

# Чувство кворума (QUORUM SENSING) у микобактерий туберкулеза. Обзор

Б.И. Вишнеvский, П.К. Яблонский

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

## QUORUM SENSING in Mycobacterium tuberculosis. Review

B. Vishnevskiy, P. Yablonskiy

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2021 г.

### Резюме

Ожидаемого многими фтизиатрами подъема заболеваемости туберкулезом в период пандемии коронавирусной инфекции не произошло, продолжается стойкое ее снижение, на что могло позитивно повлиять резкое сокращение контактов. Однако нельзя исключить, что чрезвычайное возрастание влияния стрессовых социальных факторов, связанных с ковидной пандемией, может привести к обострению латентного туберкулеза. Кроме того, продолжается рост тяжелых форм заболевания, вызванных лекарственно устойчивыми штаммами микобактерии туберкулеза. Лекарственная устойчивость возбудителя, которую ВОЗ обозначила как глобальную угрозу, кризис классической антибактериальной терапии диктуют необходимость разработки новой стратегии лечения инфекционных заболеваний, которая заключается в воздействии на генетические и ферментные мишени, обуславливающие вирулентность возбудителей. Одним из проявлений бактериальной адаптации как компонента вирулентности является QUORUM SENSING (QS) — надорганизменный уровень самоорганизации бактерий, благодаря которому микробные сообщества могут вести себя как многоклеточный организм. Основным феноменом QS является образование микробных биопленок — особых сообществ микроорганизмов, заключенных в биополимерный внеклеточный матрикс, который служит прямым препятствием для действия иммунокомпетентных клеток и антибактериальных веществ, а также во много раз повышает лекарственную устойчивость. Открыты микобактериальные биопленки, которые играют существенную роль в процессе образования казеозного некроза, полостей

распада и лекарственной резистентности. В последние годы происходит активный поиск ингибиторов QS как инструментов для альтернативного терапевтического воздействия при инфекционной патологии. В публикациях по микобактериальным пленкам также подчеркивается, что обнаруженные механизмы QS у МБТ являются перспективными терапевтическими мишенями. Таким образом, проблема QS у МБТ требует дальнейшего углубленного и всестороннего изучения в целях разработки методов альтернативной терапии туберкулеза.

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, QUORUM SENSING, микробные биопленки, ингибиторы QUORUM SENSING, терапевтические мишени

### Summary

The rise in the incidence of tuberculosis expected by many phthisiatricians during the period of the covid pandemic did not occur, its steady decline continues, which could be due to a sharp reduction in contacts. However, it cannot be ruled out that an extreme increase in stressful social factors associated with covid pandemic may lead to an exacerbation of latent tuberculosis. In addition, the growth of severe forms of the disease, caused by drug-resistant strains of mycobacterium tuberculosis, continues. The drug resistance of the pathogen, which WHO has designated as a global threat, the crisis of classical antibiotic therapy dictate the need to develop a new strategy for the treatment of infectious diseases, which consists of influencing the genetic and enzymatic targets that determine the virulence of pathogens. One of the manifestations of bacterial adaptation as a component of

virulence is QUORUM SENSING (QS) — a supraorganic level of self-organization of bacteria, due to which microbial communities can behave like a multicellular organism. The main phenomenon of QS is the formation of microbial biofilms — special communities of microorganisms enclosed in a biopolymer extracellular matrix, which serves as a direct obstacle to the action of immunocompetent cells and antibacterial substances, and also increases drug resistance many times over. Mycobacterial biofilm have been discovered, which play an essential role in the formation of caseous necrosis, decay cavities and drug resistance. In recent years, there has been an active

search for QS inhibitors as tools for alternative therapeutic interventions in infectious pathology. In publications on mycobacterial films, it is also emphasized that the discovered QS mechanisms in MBT are promising therapeutic targets. Thus, the problem of QS of mycobacterium tuberculosis requires further in-depth and comprehensive study in order to develop methods of alternative therapy for tuberculosis.

