

## **ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ BDELLOVIBRIO-AND-LIKE ОРГАНИЗМОВ ДЛЯ КОНТРОЛЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЧЕЛОВЕКА. АНАЛИЗ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

**Кононова И.В.<sup>1</sup>, Кириллина М.П.<sup>1,2</sup>, Алексеев В.А.<sup>1,3</sup>, Мунхалова Я.А.<sup>2</sup>, Мамаева С.Н.<sup>2</sup>, Гольдерова А.С.<sup>2</sup>, Захарова Ф.А.<sup>2</sup>, Антонов С.Р.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, e-mail: irinakon.07@mail.ru;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, e-mail: tokmacheva@mail.ru;

<sup>3</sup>Биотехнологическая лаборатория, ГАУ РС(Я) «Технопарк “Якутия”», Якутск, e-mail: vldslvalekseev@gmail.com

В статье представлен краткий анализ научных работ, размещенных в базе медицинских и биологических публикаций PubMed в открытом доступе, посвященных группе Bdellovibrio-and-like организмов (BALO), для оценки потенциальной эффективности и безопасности возможного применения BALO в качестве контроля над бактериальными инфекциями человека. Актуальность изучения BALO как альтернативы современным противомикробным препаратам обусловлена глобальной проблемой устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. Проанализированные научные публикации были отобраны по ключевым словам «bdellovibrio» и «human». Они были посвящены изучению агрессивности BALO по отношению к бактериям – патогенам человека и безопасности BALO для человека. На основе анализа этих научных источников сделано заключение, что BALO подавляют жизнедеятельность бактерий, патогенных для человека, и в первую очередь агрессивны по отношению к грамотрицательным бактериям, являясь их неспецифическими хищниками; BALO обнаруживаются среди микрофлоры кишечника и дыхательных путей человека, нетоксичны для клеточных линий человека, и скорее всего не проявляют патогенных свойств по отношению к человеку, а также могут уклоняться от распознавания его иммунной системой. Обладая такими свойствами, BALO могут рассматриваться в качестве потенциального средства против бактериальных инфекций человека. Но для точного ответа на вопрос, насколько эффективно и безопасно использование BALO у людей, нужны дальнейшие исследования, особенно в отношении больных с патологией иммунной системы, включая пациентов со злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: Bdellovibrio, BALO, бактериальные осложнения, бактериальные инфекции, устойчивость к антибиотикам, микрофлора человека

## **POTENTIAL EFFICIENCY AND SAFETY OF USING BDELLOVIBRIO-AND-LIKE ORGANISMS TO CONTROL BACTERIAL INFECTIONS IN HUMAN BEING. ANALYSIS OF SCIENTIFIC LITERATURE**

**Kononova I.V.<sup>1</sup>, Kirillina M.P.<sup>1,2</sup>, Alekseev V.A.<sup>1,3</sup>, Munkhalova Y.A.<sup>2</sup>, Mamaeva S.N.<sup>2</sup>, Golderova A.S.<sup>2</sup>, Zakharova F.A.<sup>2</sup>, Antonov S.R.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Yakut Science Center of Complex Medical Problem, Yakutsk, e-mail: irinakon.07@mail.ru;

<sup>2</sup> North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov, Yakutsk, e-mail: tokmacheva@mail.ru;

<sup>3</sup> Laboratory of Biotechnology, Technopark Yakutia, Yakutsk, e-mail: vldslvalekseev@gmail.com

This article presents a brief analysis of research papers hosted in the open-source PubMed National Library of Medicine which are dedicated to the group of Bdellovibrio-and-like organisms (BALO). The article examines the potential efficacy and safety of the possible use of BALO to control bacterial infections. The global risk of microbial antibiotic resistance suggests the importance of BALO research, as an alternative to modern antimicrobial drugs. The analyzed scholarly articles related to the research of BALO aggressiveness in relation to human pathogenic bacteria and the safety of BALO for humans were determined using the “bdellovibrio” and “human” keywords. Based on the analysis of these specific sources, it was established that BALO are capable of preying on human pathogenic bacteria, and are, primarily, aggressive towards gram-negative bacteria, acting as their nonspecific predators. BALO are found in the intestinal microflora and in the human respiratory tract. They are non-toxic to human cell lines, and most likely non-pathogenic for humans, and can evade human immune system. Having these unique features, BALO can be considered as a potential therapeutic agent for treatment of human bacterial infections. However in order to establish with high confidence whether the use of BALO is safe and effective for human treatment, further research is required, especially for patients with immunopathology, including those with malignant tumors.

