

Персистенция *Mycobacterium tuberculosis* — основа латентного туберкулеза (обзор литературы)

Б.И. Вишнеvский, П.К. Яблонский

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

The persistence of *Mycobacterium tuberculosis* as the basis of latent tuberculosis (review)

B. Vishnevskiy, P. Yablonskiy

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

© Б.И. Вишнеvский, П.К. Яблонский, 2020 г.

Резюме

В обзоре приведена краткая характеристика латентного туберкулеза и рассмотрено его значение в возникновении новых случаев заболевания вследствие реактивации находящихся в организме *M. tuberculosis* (МБТ) в состоянии персистенции. Описаны механизмы развития персистенции как стратегии выживания МБТ в неблагоприятных условиях. Из механизмов развития персистенции следует выделить dormantность, то есть состояние покоя, «спячки» с отсутствием репликации. Лекарственная толерантность — фенотипическая устойчивость, которая отличается от генетически обусловленной лекарственной резистентности тем, что персистирующие микобактерии с резко сниженным метаболизмом просто не реагируют на антибактериальные препараты. L-трансформация с полной или частичной потерей клеточной стенки, а следовательно и наиболее мощного раздражителя иммунной системы пептидогликана, что делает L-формы как бы «невидимыми» для факторов иммунной защиты, а также другие методы уклонения от систем иммунитета. QUORUM SENSING — чувство кворума, которое позволяет МБТ вести себя как многоклеточный организм и образовывать защитную биопленку. Генетические и другие факторы адаптации, составной частью которой является персистенция МБТ, могут служить мишенью для лечения латентного туберкулеза.

Ключевые слова: латентный туберкулез, персистенция МБТ, dormantность, лекарственная толерант-

ность, L-трансформация, QUORUM SENSING, лечение латентного туберкулеза

Summary

The review provides a brief description of latent tuberculosis and its significance in the occurrence of new cases due to reactivation of *M. tuberculosis* in the body in a state of persistence. Mechanisms of development of persistence as a strategy of survival of MBT in adverse conditions are stated. Of mechanisms of development and persistence should be allocated a dormant "hibernation" with a lack of replication. Drug tolerance, phenotypic resistance, which differs from genetically determined drug resistance in that persistent mycobacteria with sharply reduced metabolism simply do not respond to antibacterial drugs. L-transformation with complete or partial loss of the cell wall, and therefore the most powerful stimulus of the immune system peptidoglycan, which makes the L-form as if "invisible" to the factors of immune protection, as well as other methods of evasion from immune systems. QUORUM SENSING, a sense of quorum that allows the MBT to behave like a multicellular organism and form a protective biofilm. Genetic and other adaptation factors, of which Mtb persistence is an integral part, may be targeted for the treatment of latent tuberculosis.

Keywords: latent tuberculosis, persistence of *M. tuberculosis*, dormancy, drug tolerance, L-transformation, QUORUM SENSING, treatment of latent tuberculosis

Введение

По мере повсеместного снижения заболеваемости туберкулезом возрастает роль не проявляющейся клинически латентной формы туберкулезной инфекции, при которой наблюдается персистенция — длительное пребывание возбудителя в организме хозяина.

В целом, по определению D. Brites и соавт., персистенция — результат взаимной адаптации и ко-эволюции *M. tuberculosis* и *Homo sapiens* [1]. Эволюционная стратегия паразитизма *M. tuberculosis* — это сочетание медленно текущей инфекции (сохранение жизни каждой отдельной бактериальной популяции) и неизбежная реактивация некоторой небольшой доли латентных популяций, обеспечивающая горизонтальную передачу возбудителя [2]. По современным оценкам у 3–10% инфицированных лиц рано или поздно развивается активный туберкулезный процесс и, следовательно, 90% инфицированных — это обширный резервуар латентного туберкулеза [3]. По эпидемиологическим данным их число составляет 1,6–1,9 млрд человек во всем мире [4], а в некоторых регионах распространенность латентного туберкулеза достигает 50% от общей численности населения [5, 6].

Mycobacterium tuberculosis (МБТ) является древним патогеном, который в процессе эволюции разработал сложные механизмы, позволяющие избежать иммунного надзора и приобрести способность к персистенции в организме хозяина.