**Key words:** mycobacterium tuberculosis, QUORUM SENSING, microbial biofilms, QUORUM SENSING inhibitors, therapeutic targets

## Введение

В последние годы туберкулез в Российской Федерации характеризуется двумя взаимоисключающими трендами. С одной стороны, мы видим устойчивую тенденцию к снижению заболеваемости туберкулезом [1], а с другой — рост тяжелых форм заболевания, вызванных лекарственно устойчивыми штаммами микобактерии туберкулеза. Пока неясным остается, как повлияет на заболеваемость туберкулезом коронавирусная пандемия. Ограничение контактов, локальные и общенациональные локдауны привели к резкому сокращению контактов, что вероятнее всего позитивно повлияло на снижение заболеваемости туберкулезом (с 41 до 32 на 100 тыс.). Однако нельзя исключить, что чрезвычайное возрастание стрессовых социальных факторов (самоизоляция, разобщение, лишение привычного образа жизни, работа на «удаленке», безработица, вынужденное соблюдение карантинных мер, страх перед заболеванием и т.д.) может привести к обострению латентного туберкулеза. Очевидно, что именно лекарственная устойчивость возбудителя, кризис классической антибактериальной терапии будут определять основные тренды эпидемиологической ситуации [2, 3].

Одним из перспективных направлений нам представляется работа по изучению явления персистенции микобактерий туберкулеза (МБТ) как основы латентной туберкулезной инфекции (Вишневский Б.И., Яблонский П.К., 2020), в которой были указаны некоторые механизмы персистенции возбудителя как мишени, перспективные для лечения туберкулеза, альтернативного антибиотико- и химиотерапии [4].

Это требует разработки новой стратегии лечения инфекционных заболеваний, которая заключается в воздействии на генетические и ферментные мишени, обуславливающие вирулентность возбудителей. Для туберкулеза это особенно актуально вследствие сравнительно ограниченного арсенала лекарственных средств и чрезвычайной частоты лекарственной устойчивости МБТ, которую ВОЗ обозначила как

глобальную угрозу [5]. Еще более это актуально для России вследствие доминирования в большинстве регионов штаммов *Mycobacterium tuberculosis* генетического семейства Beijing, ассоциированных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ [6–8].

Лекарственная устойчивость и вирулентность в основном определяют свойства МБТ как «успешного» патогена. Одним из основных факторов вирулентности МБТ, как и других патогенных микроорганизмов, является адаптация к неблагоприятным условиям макроорганизма-хозяина. Адаптация — это сложный феномен, реализуемый разнообразными механизмами, направленными на уклонение от защитных иммунных систем, а также на противодействие антибактериальным препаратам — развитие лекарственной толерантности [9]. Одним из проявлений бактериальной адаптации является относительно недавно открытый QUORUM SENSING (QS). QUORUM SENSING — это одно из проявлений надорганизменного уровня самоорганизации бактерий, благодаря которому микробные сообщества могут вести себя как многоклеточный организм. Обнаружены сигнальные молекулы QS, с использованием которых бактерии могут общаться друг с другом и координировать свою деятельность, что позволяет говорить об ощущении кворума как о «социальном» поведении бактерий [10–12]. Основным феноменом QS является образование бактериальных биопленок.

## Микробные биопленки

В подробных обзорах Н.М. Шлепотиной и соавт. (2020), Т.И. Хомяковой и соавт. (2020) указано, что около 80% инфекций человека протекают с образованием особых сообществ микроорганизмов, заключенных в биополимерный внеклеточный матрикс, который служит прямым препятствием для действия иммунокомпетентных клеток и антибактериальных веществ [13, 14]. Кроме того, особую проблему представляет

повышение антибиотикорезистентности бактерий при переходе от планктонного вида к биопленке. Бактерии в биопленке на несколько порядков более устойчивы к антибактериальным препаратам по сравнению с планктонными бактериями [15].

В виде биопленок существует большинство микроорганизмов. С использованием электронной микроскопии установлено, что матрикс биопленок имеет сложную трехмерную структуру, что обеспечивает высокую устойчивость к физическим и биохимическим воздействиям, включая антибактериальную резистентность. Наиболее важные полисахариды, которые играют ведущую роль в формировании матрикса биопленок большого числа видов бактерий, — это целлюлоза, PNAG/PIA, PEL, PSL и VPS. Бактерии в составе биопленки взаимодействуют благодаря выходящим во внеклеточную среду сигнальным молекулам (аутоиндукторы — AI), таким как 3-охо-С12-HSL, AHL, AIP. Для восприятия сигнальных молекул у бактерий имеются соответствующие клеточные рецепторы [16, 17].