Keywords: Bdellovibrio, BALO, bacterial complications, bacterial infections, antibiotic resistance, antibiotic resistance, human microflora

Здоровье – это критическая система, которая постоянно подвергается угрозе, будь то возникающие пандемии или хронические заболевания. Одно из наиболее эффективных и распространенных средств защиты человеческой жизни – использование антибактериальных и антимикробных соединений (антибиотиков) – может быть уже недоступно в ближайшем будущем. Каждая доза антибиотиков создает избирательное эволюционное давление, поскольку некоторые бактерии, передавая генетические мутации, выживают. Ни одно из новых лекарств, находящихся в настоящее время в разработке, не может быть эффективным против новых мутаций патогенных бактерий [1].

Проблема устойчивости микроорганизмов к антибактериальным средствам не обошла стороной и онкологию. У онкологических пациентов с иммуносупрессией бактериальные инфекции являются наиболее частыми осложнениями [2]. Показано, например, что у них высевается *Escherichia coli* с усиленными биологическими свойствами – способностью к адгезии, являющейся ведущим механизмом формирования в организме биопленки на слизистых оболочках, антилизоцимной активностью, резистентностью к дезинфектантам, обуславливающих патогенность и персистенцию бактерий [3]. Поэтому разработка эффективных методов лечения и профилактики инфекционных осложнений и дисбиотических расстройств у онкологических пациентов является чрезвычайно актуальной.

Ответной мерой на решение глобальной проблемы устойчивости к антибиотикам может стать биологический контроль над бактериями-патогенами. Важным механизмом в природе, помогающим контролировать биологические популяции, является хищничество, в том числе на уровне микроорганизмов. Из бактерий-хищников на сегодняшний день наиболее изучена группа Bdellovibrio-and-like организмов, называемых BALO [4]. Исследователями BALO предлагаются в качестве антимикробной [5] и пробиотической терапии [4].

Чаще всего в научных экспериментах исследуется *Bdellovibrio bacteriovorus*, который является микроаэрофильным видом из рода дельта-протеобактерий, естественной средой обитания которого служат почва и пресная вода. Это подвижная бактерия, которая отыскивает жертву и атакует ее. Последующий внутриклеточный рост и репликация *Bdellovibrio bacteriovorus* в бактерии-жертве приводят к лизису жертвы, в результате чего высвобождаются новые подвижные бактерии-хищники [5].

В планы авторов настоящей статьи входит проведение экспериментальных работ, связанных с изучением эффективности и безопасности применения BALO в онкологической

практике. Для начала была поставлена цель – найти и проанализировать научные публикации, направленные на установление потенциальной эффективности применения BALO у человека как возможной альтернативы антибактериальным средствам, а также публикации, посвященные вопросу безопасности BALO для человека. Для достижения этой цели мы решили изучить опубликованные научные работы, по которым можно установить виды бактерий – жертв BALO, патогенных для человека, определить, какие механизмы для обнаружения бактерий-жертв используют BALO, и понять, патогенны ли BALO для человека и могут ли BALO существовать в экосистемах организма человека.