Как известно, персистенция, одним из основных свойств которой является покоее, «дремлющее» состояние (дормантность), — это переживание инфекционного микроорганизма в неблагоприятных условиях, к которым относится внутренняя среда организма-хозяина с иммунными системами защиты, а также антибактериальные препараты в период лечения.

Основная опасность персистенции МБТ заключается в возможности их реактивации, а следовательно в рецидиве туберкулеза. Проведенные исследования геноидентификации МБТ показали, что причиной рецидива туберкулеза в 47–100% случаев (в среднем в 81%) является эндогенная реактивация [7–9].

Еще один способ выживания *M. tuberculosis* внутри макроорганизма — это синтез веществ, влияющих на пролиферацию и дифференциацию иммунокомпетентных клеток хозяина. МБТ занимают свою нишу, уклоняясь от иммунного распознавания путем маскировки, перехода в состояние покоя за счет воздействия на иммунные рецепторы, нарушения реакций врожденной клеточной защиты, установления покоя путем манипулирования реакциями иммунных рецепторов, усиления образования гранулемы и развития устойчивости к антибиотикам [10]. Изучению тонких механизмов взаимодействия микобактерий и иммун-

ной системы как на организменном, так и на клеточном уровне посвящено большое количество работ, и эта проблема требует отдельного рассмотрения.

Механизмы развития персистенции *M. tuberculosis*

Исследование персистенции МБТ, объясняемой переходом микобактерий в дормантное состояние, представляет определенные трудности. Однако в настоящее время известен ряд способов моделирования дормантности МБТ в лабораторных условиях, подробно изложенных в обзорах [11–13] и др.

Дормантность, переход в покоее, нереплицируемое состояние, — один из основных механизмов персистенции МБТ. Важную роль в переходе *M. tuberculosis* в покоее состояние в иммунокомпетентном макроорганизме играет регулон DosR (Dormancy survival regulon), который главным образом обеспечивает функции, связанные с состоянием покоя возбудителя туберкулеза. Входящий в состав регулона ген *hspX* кодирует белок, который снижает скорость размножения МБТ *in vivo* [14].

Следует отметить, что у *M. tuberculosis* существует система сенсорных киназ, в частности DosS и DosT, которые распознают гипоксию, активные радикалы азота и кислорода, а также СО, индуцируемые клеткой иммунокомпетентного хозяина, и активируют регулон DosR, переводящий МБТ в состояние покоя (dormancy) [15].

Для выживания, а следовательно и персистенции МБТ в клетках макроорганизма существенное значение имеют ионы железа. У микобактерий обнаружены железосвязывающие белки — сидерофоры, в том числе внутриклеточные микобактины (пептиды клеточной стенки, которые обеспечивают накопление и транспорт железа внутрь бактерий) и внеклеточные экзохелины (пептиды, извлекающие ионы железа из микроокружения и передающие их микобактинам), которые конкурируют за железо с железосодержащими белками макрофагов. В опытах *in vitro* показано, что повышение концентрации сидерофоров усиливает вне- и внутриклеточный рост лабораторного штамма *M. tuberculosis* H37Rv [16].

Исследования протеома дормантных микобактерий показали, что у них понижена экспрессия более 1500 белков, при этом дормантные МБТ синтезируют белки (в том числе и ферменты), которые обычно не экспрессируются во время активной репликации [17–19]. В работе E. Salina и соавт. произведено моделирование дормантности МБТ путем выращивания в питательной среде без ионов калия и сравнительное исследование транскриптома (набора всех РНК, присутствующих в бактериальной клетке) покоеющихся и активных микобактерий путем секвенирования

РНК [20]. В результате выяснилось, что при культивировании в среде без ионов калия значительно понижается экспрессия генов, чьи белки участвуют в дыхании, а также генов субъединиц АТФ-синтетазы. Среди генов, чья активность повышалась у покоящихся МБТ, следует отметить гены *PE-PGRS*, которые характерны именно для патогенных микобактерий.

