изменения количества фибробластов не наблюдалось, и сеть коллагеновых волокон была очень рыхлой.

Данные изменения в подгруппе, по видимому, отражали истощение воспалитель-

ного ответа тканей вокруг катетера в связи с высокой инфекционной нагрузкой. Следует отметить, что однократное и многократное введение взвеси стафилококка в зону имплантации катетера уменьшает толщину ограничительного вала по сравнению с контролем.

Результаты исследований группы иммуносупрессированных животных. В первой подгруппе при имплантации стерильных катетеров отличий в течении воспалительного процесса от контрольной группы практически не наблюдалось.

Во второй подгруппе при имплантации катетеров с предварительно выращенными на них двухсуточными био пленками отличие от контрольной группы выражалось в том, что фибробласты в большом количестве появлялись уже к концу первых – началу вторых суток ($p=0,049$). На вторые сутки, как и в контрольной группе, на поверхности

катетера появились колонии микроорганизмов. На третьи сутки рост колоний продолжался уже на фоне ограничительного вала, состоящего из фибробластов и коллагеновых волокон, а количество нейтрофилов к третьим суткам, в сравнении с аналогичной подгруппой без применения циклофосфамида, резко снизилось ($p=0,045$).

Толщина ограничительного вала вокруг катетера по сравнению с аналогичной подгруппой контроля достоверно уменьшается при имплантации катетеров с предварительно выращенными на них двухсуточными биопленками на фоне действия циклофосфамида (см. табл. 1).

В третьей подгруппе при однократном введении взвеси стафилококка в зону имплантации катетера были выявлены следующие существенные отличия от аналогичной группы без применения циклофосфамида. Инфильтрация в лейкоцитарную фазу на первые сутки была не так сильно выражена. На вторые сутки рост колоний, в отличие от группы контроля, не замедлялся, а количество макрофагов достоверно увеличилось ($p=0,02$), при этом отмечалась тенденция к раннему наступлению фибропластической фазы. К третьим суткам на фоне слабого развития грануляционной ткани и выраженного вала из фибробластов и коллагена отмечался рост колоний как на поверхности, так и внутри катетера.

В четвертой подгруппе при ежесуточном введении стафилококка в зону имплантации катетера на вторые сутки объем колоний резко увеличился, но, в отличие от аналогичной подгруппы без применения циклофосфамида, к третьим суткам он наблюдался в том числе и внутри катетера. По сравнению с группой без применения циклофосфамида ко вторым суткам отмечалось снижение количества макрофагов ($p=0,002$), лимфоцитов ($p=0,029$). На третьи сутки было отмечено увеличение объема колоний с формированием ограничительного вала из фибробластов и коллагено-

вых волокон по периферии катетера и резким снижением количества нейтрофилов в инфильтрате ($p=0,04$).

Однократное и многократное введение взвеси стафилококка в зону имплантации катетера на фоне действия циклофосфамида приводит к разнонаправленным изменениям толщины ограничительного вала по сравнению с контролем.

Таким образом, воспалительная реакция на катетеры с предварительно выращенными на них биопленками в первые трое суток морфологически выражена в меньшей степени, чем на однократное и многократное введение взвеси бактерий в зону имплантации катетера. Это можно объяснить меньшей инфекционной нагрузкой на окружающие катетер ткани при использовании предварительно инфицированных катетеров.

При имплантации катетеров вокруг них формируется ограничительный вал, состоящий из фибрина, клеток воспалительного инфильтрата и их продуктов. Катетеры с предварительно выращенными биопленками, увеличивают толщину ограничительного вала, а введение взвеси стафилококка в зону катетера уменьшает его толщину. Данные изменения, судя по всему, объясняются также меньшей инфекционной нагрузкой и соответственно большей способностью к регенерации при имплантации катетеров с предварительно выращенными биопленками.

При иммуносупрессии отмечается также тенденция к раннему началу фибропластической фазы воспаления, что, возможно, в этот период связано с нейтропеническим эффектом циклофосфамида и, соответственно, снижением выделения нейтрофилами ингибитора фактора роста [13], количество которых в инфильтрате, окружающем катетер, к третьим суткам достоверно падает. Это особенно выражено при ежесуточном введении взвеси стафилококка в зону имплантации катетера на фоне применения цикло-

фосфамида: в тканях, окружающих катетер, отмечается меньшее содержание всех клеточных элементов – макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов.

В подгруппе контроля при имплантации стерильного катетера без применения циклофосфамида резкое увеличение количества фибробластов в окружающих катетер тканях наблюдается на вторые сутки. При имплантации катетера с предварительно выращенными биопленками количество фибробластов в окружающих катетер тканях увеличивается только на третьи сутки с резким ростом толщины ограничительного вала, в это же время происходит достоверное увеличение количества нейтрофилов по сравнению с подгруппой со стерильными катетерами.