**Материалы и методы исследования.** Поиск публикаций осуществлялся в системе Интернет в базе медицинских и биологических публикаций PubMed по сочетанию двух слов «*bdellovibrio*» и «*human*» [6]. Источником местоположения поиска был г. Якутск. Из выданных PubMed публикаций для нашего анализа были отобраны научные статьи с открытым доступом, которые отвечали нашим цели и задачам.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В результате поиска в системе Интернет в базе PubMed по сочетанию слов «*bdellovibrio*» и «*human*» всего были выданы 62 публикации. Из них в прошлом столетии выпущены 5 работ (годы публикации с 1979 по 1989), включая одну с открытым доступом. Остальные 57 источников, включая 35 источников с открытым доступом, вышли в свет в период с 2001 по 2019 гг. Пик публикационной активности пришелся на 2017 г. – 15 публикаций, включая 9 с открытым доступом. Примечательно, что в предшествующем, 2016 г., большинство работ, 7 из 9 вышедших, имели открытый доступ. В остальные годы печатались от 1 до 5 работ. В 2018 г. вышли 3 статьи.

Из 62 публикаций в соответствии с нашими критериями отбора мы выбрали 22 статьи. Анализ выбранных источников позволил сделать следующие выводы: BALO (на примере *Bdellovibrio bacteriovorus*) являются неспецифическими хищниками большинства грамотрицательных бактерий, патогенных для человека, а также могут оказывать негативное влияние на другие бактерии-патогены. BALO (на примере *Bdellovibrio bacteriovorus*) обнаруживают бактерии-жертвы с помощью хемотаксиса, проявление которого относительно и зависит от количества клеток-жертв. BALO (на примере *Bdellovibrio bacteriovorus*) нетоксичны для клеточных линий человека, BALO могут выжить и жить в различных человеческих средах.

#### *BALO и бактерии, патогенные для человека*

В экспериментах показано, что *Bdellovibrio bacteriovorus* способен предотвращать образование и диспергировать биопленки, атакуя образующие их бактерии, относящиеся к родам *Acinetobacter*, *Aeromonas*, *Bordetella*, *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*,

*Escherichia*, *Klebsiella*, *Listonella*, *Morganella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Vibrio* и *Yersinia* [7–9]. Причем хищничество *Bdellovibrio bacteriovorus* отмечено как на монокультурных и поликультурных биопленках, так и на монослойных и многослойных биопленках, образованных этими же культурами бактерий [10]. Также продемонстрирована способность *Bdellovibrio bacteriovorus* атаковать клинические штаммы бактерий с бета-лактамазной активностью [11]. Интересно, что, размножаясь в биопленке *Escherichia coli*, *Bdellovibrio bacteriovorus* образует два фенотипа, характеризующихся разным поведением, – «охотника» и «неохотника». На выбор пути типа фенотипа влияют скорее всего плотность клеток-жертв и уровень питательности среды [12].

Однако не все грамотрицательные микроорганизмы чувствительны к *Bdellovibrio bacteriovorus*. Показано, например, что гонококки нечувствительны к его атакам – несмотря на возможность прикрепления *Bdellovibrio bacteriovorus* к гонококкам, проникновения внутрь клетки-жертвы в эксперименте никогда не происходило [13].

Нельзя сказать, что *Bdellovibrio bacteriovorus* вовсе не влияет на грамположительные бактерии, хотя непосредственного хищничества к ним не наблюдается. *Bdellovibrio bacteriovorus* способен отрицательно влиять на рост грамположительных бактерий, таких как *Staphylococcus aureus*. Внеклеточные протеазы, продуцируемые *Bdellovibrio bacteriovorus*, эффективно разлагают и подавляют образование биопленки, вызванной *Staphylococcus aureus*, и уменьшают его вирулентность [14]. При добавлении в качестве живой приманки *Bacillus subtilis* в жидкую культуру с *Bdellovibrio bacteriovorus* и *Escherichia coli* увеличивался период от момента введения бактерии-хищника в культуру до пика его репликации, но это приводило к более высокому количеству обнаруженных в культуре *Bdellovibrio bacteriovorus* в финале [5].

Сравнительный протеомный анализ *Bdellovibrio bacteriovorus* показал наличие у него 11 секретируемых белков, исключительных для хищных дельта-протеобактерий. Высказывается мнение, что это могут быть специфические гидролитические и адгезивные белки, так как они обнаружены только в арсенале бактериальных хищников и могут наделять способностью к повреждению бактериальных стенок, устойчивых к лекарственным препаратам [15].