Существенное значение для адаптации бактериального стресса и проявления вирулентности имеет неорганический полифосфат (PolyP). Внутриклеточные уровни полифосфата (PolyP) модулируются активностями полифосфаткиназы-1 (PPK1), полифосфаткиназы-2 (PPK2) и экзополифосфатаз (PPX). Геном *M. tuberculosis* кодирует два функциональных PPX, и одновременная делеция *ppx1* и *ppx2* приводит к дефекту в формировании биопленки. Эти PPXs кумулятивно содействуют способности *M. tuberculosis* выживать в условиях ограничения питательных веществ, роста в средах с низким содержанием кислорода, а также в макрофагах [21].

В работе S. Raghunandan и соавт. исследована роль липидов в формировании дормантности МБТ [22]. Установлено усиленное разрушение липидов, ассоциированных с клеточной стенкой и цитоплазмой, в период покоя и их постепенное восстановление во время реактивации. Это исследование раскрывает некоторые процессы липидного метаболизма, которые *M. tuberculosis* претерпевает для поддержания своей клеточной энергетике во время покоя и реактивации. Проведенное исследование интересно и тем, что в нем показана способность МБТ (как и некоторых других патогенов) использовать для своего метаболизма липиды фагосомы макроорганизма-хозяина, ослабляя тем самым защитные иммунные механизмы.

В интересной работе J. Dietrich и соавт. проведено моделирование нереплицируемой культуры МБТ путем длительного выращивания на голодной питательной среде и показан один из возможных механизмов реактивации латентного туберкулеза [23]. Заражение мышей исходной культурой МБТ либо лишенной питательных веществ, приводило к одинаковым уровням микробной обсемененности легких в первой фазе инфекции. Однако между 3-й и 6-й неделями постинфекции наблюдалось очень выраженное повышение бактериального уровня и сопутствующей патологии легких у мышей, инфицированных *M. tuberculosis*, страдающих от недостатка питательных веществ. Это было связано со сдвигом от CD4 Т-клеток, которые коэкспрессировали гамма-интерферон (IFN- γ) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) или IFN- γ , TNF- α и интерлейкин-2, к Т-клеткам, которые экспрессировали только IFN- γ . Таким образом, было показано, что полученная в эксперименте нереплицирующаяся культура МБТ способствовала развитию бактериальной формы,

генетически идентичной экспоненциально растущему штамму МБТ, но характеризуется другим воздействием на иммунную систему, которое может привести к ослаблению иммунитета и прогрессированию туберкулезного процесса.

Следующим свойством персистирующих МБТ является **лекарственная толерантность**. В отличие от генетически обусловленной лекарственной резистентности, фенотипическая резистентность к антибактериальным препаратам (толерантность) зависит от адаптации бактерий к стрессовым условиям окружающей среды путем принятия состояния временного покоя, которое может длиться десятилетиями и характеризуется безразличием к противотуберкулезным препаратам (ПТП) вследствие отсутствия у дормантных МБТ мишеней для ПТП [24].

Значительную роль в лекарственной толерантности персистирующих МБТ играет трегалоза. В работе [25] установлено, что толерантность персистирующих МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) связана с изменением метаболизма трегалозы. На модели биопленки МБТ показано, что трегалоза способствует усвоению необходимых углеводов за счет внутренних ресурсов, а не гликолипидов поверхности клетки, что приводит к большей прочности микробной стенки и нечувствительности к ПТП.

L-трансформация и роль пептидогликана. Говоря о персистенции как стратегии выживания микробов, необходимо отметить роль пептидогликана и L-трансформации бактерий.

Пептидогликан (биополимер клеточной стенки бактерий, составляющий ее каркас) — это мощный раздражитель иммунной системы организма и иммунологическая мишень. Таким образом, «сбрасывание» клеточной оболочки L-формами бактерий, своеобразный «бактериальный стриптиз» — это метод ускользания от факторов иммунологической защиты [26].

Все вышеизложенное имеет непосредственное отношение и к возбудителю туберкулеза, поскольку и здесь пептидогликан является главным глюкоконъюгатом в клетке, обеспечивая ее прочность, и играет стержневую роль в поддержании клеточной морфологии. Таким образом, открытый И.Р. Дорожковой и З.С. Земсковой феномен L-трансформации *M. tuberculosis* с полной или частичной потерей клеточной оболочки и резко сниженным метаболизмом [27] может выступать как механизм адаптации МБТ вследствие лишения пептидогликана как основной иммунологической мишени [28].