В процессе формирования биопленок, кроме полисахаридов, бактерии выделяют во внеклеточную среду и другие полимеры (липополисахариды, гликопротеины), и эти внеклеточные полимеры образуют полимерный матрикс, объединяющий компактные микроколонию. Высокой стойкости биопленок способствует также широкий спектр молекулярных механизмов. Эти механизмы включают, среди прочего, взаимодействие противомикробных препаратов с компонентами матрикса биопленки, снижение скорости роста и различные действия конкретных генетических детерминант устойчивости и толерантности к антибиотикам [18].

## Ингибиторы QUORUM SENSING

В последние годы происходит активный поиск ингибиторов QS как инструментов для альтернативного терапевтического воздействия при инфекционной патологии.

Так, исследование на грамотрицательных бактериях [19] убедительно свидетельствует, что системы QS представляют собой привлекательные мишени для открытия новых противоинфекционных агентов.

В обзоре [20] указан ряд активных ингибиторов QS, которые были выделены из морских организмов, включая растения (водоросли), животных (губки, кишечнополостные и мшанки) и микроорганизмы (бактерии, грибы и цианобактерии).

Высказано мнение, что среди естественных и синтетических ингибиторов QS (QSI) наиболее универсальными для продуцирования QSI прокариотами будут те, которые обычно считаются безопасными. Среди эукариот некоторые бобовые и традиционные

лекарственные растения могут действовать как ингибиторы QS. Такие результаты, вероятно, приведут к эффективному лечению с гораздо более низкими дозами лекарств, особенно антибиотиков, чем требуется в настоящее время [21].

Известно, что некоторые бактерии и эукариотические организмы продуцируют молекулы, которые могут мешать передаче сигналов QS, тем самым влияя на генетическую регуляцию и функцию микробов. В исследовании морских губок установлена продукция как сигнальных молекул QS, так и молекул, ингибирующих QS, у губок *Sarcotragus spinosulus*, и выявлен целый ряд активных молекул [22].

В работе M. Veus (2020) исследован набор из 26 фумардиамидов с головной группой хинолина. Поскольку ни одно из соединений не проявляло бактерицидного эффекта, результаты исследований показали, что структурно оптимизированные производные хлорохина могут действовать как ингибиторы QS с потенциалом блокировать передачу сигналов, не попадая в клетку [23].

Проведено исследование, направленное на обнаружение свойства QS-ингибирования у 61 индийского лекарственного растения. Экстракты трех растений: *Astilbe rivularis*, *Fragaria nubicola* и *Osbeckia nepalensis* — продемонстрировали дозозависимое ингибирование QS [24].

С целью воздействия на сигнальные молекулы грамотрицательных бактерий (N-ацилгомосериновые лактоны — AHL) идентифицирован ряд ингибиторов QS. Было показано, что перспективные соединения QSI делают биопленки более восприимчивыми к противомикробным препаратам и способны снижать вирулентность микроорганизмов, а также способствовать абциллированию в моделях инфекции на животных [25].

В работе A. Keren-Paz, I. Kolodkin-Gal (2019) представлены два примера целевого микробиологического скрининга противомикробных минеральных препаратов, обладающих противопленочной активностью, направленных, соответственно, на ингибирование сигнальной молекулы циклического ди-GMP и определения кворума [26].

Для обнаружения новых кандидатов QSI произведен виртуальный скрининг 3040 природных соединений и их производных. Обнаружено, что 5 соединений способны ингибировать QS-регулируемую экспрессию генов у *P. aeruginosa* дозозависимым образом. Наиболее эффективное соединение, G1, специфически снижало экспрессию нескольких факторов вирулентности, регулируемых кворумом, таких как протеаза IV, хитиназа и пиовердинсинтетаза. G1 также способен снижать высвобождение внеклеточной ДНК и ингибировать секрецию фактора вирулентности эластазы, экспрессия которой регулируется LasR [27].

Аналогичное исследование *in vitro* и *in vivo*, проведенное на комплексных организмах *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*, показало, что совместное применение QSI и тобрамицина значительно повышало эффективность антибиотика [28].

## QUORUM SENSING у микобактерий туберкулеза

Публикации по QS у МБТ пока еще немногочисленны, но имеются свидетельства, что микобактериям он также присущ.