#### *Таксис BALO*

Вопрос, какие сигналы распознают BALO для определения местоположения жертвы, исследовался достаточно долго. В эксперименте 1977 г. было показано, что *Bdellovibrio bacteriovorus* не обладает выраженным распознаванием химических сигналов бактерий-жертв. При этом высказывалось предположение, что *Bdellovibrio bacteriovorus* двигается скорее всего по направлению к кислороду (азротаксис) [16]. В более поздних исследованиях

способность бактериального хищника к хемотаксису все же была продемонстрирована [17], также у *Bdellovibrio bacteriovorus* были визуализированы рецепторы хемотаксиса [18], определена экспрессия белков, ответственных за хемотаксис [15]. Отмечается, что хемотаксис *Bdellovibrio bacteriovorus* относителен и зависит от количества клеток-жертв: чем больше количество потенциальных жертв, тем больше у *Bdellovibrio bacteriovorus* проявляется способность к хемотаксису. При малых количествах клеток-жертв *Bdellovibrio bacteriovorus* распознает их, по мнению исследователей, скорее всего случайным образом [19].

В эксперименте продемонстрировано, что на аттракцию *Bdellovibrio bacteriovorus* к поверхностям сильно влияют гидродинамические поля самогенерируемого потока. Дефекты на поверхностях заставляют *Bdellovibrio bacteriovorus* вращаться вокруг этих дефектов [19].

Для «охоты» на твердых поверхностях *Bdellovibrio bacteriovorus* использует механизм скольжения, который характерен для жгутико-отрицательных и пилус-отрицательных бактерий [17].

#### *BALO и человек*

Установлено, что *Bdellovibrio bacteriovorus* не является патогенным для животных. В работе S.Gupta и соавт. [20**Ошибка! Источник ссылки не найден.**] приводятся в пример исследования, проведенные на моделях цыплят, кур и мышей, показывающие, что BALO для них нетоксичны и неиммуногенны.

Несомненно, что использование моделей животных для изучения влияния BALO имеет большое значение, но эти модели обеспечивают только частичное понимание побочных эффектов, которые могут возникнуть при использовании бактерий-хищников для лечения инфекции у людей. Поэтому последующим шагом в понимании взаимоотношений BALO и человека явилось изучение влияния бактерий-хищников на клеточные линии человека и выживаемость BALO в средах человеческого организма.

В научных публикациях, посвященных влиянию BALO на человеческие линии эпителиальных клеток роговицы глаза, кератиноцитов, альвеолярных эпителиальных клеток, эпителиальных клеток печени, кишечинальных эпителиальных клеток, эпителиальных клеток почек, моноцитов селезенки, активированных макрофагов периферической крови, показано, что воздействие бактерий-хищников на них не вызывало какого-либо значительного цитотоксического или воспалительного ответа *in vitro* [20–**Ошибка! Источник ссылки не найден.**22].

Если в качестве среды для *Bdellovibrio bacteriovorus* выступала человеческая сыворотка, где в качестве жертвы выступала *Klebsiella pneumoniae*, исследователи замечали раннее изменение морфологии *Bdellovibrio bacteriovorus* – с начальной вибриоидной формы

до измененной на округленную морфологию через 2 часа. Такое изменение в морфологии бактерии-хищника, вероятно, может оказывать влияние на результаты бактериальной «охоты» [23].

Несмотря на то что в человеческой сыворотке выявлена значительная активность антител против *Bdellovibrio bacteriovorus*, он нечувствителен к сывороточному комплексу или его бактерицидной активности. Однако бактерии-жертвы – *Salmonella enterica* и *Klebsiella pneumoniae* – в этой же сыворотке, но без присутствия бактерии-хищника демонстрировали значительное угнетение жизнеспособности при меньшей активности антител к ним. Тем не менее бактериальное хищничество в сыворотке человека ингибируется как осмоляльностью, так и сывороточным альбумином. Сывороточный альбумин ингибирует хищничество, связывая и покрывая *Bdellovibrio bacteriovorus* [24].