Значение QUORUM SENSING. К таким механизмам адаптации микроорганизмов к повреждающим факторам внешней среды, одним из результатов которой является персистенция, можно отнести и QUORUM SENSING (чувство кворума).

QUORUM SENSING — это одно из проявлений надорганизменного уровня организации бактерий, благодаря которому микробные сообщества могут вести себя как многоклеточный организм (О.В. Бухарин и др.) [26]. Многие бактерии используют систему межклеточной коммуникации, называемую кворумом, для координации изменений поведения, зависящих от окружающих условий, причем у многих видов восприятие кворума модулирует функции вирулентности. Исследования роли QUORUM SENSING в кооперативных и конкурентных микробных взаимодействиях показали, как QUORUM SENSING координирует взаимодействия как внутри вида, так и между видами, что позволяет говорить об ощущении кворума как «социального» поведения микроорганизмов [26], но это тема для отдельного рассмотрения.

Чрезвычайно существенным является то обстоятельство, что проявлением «чувства кворума», в частности, является образование защитных бактериальных пленок, а что касается возбудителя туберкулеза, то это капсула у микроколоний МБТ, микобактериальные пленки внутри каверн [29].

Формирование биопленок регулируется системой c-di-GMP, связанной с QUORUM SENSING, которая имеется и у микобактерий [30].

Лечение латентного туберкулеза

В обзоре по лекарственным мишеням в dormantных МБТ подчеркивается, что латентная туберкулезная инфекция является основным препятствием и большой проблемой в ликвидации туберкулеза с помощью текущей химиотерапии [31].

Реактивация персистирующих МБТ, которая регулируется группой белков Rpf и их генов [32], и состояния, ослабляющие иммунную систему макроорганизма-хозяина (к ним относятся ВИЧ-инфицирование, диабет, другие сопутствующие заболевания, лечение кортикостероидами, алкоголизм, наркомания, различные социологические стрессы), вызывает рецидив заболевания. Идентификация генов-мишеней и характеристика функции их соответствующих антигенов, вовлеченных в первичную инфекцию, состояние покоя и реактивацию, вероятно, дадут жизненно важные ключи для разработки новых лекарств и/или вакцин для борьбы с латентным туберкулезом [10].

Это тем более важно, что по сути подавляющее большинство ПТП эффективны против метаболически активных и размножающихся микобактерий. Уменьшение активных метаболических процессов приводит к дефициту лекарственных мишеней в покоящихся МБТ, препятствует эрадикации возбудителя и скорее способствует его дальнейшей персистенции [13].

В обзоре по новым подходам и вариантам лекарственного воздействия на микобактерии в состоянии покоя [33] авторы указывают, что низкий уровень метаболизма повышает устойчивость штаммов МБТ к стрессорным факторам хозяина/окружающей среды, включая действие антибиотиков. Как только стресс прекращается (например, прерывание лечения), спящие клетки могут реактивироваться и снова вызывать клинически проявляемое заболевание. Таким образом, правильное понимание значения и механизмов покоя может направлять рациональную разработку новых схем лечения, которые нацелены на прекращение персистенции МБТ, предотвращая поздний рецидив.

Разъяснение стратегий выживания *M. tuberculosis* привело к выявлению в последние несколько лет ряда микобактериальных молекулярных мишеней, достойных использования для разработки новых эффективных противотуберкулезных препаратов. Эти цели включают системы откачки лекарственного средства, считающиеся частично ответственными за генетическую множественную лекарственную устойчивость, а также несколько ферментов и насосных систем, которые поддерживают метаболическую адаптацию МБТ в макроорганизме-хозяине и вызывают фенотипическую лекарственную устойчивость [24].

Проведено исследование, которое показало, что ферменты, участвующие в гомеостазе неорганического полифосфата PolyP, играют важнейшую роль в физиологии и вирулентности *M. tuberculosis* и являются привлекательными целями для разработки более эффективных терапевтических вмешательств [21].

В работе V. Gopinath и соавт. исследован протеом МБТ во время покоя и реактивации. Обнаружены колебания в относительных количествах белков, участвующих в энергетическом обмене во время покоя и реактивации. Авторы сделали вывод, что белки, которые активируются или имеют уникальную экспрессию при выходе из состояния покоя, являются привлекательными мишенями для терапевтического вмешательства с целью предотвращения реактивации латентного туберкулеза [17].