В этом отношении чрезвычайно интересное исследование по математическому анализу роста МБТ в системе BACTEC MGIT проведено в бактериологической лаборатории СПб НИИФ (Postnikov E.V., Dogonadze M.Z., Lavrova A.I., 2020). Благодаря специально разработанной оригинальной программе было установлено циклическое повторение некоторых форм роста МБТ, что позволило авторам выдвинуть гипотезу бактериальной синхронизации. Последнее можно объяснить наличием QS у популяции микобактерий [29].

Еще одним проявлением наличия QS у микобактериальной популяции является обнаружение при электронно-микроскопическом исследовании МБТ защитной капсулы, окружающей микроколонию [30].

Основным проявлением QS у МБТ являются обнаруженные не так давно микобактериальные пленки, которые, как выяснилось, играют существенную роль в процессе образования казеозного некроза и полостей в легочной ткани [31].

Чаще всего микобактериальные пленки образуются именно в очагах деструкции, легочных кавернах и др. Успешность МБТ во многом обусловлена их способностью расти в виде пленки, биопленочной структуры на поверхности таких полостей. Помимо этого, МБТ в виде биопленки обладают значительно более высокой устойчивостью к лекарственным препаратам, чем в планктонном виде [32].

Экспериментальное исследование А. Оjha и соавт. (2008) также показало, что биопленки создают лекарственную устойчивость у лекарственно-чувствительного лабораторного штамма *M. tuberculosis* H37Rv [33].

Существенную роль в QUORUM SENSING у МБТ играет регулятор транскрипции LuxR, который координирует экспрессию различных генов, включая кодирующие факторы вирулентности, перенос плазмид и образование биопленок.

Наличие регуляторов LuxR у микобактерий позволяет рассматривать их как потенциальную мишень для разработки новых лекарственных препаратов [34].

Еще одним косвенным свидетельством механизмов восприятия QS у МБТ является имеющийся у МБТ циклический *c-di-GMP* (глобальный бактериальный

вторичный мессенджер, или вторичный посредник, относящийся к внутриклеточным сигнальным молекулам, высвобождаемым в ответ на стимуляцию клеточных рецепторов), который контролирует широкий спектр клеточных процессов, способствующих адаптации поверхности, образованию биопленок, развитию клеточного цикла и вирулентности [35].

В работе J. Pang и соавт. (2012) показано, что в формировании биопленок существенную роль играет ген фермента поликетидсинтазы *pks1*. Кроме того, обнаружено, что способность образовывать биопленки характерна для изолятов МБТ во всем мире, и это позволяет предположить, что способность к пленкообразованию имеет отношение к распространению или сохранению туберкулеза [36].

Для выживания микобактерий в макрофагах и формирования биопленок большое значение имеет система регуляции окислительно-восстановительного потенциала, где ключевую роль играет протеинкиназа G эукариотического типа, PknG, экспрессия которой индуцируется NADH [37].

Используя сравнительную геномику и анализ литературы, для исследования отобраны 115 белков *M. tuberculosis* из-за их вероятной связи с образованием биопленок или распознаванием кворума. К ним относятся основные кодирующие гены, такие как *secA2*, *lpgY-sugABC*, *Rv1176c* и *Rv0195*, многие из которых также являются известными факторами вирулентности [38].

## Заключение

Только в последние годы прошлого века установлено, что 99% бактерий существуют в природных экосистемах в виде не свободно плавающих клеток, а специфически организованных биопленок [11]. Развитие биопленок — сложный, регулируемый и генетически запрограммированный процесс. Бактерии, организованные в бактериальные биопленки, находятся в полимерной оболочке (матриксе), который предохраняет их от неблагоприятных факторов — защитных систем организма, антибактериальных препаратов и т.д. С наличием биопленок связана также множественная лекарственная устойчивость к антибиотикам, которая в десятки, а то и в сотни раз выше, чем у микробного планктона [11, 15].

В настоящее время происходит активный поиск ингибиторов QS, которые можно будет использовать для альтернативных инновационных стратегий борьбы с патогенами. Ингибиторы QS представляют собой многообещающую альтернативу или потенциальное синергическое лечение, поскольку они нарушают сигнальный путь, используемый для внутри- и межвидовой координации экспрессии факторов вирулентности [22].