#### *BALO и экологические системы человека*

Поскольку естественной средой обитания для BALO изначально были установлены почва, вода и растения, то, несомненно, BALO вовлечены в поддержание экологического баланса, в том числе баланса между микроорганизмами. Поэтому неудивительно, что появились работы, направленные на обнаружение BALO в местах естественного обитания бактериальных сообществ у человека и животных. Сначала, как указывает Iebba [25], *Bdellovibrio bacteriovorus* был обнаружен в кишечнике некоторых позвоночных животных. Позднее появились работы по обнаружению BALO в экосистемах человека.

В исследовании педиатрических пациентов – здоровых и с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнью Крона, язвенным колитом), целиакией и муковисцидозом – было показано, что *Bdellovibrio bacteriovorus* присутствует в кишечнике в большом количестве у здоровых людей и пациентов с муковисцидозом, в то время как у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и целиакией его количество было значительно снижено. У здоровых и пациентов с муковисцидозом наблюдались сопоставимые результаты. Исследователи пришли к выводам, что *Bdellovibrio bacteriovorus*, по-видимому, ассоциирован со слизистым секретом желудочно-кишечного тракта, его численность преобладает в двенадцатиперстной кишке с постепенным уменьшением к прямой кишке [25].

BALO были обнаружены и в дыхательных путях. В мокроте пациентов с муковисцидозом в некоторых образцах выявили бактерии *Bdellovibrio* и *Vampirovibrio*. По поводу наличия BALO в мокроте были высказаны предположения о том, что источником обнаруженных бактерий-хищников могла стать внешняя среда и (или) аспирация содержимого желудочно-кишечного тракта у пациентов. Кроме того, обнаружение BALO в мокроте было предположено присутствием в человеческом организме оси «кишечник –

легкое», которая поддерживает непрерывную связь между этими бактериальными экосистемами. Разработанная авторами этой публикации вычислительная модель позволила предположить, что инокуляция хищников в микробиом органов дыхания может облегчить контроль хронической колонизации органов дыхания бактериями-патогенами при муковисцидозе на ранних стадиях колонизации [26].

**Заключение.** Анализ научных публикаций, отобранных нами для установления потенциальной эффективности применения BALO у человека, установил, что BALO могут рассматриваться в качестве альтернативы антибактериальным средствам, BALO проявляют агрессивные качества по отношению к бактериям, патогенным для человека, и являются неспецифическими хищниками многих грамотрицательных бактерий, патогенных для человека. Являясь естественными обитателями различных природных экологических систем, включая экосистему человека, не оказывая токсического влияния на человеческие клеточные линии, BALO скорее всего не проявляют патогенных свойств по отношению к организму человека и могут уклоняться от распознавания иммунной системой человека.

Обладая такими свойствами, BALO могут рассматриваться в качестве потенциального средства против бактериальных инфекций человека. Конечно, для полного утверждения эффективности и безопасности применения BALO нужны дальнейшие исследования. Особенно актуальны вопросы эффективности и безопасности применения BALO у пациентов с иммунопатологией, включая пациентов со злокачественными новообразованиями. Вселяет оптимизм тот факт, что в клинической практике уже давно есть успешный опыт применения у людей микроорганизмов-хищников – бактериофагов.

*Настоящая статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы «Эпидемиологические аспекты злокачественных опухолей в условиях Крайнего Севера, разработка современных методов ранней диагностики, профилактики с использованием высокоинформативных фундаментальных методов исследования» Якутского научного центра комплексных медицинских проблем и научно-исследовательского проекта «Новые фундаментальные представления в этиопатогенезе некоторых заболеваний и разработка их диагностики методами медицинской физики» Северо-Восточного федерального университета им М.К. Аммосова.*

### Список литературы

1. Howell L., editor. World Economic Forum. 2013. Global risks 2013, eighth edition: an initiative of the Risk Response Network. [Электронный ресурс]. URL: [http://www3.weforum.org/docs/WEF\\_GlobalRisks\\_Report\\_2013.pdf](http://www3.weforum.org/docs/WEF_GlobalRisks_Report_2013.pdf) (дата обращения: 20.05.2019).
2. Wisplinghoff H., Seifert H., Wenzel R.P., Edmond M.B. Current Trends in the Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies and Solid

Neoplasms in Hospitals in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2003. vol. 36. issue 9. P. 1103-1110, DOI: 10.1086/374339.