Еще одной мишенью для воздействия на персистирующие микобактерии являются нитриты микробной клетки, которые, как показали исследования S.P. Gamble и соавт., являются надежным индуктором некультивируемости МБТ [34].

Вселяет оптимизм и работа F. Rodrigues и соавт., которой путем скрининга 4400 образцов природных морских продуктов выделены липидные соединения, обладающие высокой антибактериальной активностью в отношении dormantных и активно растущих штаммов МБТ [35].

Уже синтезированы новые производные 1-гидрокси-2-тиопиридина, обладающие высокой эффек-

тивностью *in vitro* в отношении как активно растущих, так и некультивируемых штаммов МБТ. Такие соединения, по мнению авторов, являются ведущими для разработки новых лекарственных средств для всех форм туберкулеза, включая латентную инфекцию [36].

В работе R. Reshma и соавт. разработана стратегия определения белков, которые необходимы МБТ для роста и ингибирование которых путем истощения никотинамидадениндинуклеотидсинтетазы (NadE) приводит к бактерицидному эффекту по отношению как к размножающимся, так и к персистирующим микобактериям [37].

Механизм воздействия на мишени, перспективные для лечения латентного туберкулеза, подробно изложен в широком обзоре описанных в литературе антиперсистентных молекул и стратегий V. Defraigne и соавт. [38]. Кроме того, в обзоре приведены данные о том, что персистирующие клетки могут способствовать возникновению устойчивости к антибактериальным препаратам, и предлагаются перспективы потенциальных антиперсистентных мишеней и методов для разработки будущих методов лечения.

Заключение

Микобактерии туберкулеза являются «успешным» патогеном, главным образом, благодаря вирулентности и лекарственной устойчивости. Лекарственную устойчивость МБТ ВОЗ объявила глобальной угрозой. Несмотря на повсеместное снижение заболеваемости туберкулезом, лекарственная устойчивость МБТ, в том числе множественная и широкая, неуклонно возрастает, что приводит к кризису классической антибактериальной терапии. По меткому выражению S.P. Gamble (2019), «призрак грядущего постантибиотического века требует новых методов лечения инфекционных заболеваний» [34]. В связи с этим очевидна необходимость разработки новой парадигмы лечения туберкулеза, которая заключается в воздействии на генетические и ферментные мишени, обуславливающие вирулентность МБТ.

Основные свойства вирулентности МБТ следующие: альтерация на клеточном, органном и организменном уровнях, присущая размножающимся микобактериям при активном туберкулезном процессе, персистенция как стратегия выживаемости микроба в неблагоприятных условиях и основа латентного туберкулеза, и манипуляция защитными системами иммунитета с целью противодействия им.

Исследование персистенции микроорганизмов — это новое направление в общей и медицинской микробиологии. Жизнеспособными, но некультивируемыми клетками микроорганизмов (*viable but nonculturable* VBNC, ЖНК) называются обратимо потерявшие способность расти на традиционных питательных средах вследствие различных стрессовых воздействий. Вегетативные клетки микроорганизмов способны переходить в некультивируемое состояние под действием большого числа физических, химических и биологических факторов, в том числе считавшихся ранее бактерицидными [39]. Но некультивируемое состояние микроорганизмов не закреплено генетически, а поэтому сохраняется возможность их реактивации и обострения инфекционного процесса.

Таким образом, феномен бактериальной персистенции, известный также как ненаследуемая толерантность части популяции бактерий к антибиотикам, вносит существенный вклад в хронизацию инфекционных заболеваний, включая туберкулез [40].

Исследование персистентности МБТ имеет не только фундаментальное значение. Как указано выше, реактивация персистентных МБТ приводит к переводу латентного туберкулеза в активный и, как показывают эпидемиологические исследования, во многом становится первопричиной новых случаев туберкулеза. Именно поэтому, аналогично новой парадигме лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, поиск новых мишеней для воздействия на персистирующие МБТ может служить успешному лечению латентного туберкулеза и профилактике его реактивации.