Авторы приведенных в настоящем обзоре публикаций также подчеркивают, что обнаруженные механизмы QS у МБТ — сигнальные молекулы (AI), такие как 3-о-С12-HSL, AHL, AIP, геном фермента поликетидсинтазы *rks1*, вторичный мессенджер *c-di-GMP*, регуляторы транскрипции *LuxR*, протеинкиназа типа *PknG*, основные гены, такие как *secA2*, *lpqY-sugABC*, *Rv1176c* и *Rv0195*, являются перспективными мишенями для терапевтических воздействий.

Следует отметить, что в последние годы произошел значительный прогресс в понимании генетики, геномики, биохимии и разнообразия сигналов QS. Это, как указывают М. Whiteley и соавт. (2017), «помещает нас в начало новой эры, в которой исследова-

тели смогут работать над новыми лекарствами для лечения разрушительных инфекционных заболеваний» [12].

У проблемы QS бактерий есть еще один аспект. А.Л. Гинцбург и соавт. в обзоре по социальному поведению бактерий (2003) высказали гипотезу, что эпидемии — это результат «договоренности» микробов [39]. Если это так, то в будущем понадобятся совершенно иные принципы работы с патогенными микроорганизмами. Но это дело будущего.

Возвращаясь к QS МБТ, можно утверждать, что эта проблема требует дальнейшего углубленного и всестороннего изучения в целях разработки методов альтернативной терапии туберкулеза.

## Список литературы

1. *Нечаева О.Б.* Состояние и перспективы противотуберкулезной службы в России в период COVID. Туберкулез и болезни легких 2020; 98 (12): 7–19 [*Nechaeva O.B.* The state and prospects of the anti-tuberculosis service in Russia during the period of COVID. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2020; 98 (12): 7–19 (In Russ.)].
2. *Blair J., Webber M., Baylay A., Ogbolu D., Piddock L.* Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015 Jan; 13 (1): 42–51. doi: 10.1038/nrmicro3380.
3. *Ameeruddin N.U., Luke E.H.* Molecular mechanisms of action, resistance, detection to the first-line anti tuberculosis drugs: Rifampicin and pyrazinamide in the post whole genome sequencing era. *Review. Tuberculosis (Edinb)* 2017 Jul; 105: 96–107. doi: 10.1016/j.tube.2017.04.008.
4. *Вишневецкий Б.И., Яблонский П.К.* Персистенция *Mycobacterium tuberculosis* — основа латентного туберкулеза. Обзор. Медицинский альянс 2020; (2): 14–20 [*Vishnevsky B.I., Yablonsky P.K.* Persistence of *Mycobacterium tuberculosis* — the basis of latent tuberculosis. *Review. Medicinskij al'yans* 2020; (2): 14–20 (In Russ.)].
5. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (2019).
6. *Vyazovaya A.A., Mokrousov I.V., Narvskaya O.V., Zhuravlev V.Y., Solovieva N.S., Otten T.F., Manicheva O.A., Vishnevsky B.I.* The molecular characteristic of multidrug-resistant strains of mycobacterium tuberculosis isolated in Northwestern Russia. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology* 2016; 31 (1): 36–39.