При имплантации катетеров с предварительно выращенными биопленками на фоне действия циклофосфамида вышеуказанный эффект нивелируется. Количество фибробластов в окружающих катетер тканях, как и в случае со стерильными катетерами, увеличивается на вторые сутки. При этом толщина ограничительного вала остается достоверно меньше, чем у животных аналогичной группы без применения иммуносупрессии, а количество нейтрофилов достоверно падает к третьим суткам. Данные изменения отражают влияния циклофосфамида на иммунокомпетентные клетки, которые в свою очередь оказывают регуляторное влияние на фибробласты. Так, цитокины, продуцируемые иммунокомпетентными клетками, стимулируют (интерлейкин-1) и ингибируют продукцию коллагена (γ -интерферон), а также модулируют пролиферацию фибробластов (тромбоцитарный фактор роста) [4].

Выводы

1. Воспалительная реакция на катетеры с предварительно выращенными на них биопленками в первые трое суток выражена в меньшей степени, чем на однократное

и многократное введение взвеси бактерий в зону имплантации катетера.

2. При ежедневном введении взвеси стафилококка в зону имплантации катетера на фоне применения циклофосфамида в тканях, окружающих катетер, отмечается меньшее содержание всех клеточных элементов – макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов, что отражает иммуносупрессию, обусловленную циклофосфамидом.

3. При имплантации катетеров вокруг них формируется ограничительный вал, состоящий из фибрина, клеток воспалительного инфильтрата и их продуктов. Толщина ограничительного вала увеличивается при использовании катетеров с предварительно выращенными биопленками, а введение взвеси стафилококка в зону катетера приводит к формированию ограничительного вала меньшей толщины. При имплантации катетеров с предварительно выращенными биопленками на фоне действия циклофосфамида толщина ограничительного вала имеет меньшую толщину по сравнению с аналогичной группой без иммуносупрессии.

4. Рост колоний микроорганизмов на имплантированных катетерах наиболее выражен при иммуносупрессивном действии циклофосфамида. При этом отмечается формирование воспалительного инфильтрата и микробных колоний как снаружи, так и внутри просвета катетеров, в отличие от контрольной группы (без применения циклофосфамида), когда микробные колонии и воспалительный инфильтрат обнаруживались только снаружи катетера.

Библиографический список

1. Литвинов В. В., Лемкина Л. М., Фрейд Г. Г., Коробов В. П. Экспериментальные подходы к созданию модели катетер-ассоциированной инфекции, обусловленной биопленками стафилококков. Вестник ураль-

- ской медицинской академической науки 2011; 38 (4): 105–106.
2. *Майборода А.А.* Динамическая структура очага воспаления. Морфофизиологические критерии адаптивных состояний. Иркутск 1979; 38–49.
 3. *Bouza E., San Juan R., Munoz P., Pascau J., Voss A., Desco M.* A European perspective on intravascular catheter-related infections: report on the microbiology, workload, aetiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-005 Study). *Clin. Microbiol. Infect.* 2004; 10: 838–842.
 4. *Davies M., Martin J., Thomas G.J., Lovett D.H.* Proteinases and glomerular matrix turnover. *Kidney Int.* 1992; 41: 671–677.
 5. *Dong Y.H., Wang L.H., Xu J.L., Zhang H.B., Zhang X.F., Zhang L.H.* Quenching quorum-sensing-dependent bacterial infection by an N-acyl-homoserine lactonase. *Nature* 2001; 411: 813–817.
 6. *Donlan R.M.* Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg. Infect. Diseases* 2002; 8: 381–390.
 7. *Haugo A.J., Watnick P.I.* *Vibrio cholerae* Cyt R is a repressor of biofilm development. *Mol. Microbiol.* 2002; 45: 471–483.
 8. *James D. Bryers.* Medical biofilms. *Biotechnol. Bioeng.* 2008; 100: 1–18.
 9. *Levine A. S., Schimpf S. C., Graw R. G., Young R. C.* Hematologic malignancies and other marrow failure states: progress in the management of complicating infections. *Semin. Hematol.* 1974; 11: 141–202.
 10. *Mermel L., Farr B., Sheretz R.* Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32: 1249–1272.
 11. *O Toole G. A.* To build a biofilm. *J. Bacteriol.* 2003; 185: 2687–2689.
 12. *Rong Wang, Burban A. Khan, Gordon Y. C. Cheung, Thanh-Huy L. Bach, Max Jameson-Lee, Kok-Fai Kong, Shu Y. Queck, Michael Otto.* Staphylococcus epidermidis surfactant peptides promote biofilm maturation and dissemination of biofilm-associated infection in mice. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (1): 238–248.
 13. *Rytymaa T.* The chalone concept. *Int Rev. Exp. Pathol.* 1976; 16: 155–206.
 14. *Safdar N., Maki D. G.* The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Inten Care. Med.* 2004; 30: 62–67.
 15. *Warren D. K., Zack J. E., Elward A. M., Cox M. J., Fraser V. J.* Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a nonteaching community medical center: a 21-month prospective study. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 1329–1335.

Материал поступил в редакцию 15.12.2013