Список литературы

1. Brites D., Gagneux S. Co-evolution of *Mycobacterium tuberculosis* and *Homo sapiens*. *Immunol. Rev.* 2015. 264 (1): 6–24. doi: 10.1111/imr.12264.
2. Кондратьева Т.К., Ажикина Т.Л., Шлеева М.О., Капрельянц А.Т., Апт А.С. Генетический контроль латентной туберкулезной инфекции. *Туб. и социально значимые заболевания* 2013; 2: 61–66 [Kondratieva T.K., Azhikina T.L., Shleeva M.O., Kaprelyants A.T., Apt A.S. Genetic control of latent tuberculosis infection. *Tubac.* and socially significant diseases 2013; 2: 61–66 (In Russ.)].
3. Barry C., Boshoff H., Dartois V., Dick T., Ehrh S., Flynn J. et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; 7: 513–518.
4. Houben R.M.G.J., Dodd P.J. The global burden of latent tuberculosis infection: a reestimation using mathematical modelling. *PLoS Med.* 2016; 13: e1002152. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>.
5. Basera T., Ncayiyana J., Engel M. Prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection in Africa: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open* 2017; 7: 1–5. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012636>.

6. Gideon H., Flynn J. Latent tuberculosis: what the host "sees"? Immunol. Res. 2011; 50: 202–212. doi: 10.1007/s12026-011-8229-7.
7. Rosser A., Marx F., Pareek M. Recurrent tuberculosis in the pre-elimination era. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2018; 22: 139–150. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0590>.
8. Parvaresh L., Crighton T., Martinez E., Bustamante A., Chen S., Sintchenko V. Recurrence of tuberculosis in a low-incidence setting: a retrospective cross-sectional study augmented by whole genome sequencing. BMC Infect Dis 2018; 18: 4–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3164-z>.
9. Rosser A., Richardson M., Wiselka M.J., Free R.C., Woltmann G., Mukamolova G.V. et al. A nested case-control study of predictors for tuberculosis recurrence in a large UK centre. BMC Infect. Dis. 2018; 18: 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2933-4>.
10. Peddireddy V., Doddam S., Ahmed N. Mycobacterial Dormancy Systems and Host Responses in Tuberculosis. Front Immunol. 2017 Feb. 15; 8: 84. doi: 10.3389/fimmu.2017.00084. eCollection 2017.
11. Фурсов М.В., Дятлов И.А., Потанов В.Д. Модели покоящихся Mycobacterium tuberculosis in vitro и модели латентной туберкулезной инфекции in vivo. Клини. лаб. диагн. 2019; 64 (5): 299–307. [Fursov M.V., Dyatlov I.A., Potanov V.D. Models of resting Mycobacterium tuberculosis in vitro and models of latent tuberculosis infection in vivo. Klin. lab. diagnostic tools 2019; 64 (5): 299–307 (In Russ.)].
12. Alnimr A.M. Dormancy models for Mycobacterium tuberculosis: A minireview. Braz. J. Microbiol. 2015 Jul. 1; 46 (3): 641–647. doi: 10.1590/S1517-838246320140507.
13. Batyrshina Y., Schwartz Y. Modeling of Mycobacterium tuberculosis dormancy in bacterial cultures Tuberculosis 2019; 117: 7–17.
14. Gengenbacher M., Kaufmann S. Mycobacterium tuberculosis: success through dormancy. FEMS Microbiol. Rev. 2012; 36 (3): 514–532.
15. Kumar A., Toledo J., Patel R., Lancaster J., Steyn A. Mycobacterium tuberculosis DosS is a redox sensor and DosT is a hypoxia sensor. PNAS 2007; 104 (28): 11568–11573.
16. Вилер П.Р., Ретледж К. Метаболизм Mycobacterium tuberculosis. Туберкулез. Патогенез, защита, контроль (пер. с англ.) / под ред. Барри Б. Блума. М.: Медицина 2002; 379–415. [Wheeler P.R., Retledge K. Metabolism of Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis. Pathogenesis, protection and control (per. s angl.) / Edited by Barry B. bloom. M.: Medicine 2002; 379–415 (In Russ.)].
17. Gopinath V., Raghunandan S., Gomez R.L., Jose L., Surendran A., Ramachandran R. et al. Profiling the proteome of Mycobacterium tuberculosis during dormancy and reactivation. Mol. Cell Proteom. 2015; 14: 2160–2176. <https://doi.org/10.1074/mcp.M115.051151>.
18. Schubert O.T., Ludwig C., Kogadeeva M., Zimmermann M., Rosenberger G., Gengenbacher M. et al. Absolute proteome composition and dynamics during dormancy and resuscitation of Mycobacterium tuberculosis. Cell Host Microbe 2015; 18: 96–108. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.06.001>.