7. *Салина Т.Ю., Морозова Т.И.* Распространенность, региональные особенности генетической структуры и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза семейства *Haarlem* среди больных туберкулезом Саратовской области. Туберкулез и болезни легких 2016; 95 (5): 33–39 [*Salina T.Yu., Morozova T.I.* Prevalence, regional features of the genetic structure and drug resistance of mycobacterium tuberculosis of the *Haarlem* family among tuberculosis patients of the Saratov region. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih* 2016; 95 (5): 33–39 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-201.
8. *Зоркальцева Е.Ю., Жданова С.Н., Кудлай Д.А., Огарков О.Б., Хромова П.А., Орлова Е.А.* Влияние генотипа возбудителя на клинические проявления и исходы туберкулеза легких. Медицинский альянс 2021; 9 (1): 11–19 [*Zorkaltseva E.Yu., Zhdanova S.N., Kudlay D.A., Ogarkov O.B., Khromova P.A., Orlova E.A.* Influence of the pathogen genotype on clinical manifestations and outcomes of pulmonary tuberculosis. *Medicinskij al'yans* 2021; 9 (1): 11–19 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2021-9-1-11-19.
9. *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.
10. *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., Gintsburg A.L., Romanova Yu.M., El-Registan G.I.* Mechanisms of bacterial survival. Ed. by O.V. Bukharin. M., Meditsina, 2005: 364 (In Russ.)].
11. *Романова Ю.М., Гинцбург А.Л.* Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2011; (3): 99–109 [*Romanova Yu.M., Ginzburg A.L.* Bacterial biofilms as a natural form of the existence of bacteria in the environment and the host organism. *Journal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2011; (3): 99–109 (In Russ.)].
12. *Whiteley M., Diggle S.P., Greenberg P.* Progress in and promise of bacterial quorum sensing research. *Review. Nature* 2017; Nov. 15; 551 (7680): 313–320. doi: 10.1038/nature24624.
13. *Шлепотина Н.М., Пешикова М.В., Колесников О.Л., Шишкова Ю.С.* Современные представления о механизмах взаимодействия биопленки и факторов клеточного иммунитета. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2020; 97 (1): 83–90 [*Shlepotina N.M., Peshkova M.V., Kolesnikov O.L., Shishkova Yu.S.* Modern ideas about the mechanisms of interaction between biofilm and cellular immunity factors. *Journal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2020; 97 (1) (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-1-83-90.
14. *Хомякова Т.И., Терешин М.Н., Есипов Р.С., Магомедова А.Д., Козловская Г.В., Козловский Ю.Е., Хомяков Ю.Н.* Формирование и деградация биопленок: молекулярно-клеточные механизмы. Молекулярная медицина 2020; 18 (5): 18–27 [*Khomyakova T.I., Tereshin M.N., Esipov R.S., Magomedova A.D., Kozlovskaya G.V., Kozlovsky Yu.E., Khomyakov Yu.N.* Formation and degradation of biofilms: molecular and cellular mechanisms. *Molekulyarnaya medicina* 2020; 18 (5): 18–27 (In Russ.)]. doi: 10.29296/24999490-2020.
15. *Rabin N., Zheng Y., Opoku-Temeng C., Du Y., Bonsu E., Sintim H.O.* Biofilm formation mechanisms and targets for developing anti-biofilm agents. *Future Med. Chem.* 2015; 7 (10): 1362.
16. *Окулич В.К., Плотников Ф.В., Кабанова А.А.* Роль микробных биопленок в патогенезе инфекционных процессов на со-