3. Бочкарева О.П., Красноженов Е.П., Гольдберг В.Е., Ахременко Я.А. Функциональные и биологические свойства *Escherichia coli*, выделенной от онкологических больных // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 2-1. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18492> (дата обращения: 14.05.2019).

4. Mosca A., Leclerc M., Hugot J.P. Gut Microbiota Diversity and Human Diseases: Should We Reintroduce Key Predators in Our Ecosystem? *Frontiers in Microbiology*. 2016. vol.7. P. 455. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00455.

5. Hobley L., King J.R., Sockett R.E. *Bdellovibrio* Predation in the Presence of Decoys: Three-Way Bacterial Interactions Revealed by Mathematical and Experimental Analyses. *Applied and Environmental Microbiology*. 2006. vol. 72. no 10. P. 6757-6765. DOI:10.1128/AEM.00844-06.

6. Национальная медицинская библиотека США. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (дата обращения 10.05.2019).

7. Kadouri D., O'Toole G.A. Susceptibility of Biofilms to *Bdellovibrio bacteriovorus* Attack. *Applied and Environmental Microbiology*. 2005. vol. 71. no 7. P. 4044-4051. DOI:10.1128/AEM.71.7.4044-4051.2005.

8. Willis A.R., Moore C., Mazon-Moya M., Krokowski S., Lambert C., Till R., Mostowy S., Sockett R.E. Injections of Predatory Bacteria Work Alongside Host Immune Cells to Treat *Shigella* Infection in *Zebrafish* Larvae. *Current Biology*. 2016. vol. 26. P. 3343-3351. DOI: 10.1016/j.cub.2016.09.067.

9. Yao S., Ye J., Hou Y., Chen H., Cao J., Zhou T. Predation Efficacy of *Bdellovibrio bacteriovorus* on Multidrug-Resistant Clinical Pathogens and Their Corresponding Biofilms. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2017. vol. 70. P. 485-489. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2016.405.

10. Dashiff A., Junka R.A., Libera M., Kadouri D.E. Predation of human pathogens by the predatory bacteria *Micavibrio aeruginosavorus* and *Bdellovibrio bacteriovorus*. *Journal of Applied Microbiology*. 2011. vol. 110. no 2. P. 431-444. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2010.04900.x.

11. Kadouri D.E., To K., Shanks R.M.Q., Doi Y. Predatory Bacteria: A Potential Ally against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens. *PLoS ONE*. 2013. vol. 8. no 5. e63397. DOI: 10.1371/journal.pone.0063397.

12. Ferguson M.A., Núñez M.E., Kim H.-J., Goffredi S., Shamskhou E., Faudree L., Chang E., Landry R.M., Ma A., Choi D.-E., Thomas N., Schmitt J., Spain E.M. Spatially Organized Films from *Bdellovibrio bacteriovorus* Prey Lysates. *Applied and Environmental Microbiology*. 2014. vol. 80. no 23. P. 7405-7414. DOI: 10.1128/AEM.02423-14.