19. Wolfe L.M., Veeraghavan U., Idicula-Thomas S., Schürer S., Wannerberg K., Reynolds R. et al. A chemical proteomics approach to profiling the ATP-binding proteome of Mycobacterium tuberculosis. Mol. Cell Proteom. 2013; 12: 1644–1660. <https://doi.org/10.1074/mcp.M112.025635>.
20. Salina E., Fursov M., Skvortsov T., Azhikina T., Kaprelyants A. Dormant non-culturable Mycobacterium tuberculosis retains stable low-abundant mRNA. BMC Genomics 2015 Nov 16; 16: 954. doi: 10.1186/s12864-015-2197-6.
21. Tiwari P., Gosain T.P., Singh M., Sankhe G.D., Arora G., Kidwai S., Agarwal S., Chugh S., Saini D.K., Singh R. Inorganic polyphosphate accumulation suppresses the dormancy response and virulence in Mycobacterium tuberculosis. J. Biol. Chem. 2019 May 21. pii: jbc.RA119.008370. doi: 10.1074/jbc.RA119.008370.
22. Raghunandan S., Jose L., Gopinath V., Kumar R.A. Comparative label-free lipidomic analysis of Mycobacterium tuberculosis during dormancy and reactivation. Sci Rep. 2019 Mar 6; 9 (1): 3660. doi: 10.1038/s41598-019-40051-5.
23. Dietrich J., Roy S., Rosenkrands I., Lindenström T., Filskov J., Rasmussen E.M., Cassidy J., Andersen P. Differential influence of nutrient-starved Mycobacterium tuberculosis on adaptive immunity results in progressive tuberculosis disease and pathology. Infect Immun. 2015 Dec; 83 (12): 4731–4739. doi: 10.1128/IAI.01055-15.
24. Sgaragli G., Frosini M. Human Tuberculosis II. M. tuberculosis Mechanisms of Genetic and Phenotypic Resistance to Anti-Tuberculosis Drugs. Curr. Med. Chem. 2016; 23 (12): 1186–216.
25. Lee J.J., Lee S.K., Song N., Nathan T.O., Swarts B.M., Eum S.Y., Ehrst S., Cho S.N., Eoh H. Transient drug-tolerance and permanent drug-resistance rely on the trehalose-catalytic shift in Mycobacterium tuberculosis. Nat Commun. 2019 Jul 2; 10 (1): 2928. doi: 10.1038/s41467-019-10975-7.
26. Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., Эль-Регистан Г.И. Механизмы выживания бактерий / под ред. О.В. Бухарина. М.: Медицина 2005; 364. [Bukharin O.V., Ginzburg A.L., Romanova Yu.M., El-Registan G.I. Mechanisms of survival of bacteria / Edited by O.V. Bukharin. M.: Medicine 2005; 364 (In Russ.)].
27. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция. М.: Медицина 1984; 224. [Zemskova Z.S., Dorozhkova I.R. Hidden tuberculosis infection. M.: Medicine 1984; 224 (In Russ.)].
28. Raghavendra T., Patil S., Mukherjee R. Peptidoglycan in Mycobacteria: chemistry, biology and intervention. Glycoconj J. 2018 Oct; 35 (5): 421–432. doi: 10.1007/s10719-018-9842-7.
29. Прозоров А.А., Федорова И.А., Беккер О.Б., Даниленко В.Н. Факторы вирулентности Mycobacterium tuberculosis: генетический контроль, новые концепции. Генетика 2014; 50 (8): 885–908. [Prozorov A.A., Fedorova I.A., Becker O.B., Danilenko V.N. Virulence Factors Mycobacterium tuberculosis: genetic control, new concepts. Genetics 2014; 50 (8): 885–908 (In Russ.)].
30. Sharma I.M., Petchiappan A., Chatterji D. Quorum sensing and biofilm formation in mycobacteria: role of c-di-GMP and methods to study this second messenger. IUBMB Life 2014 Dec; 66 (12): 823–834. doi: 10.1002/iub.1339.
31. Gupta V., Kumar M., Singh D., Bisht D., Sharma S. Drug targets in dormant Mycobacterium tuberculosis: can the conquest against tuberculosis become a reality? Infect Dis (Lond.) 2018 Feb; 50 (2): 81–94. doi: 10.1080/23744235.2017.1377346.
32. Никитушкин В.Д., Демина Г.Р., Капрелянтс А.С. Белки Rpf являются факторами реактивации неактивных форм актинобактерий. Биохимия (Москва) 2016 дек; 81 (13): 1719–1734. doi: 10.1134/S0006297916130095 [Nikitushkin V.D., Demina G.R., Kaprelyants A.S. Rpf Proteins Are the Factors of Reactivation of the Dormant Forms of Actinobacteria. Biochemistry (Mosc). 2016 Dec; 81 (13): 1719–1734. doi: 10.1134/S0006297916130095. (In Russ.)].
33. Caño-Muñiz S., Anthony R., Niemann S., Alffenaar J.C. New Approaches and Therapeutic Options for Mycobacterium tuberculosis in a Dormant State. Clin. Microbiol. Rev. 2017 Nov 29; 31 (1). pii: e00060-17. doi: 10.1128/CMR.00060-17.
34. Gamble S.P., Agrawal S., Sarkar D. Evidence of nitrite acting as a stable and robust inducer of non-cultivability in Mycobacterium tuberculosis with physiological relevance. Sci. Rep. 2019 Jun 25; 9 (1): 9261. doi: 10.1038/s41598-019-45652-8.
35. Rodrigues F.C., Gupta R., Geden S., Roberts J., Winder P., Pomponi S.A., Diaz M.C., Reed J.K., Wright A.E., Rohde K.H. Selective Killing of Dormant Mycobacterium tuberculosis by Marine Natural