- временном этапе. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2012; (4): 70–82 [Okulich V.K., Plotnikov F.V., Kabanova A.A. The role of microbial biofilms in the pathogenesis of infectious processes at the present stage. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya 2012; (4): 70–82 (In Russ.)].
17. Jamal M., Ahmad W., Andleeb S., Jalil F., Imran M., Nawaz A.M., Hussain T., Ali M., Rafiq M., Kamil M.A. Bacterial biofilm and associated infections. J. Chinese Med. Assoc. 2018; 81: 7–11. doi: 10.1016/j.jcma.2017.07.012.
  18. Hall C.W., Mah T.F. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. FEMS Microbiol Rev. 2017 May 1; 41 (3): 276–301. doi: 10.1093/femsre/fux010. PMID: 28369412 Review.
  19. Kaufmann G.F., Park J., Janda K.D. Bacterial quorum sensing: A new target for anti-infective immunotherapy. Expert Opinion on Biological Therapy 2008; 8 (6): 719–724.
  20. Saurav K., Costantino V., Venturi V., Steindler L. Quorum Sensing Inhibitors from the Sea Discovered Using Bacterial N-acyl-homoserine Lactone-Based Biosensors. Mar. Drugs 2017 Feb. 23; 15 (3): 53. doi: 10.3390/md15030053.
  21. Kalia V.Ch. Quorum sensing inhibitors: an overview. Biotechnol Adv. Mar-Apr 2013; 31 (2): 224–245. doi: 10.1016/j.biotechadv.2012.10.004. PMID: 23142623.
  22. Saurav K., Borbone N., Burgsdorf I., Teta R., Caso A., Bar-Shalom R., Esposito G., Britstein M., Steindler L., Costantino V. Identification of Quorum Sensing Activators and Inhibitors in The Marine Sponge *Sarcotragus spinosulus*. Mar. Drugs 2020 Feb. 20; 18 (2): 127. doi: 10.3390/md18020127.
  23. Beus M., Savijoki K., Patel J.Z., Yli-Kauhaluoma J., Fallarero A., Zorc B. Chloroquine fumardiamides as novel quorum sensing inhibitors. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2020 Aug 15; 30 (16): 127336. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127336.
  24. Tiwary B.K., Ghosh R., Moktan S., Ranjan V.K., Dey P., Choudhury D., Dutta S., Deb D., Das A.P., Chakraborty R. Prospective bacterial quorum sensing inhibitors from Indian medicinal plant extracts. Lett. Appl. Microbiol. 2017 Jul; 65 (1): 2–10. doi: 10.1111/lam.12748.
  25. Rasmussen T.B., Givskov M. Quorum-sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs. Int. J. Med. Microbiol. 2006 Apr; 296 (2–3): 149–61. doi: 10.1016/j.ijmm.2006.02.005.
  26. Keren-Paz A., Kolodkin-Gal I. A brick in the wall: Discovering a novel mineral component of the biofilm extracellular matrix. N. Biotechnol. 2019; 56: 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2019.11.002>.
  27. Tan S.Y.-Y., Chua S.-L., Chen Yi., Rice S.A., Kjelleberg S., Nielsen T.E., Yang L., Givskov M. Identification of five structurally unrelated quorum-sensing inhibitors of *Pseudomonas aeruginosa* from a natural-derivative database. Antimicrob. Agents Chemother. 2013 Nov; 57 (11): 5629–5641. doi: 10.1128/AAC.00955-13.
  28. Brackman G., Cos P., Maes L., Nelis H.J., Coenye T. Quorum sensing inhibitors increase the susceptibility of bacterial biofilms to antibiotics in vitro and in vivo. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2011; 55 (6): 2655–2661. Cross Ref. Google Scholar.
  29. Postnikov E.B., Dogonadze M.Z., Lavrova A.I. A MATLAB/OCTAVE toolbox for analysis of BACTEC MGIT 960 data for mycobacterial growth. CIIBMS 2020, Track 3: Bioinformatics, Medical Imaging and Neuroscience, Okinawa, Japan, Nov. 18–20, 2020. In pub.
  30. 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. Factors of *Mycobacterium tuberculosis* virulence: genetic control, new concepts. Genetika 2014; 50 (8): 885–908 (In Russ.)].
  31. Esteban J., García-Coca M. *Mycobacterium* Biofilms. Front Microbiol. 2018. Jan 18; 8: 2651. doi: 10.3389/fmicb.2017.02651. eCollection 2017.
  32. Mallaiah D., Bramhachari P.V. Quorum Sensing in *Mycobacterium Tuberculosis*: Its Role in Biofilms and Pathogenesis Implication of Quorum Sensing System in Biofilm Formation and Virulence: 329–335. Cite as Chapter First Online: 29 January 2019.
  33. Ojha A.K., Baughn A.D., Sambandan D., Hsu T., Trivelli X., Guerardel Y., Alahari A., Kremer L., Jacobs W.R.Jr., Hatfull G.F. Growth of *Mycobacterium tuberculosis* biofilms containing free mycolic acids and harbouring drug-tolerant bacteria. Molecular Microbiology 2008. 69 (1): 164–174.
  34. Chen J., Xie J. Role and regulation of bacterial LuxR-like regulators. Journal of Cellular Biochemistry 2011; 112 (10): 2694–2702.
  35. 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; 66 (12): 823–834.
  36. Pang J.M., Layre E., Sweet L., Sherrid A., Moody D.B., Ojha A., Sherman D.R. The polyketide Pks1 contributes to biofilm formation in *Mycobacterium tuberculosis*. Journal of Bacteriology 2012; 194 (3): 715–721.
  37. Wolff K.A., de la Peña A.H., Nguyen H.T., Pham T.H., Amzel L.M., Gabelli S.B., Nguyen L. A redox regulatory system critical for mycobacterial survival in macrophages and biofilm development. PLoS Pathogens 2015; 11 (4). e1004839.
  38. Shubhada R. Hegde-Coputational Identification of the Proteins Associated With Quorum Sensing and Biofilm Formation in *Mycobacterium tuberculosis*. Front. Microbiol. 2020. 22 January. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03011>.
  39. Гинцбург А.Л., Ильина Т.О., Романова Ю.М. Quorum sensing или социальное поведение бактерий. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2003; (5): 86–93 [Ginzburg A.L., Ilina T.O., Romanova Yu.M. Quorum sensing or the social behavior of bacteria. Journal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii 2003; (5): 86–93 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 08.06.2021 г.

### Сведения об авторах:

Вишневикий 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; проректор Санкт-Петербургского государственного университета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета 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.