13. Drutz D. Response of *Neisseria gonorrhoeae* to *Bdellovibrio* Species. *Infection and Immunity*. 1976. vol. 13. no 1. P. 247-251.
14. Monnappa A.K., Dwidar M., Seo J.K., Hur J.-H., Mitchell R.J. *Bdellovibrio bacteriovorus* Inhibits *Staphylococcus aureus* Biofilm Formation and Invasion into Human Epithelial Cells. *Scientific Reports*. 2014. vol. 4. article number: 3811. DOI: 10.1038/srep03811.
15. Dori-Bachash M., Dassa B., Pietrokovski S., Jurkevitch E. Proteome-Based Comparative Analyses of Growth Stages Reveal New Cell Cycle-Dependent Functions in the Predatory Bacterium *Bdellovibrio bacteriovorus*. *Applied and Environmental Microbiology*. 2008. vol. 74. no 23. P. 7152-7162. DOI: 10.1128/AEM.01736-08.
16. Straley S.C., Conti S.F. Chemotaxis by *Bdellovibrio bacteriovorus* toward prey. *Journal of bacteriology*. 1977. vol. 132. no 2. P. 628-640.
17. Lambert C., Fenton A.K., Hobley L., Sockett R.E. Predatory *Bdellovibrio* bacteria use gliding motility to scout for prey on surfaces. *Journal of Bacteriology*. 2011. vol. 193. no 12. P. 3139-3141. DOI: 10.1128/JB.00224-11.
18. Borgnia M.J., Subramaniam S., Milne J.L. Three-Dimensional Imaging of the Highly Bent Architecture of *Bdellovibrio bacteriovorus* by Using Cryo-Electron Tomography. *Journal of Bacteriology*. 2008. vol. 190. no 7. P. 2588-2596. DOI:10.1128/JB.01538-07.
19. Jashnsaz H., Juboori M.A., Weistuch C., Nicholas Miller N., Nguyen T., Meyerhoff V., McCoy B., Perkins S., Wallgren R., Ray B.D., Tsekouras K., Anderson G.G., Press S. Hydrodynamic Hunters. *Biophysical Journal*. 2017. vol. 112. issue 6. P. 1282-1289. DOI: 10.1016/j.bpj.2017.02.011.
20. Gupta S., Tang C., Tran M., Kadouri D.E. Effect of Predatory Bacteria on Human Cell Lines. *PLoS ONE*. 2016. vol. 11. no 8. e. 0161242. DOI: 10.1371/journal.pone.0161242.
21. Shanks R.M.Q., Davra V.R., Romanowski E.G., Brothers K.M., Stella N.A, Godbole D., Kadouri D.E. An Eye to a Kill: Using Predatory Bacteria to Control Gram-Negative Pathogens Associated with Ocular Infections. *PLoS ONE*. 2013. vol. 8. no 6. e. 66723. DOI: 10.1371/journal.pone.0066723.
22. Monnappa A.K., Bari W., Choi S.Y., Mitchell R.J. Investigating the Responses of Human Epithelial Cells to Predatory Bacteria. *Scientific Reports*. 2016. vol. 6. article number 33485. DOI: 10.1038/srep33485.
23. Baker M., Negus D., Raghunathan D., Radford P., Moore C., Clark G., Diggle M., Tyson J., Twycross J., Sockett R.E. Measuring and modelling the response of *Klebsiella pneumoniae* KPC prey to *Bdellovibrio bacteriovorus* predation, in human serum and defined buffer. *Scientific Reports*. 2017. vol. 7. article number 8329. DOI:10.1038/s41598-017-08060-4.
24. Im H., Son S., Mitchell R.J., Ghim C.-M. Serum albumin and osmolality

inhibit *Bdellovibrio bacteriovorus* predation in human serum. Scientific Reports. vol. 7. article number 5896. DOI: 10.1038/s41598-017-06272-2.

25. Iebba V., Santangelo F., Totino V., Nicoletti M., Gagliardi A., De Biase R.V., Cucchiara S., Nencioni L., Conte M.P., Schippa S. Higher Prevalence and Abundance of *Bdellovibrio bacteriovorus* in the Human Gut of Healthy Subjects. PLoS ONE. 2013. vol. 8. no 4. e. 61608. DOI: 10.1371/journal.pone.0061608.

26. de Dios C.J., Vida R., Cobo M., Máiz L., Suárez L., Galeano J., Baquero F., Cantón R., del Campo R. Individual patterns of complexity in cystic fibrosis lung microbiota, including predator bacteria, over a 1-year period. mBio. 2017. vol. 8. no 5. e. 00959-17. DOI: 10.1128/mBio.00959-17.