- Products. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jul 25; 61 (8). pii: e00743-17. doi: 10.1128/AAC.00743-17. Print 2017 Aug.
36. *Salina E.G., Ryabova O., Vocat A., Nikonenko B., Cole S.T., Makarov V.* New 1-hydroxy-2-thiopyridine derivatives active against both replicating and dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Infect. Chemother.* 2017 Nov; 23 (11): 794–797. doi: 10.1016/j.jiac.2017.04.012.
37. *Reshma R., Jeankumar V., Kapoor N., Saxena S., Bobesh K., Vachaspathy A., Kolattukudy P., Sriram D.* *Mycobacterium tuberculosis* lysine-ε-aminotransferase a potential target in dormancy: Benzothiazole based inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2017 May 15; 25 (10): 2761–2771. doi: 10.1016/j.bmc.2017.03.05.
38. *Defraigne V., Fauvart M., Michiels J.* Fighting bacterial persistence: Current and emerging anti-persister strategies and therapeutics. *Drug Resist Updat.* 2018 May 38: 12–26. doi: 10.1016/j.drug.2018.03.002.
39. *Нахимов Ю.Д., Блинкова Л.П.* Биоопасность жизнеспособных некультивируемых микроорганизмов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии* 2019; (3): 83–91. [*Nakhimov Yu.D., Blinkova L.P.* Biohazard of viable uncultivated microorganisms. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunologii* 2019; (3): 83–91 (In Russ.)].
40. *Хлебодарова Т.М., Лихошвай В.А.* Молекулярные механизмы ненаследуемой толерантности к антибиотикам у бактерий и архей. *Молекулярная биология* 2019; 53 (4): 531–540. [*Khlebdarova T.M., Likhoshvai V.A.* Molecular mechanisms of non-inherited antibiotic tolerance in bacteria and archaea. *Molekulyarnaya biologiya* 2019; 53 (4): 531–540 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 10.01.2020 г.

Сведения об авторах:

Вишневецкий Борис Израилевич — доктор медицинских наук, профессор, научный консультант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail bivish@rambler.ru; ORCID 0000-0001-8061-2784;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.



www.med-alyans.ru

На официальном сайте журнала «Медицинский альянс» вы можете скачать архив всех номеров, направить в редакцию статью в режиме онлайн или по электронной почте medalliance@inbox.ru.

Сайт журнала: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn>

Правила для авторов: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/about/submissions>