

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.98:579.882.111-031:611.63/.65]-074:543.544.45

Зур Н.В.¹, Миронов А.Ю.², Истратов В.Г.³**РОЛЬ СИСТЕМЫ QUORUM SENSING ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ**¹Клиника эстетической медицины «СанКлиник», 140415, г. Коломна; ²ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, г. Москва; ³ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, 117997, г. Москва

Установлено, что система quorum sensing (QS) обеспечивает социальное поведение бактерий в регуляции генов вирулентности и генерализации инфекционно-воспалительного процесса при хронической урогенитальной хламидийной инфекции. В крови методами газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ-МС) определены молекулярные маркеры генерализации инфекционного процесса при урогенитальном хламидиозе – активаторы QS микробов (лактоны, хинолоны, фурановые эфиры). Разработанные диагностические ГХ-МС-критерии индикации молекулярных маркеров при хронической генерализованной хламидийной инфекции имеют высокий уровень диагностической чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результата. Использование методов ГХ-МС позволяет повысить эффективность диагностики хронических инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитальной системы хламидийной этиологии с определением прогностических критериев генерализации инфекционного процесса и последующим назначением своевременной и адекватной терапии.

Ключевые слова: quorum sensing; хроническая генерализованная урогенитальная хламидийная инфекция; молекулярные маркеры; активаторы кооперативной чувствительности микробов; газовая хроматография и масс-спектрометрия.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (10): 54–57.

Zur N.V.1, Mironov A.Yu.2, Istratov V.G.3

THE ROLE OF SYSTEM QUORUM SENSING UNDER CHRONIC UROGENITAL CHLAMYDIA INFECTION¹The clinic of aesthetic medicine, 140415 Kolomna, Russia; ²The G.N. Gabrichevskii Moscow research institute of epidemiology and microbiology of Rosпотребнадзор, 125212 Moscow, Russia; ³The A.V. Vishnevskii institute of surgery of Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia

It is established that system quorum sensing (QS) assure social behavior of bacteria in regulation of genes of virulence and generalization of infectious inflammatory process under chronic urogenital chlamydia infection. The techniques of gas chromatography and mass-spectrometry were applied to detect molecular markers of generalization of infectious process under urogenital chlamydia - activators of QS microbes (lactones, quinolones, furan ethers). The developed diagnostic gas chromatography and mass-spectrometry criteria of indexation of molecular markers under chronic urogenital chlamydia infection have high level of diagnostic sensitivity, specificity and prognostic value of positive and negative result. The application of techniques of gas chromatography and mass-spectrometry permits enhancing effectiveness of diagnostic of chronic infectious inflammatory diseases of urogenital system of chlamydia etiology with identification of prognostic criteria of generalization of infectious process and subsequent prescription of timely and appropriate therapy.

Key words: quorum sensing; chronic urogenital chlamydia infection; molecular marker; activator; cooperative sensitivity of microbes; gas chromatography; mass-spectrometry

Citation: Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 60 (10): 54–57. (in Russ.)

Введение. Для развития инфекционного процесса в организме человека, как правило, необходима межвидовая кооперация микроорганизмов (как аэробов, так и анаэробов), даже при нарушении системы антиинфекционной резистентности (САИР) организма. Микроорганизмы объединяются в ассоциации, и данный процесс сопровождается продукцией активных сигнальных соединений автоиндукторов (АИ) системы кооперативной чувствительности микроорганизмов. Молекулы АИ выделены и идентифицированы методами газовой хроматографии (ГХ) и масс-спектрометрии (МС) [1].

Феномен коллективного поведения бактерий, или «чувство кворума» (quorum sensing, QS), впервые обнаружен и описан более 25 лет назад при изучении биолюминесценции *Vibrio fischeri*. Свечение бактерий, обусловленное продуктами генов биолюминесценции, осуществляется при достижении определенной плотности популяции и контролируется сигнальными молекулами, продуцируемыми самими бактерия-

ми и работающими по принципу АИ. По типу QS, помимо биолюминесценции, регулируется широкий спектр физиологических процессов, включая синтез детерминант патогенности у патогенных бактерий, перенос конъюгативных плазмид, синтез антибиотиков, образование биопленок [2–4].

У грамотрицательных бактерий разных видов сигнальные молекулы АИ являются лактонами (N-ацил-L-гомосеринлактонами) – родственными соединениями, отличающимися по составу и длине ацильных (CH₂-) групп от 4 до 14. Они синтезируются в клетках бактерий под контролем ацил-гомосеринсинтаз и свободно диффундируют как из бактериальной клетки в окружающую среду, так и обратно [4, 5]. Кроме лактонов, обнаружены АИ, образуемые большим количеством как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий, – фурановые эфиры (фуранозил-диэфир бора и родственные соединения). Эти АИ участвуют не только во внутривидовой, но и в межвидовой коммуникации бактерий [6].

Сложная система регуляции генов патогенности, работающая по принципу QS, обнаружена у *Pseudomonas aeruginosa*. У них имеется группа АИ, принадлежащая к классу хинолонов, – 2-гептил-3-гидроксихинолон и родственные соединения [2, 4, 7].

Для корреспонденции: Зур Наталья Васильевна, natalyzur@gmail.com

For correspondence: Zur N.V., natalyzur@mail.com

Участие регуляторных систем QS в экспрессии генов патогенности доказано у энтеропатогенных и энтерогемолитических *Escherichia coli*, сальмонелл, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* [8–11].

Феномен QS интересен постольку, поскольку предполагает возможность хроматографической и хромато-масс-спектрометрической индикации сигнальных низкомолекулярных соединений, обеспечивающих «коллективное» агрессивное поведение бактерий, – это лактоны, хинолоны, фурановые эфиры бора и родственные соединения. Количественная оценка содержания указанных соединений в периферической крови больных позволяет определить пороговые значения АИ и готовность бактерий к запуску инфекционного процесса. QS определяет момент экспрессии генов патогенности только после накопления в культуре молекул АИ до определенного порогового уровня и достижения бактериями определенной плотности популяции (более 10^7 КОЕ/мл), при которой количество синтезирующихся факторов патогенности гарантирует успешное развитие инфекционного процесса.

Цель исследования – индикация методами ГХ-МС сигнальных низкомолекулярных соединений – активаторов кооперативной чувствительности микробов (лактонов, хинолонов, фурановых эфиров бора), обеспечивающих «коллективное» агрессивное поведение бактерий при хронической урогенитальной хламидийной инфекции, и оценка диагностической значимости полученных хроматографических критериев.

Материалы и методы. Методами ГХ-МС исследована периферическая кровь при хроническом урогенитальном хламидиозе у 41 больного (21 мужчина, 20 женщин) с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями (ХИВЗ) урогенитальной системы сочетанной хламидийной этиологии. Контрольную группу составили 40 клинически здоровых пациентов (20 мужчин, 20 женщин) с отсутствием лабораторно-инструментальных признаков инфекционно-воспалительных заболеваний.

Детекцию возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, проводили с помощью реакций прямой и непрямой иммунофлуоресценции, полимеразной цепной реакции. Материалом для исследования служили мазки-соскобы со слизистых оболочек шейки матки, уретры, отделяемое предстательной железы, мазки периферической крови.

В ходе работы исследованы хроматографические показатели периферической крови 31 больного с хирургическим сепсисом. Полученные данные использованы в качестве контроля хроматографических методов исследования для основной группы больных. Исследования проводились на материале ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России в клинко-биохимической лаборатории КДО.

Хроматографические исследования велись по разработанной нами схеме ГХ-МС-анализа биологического материала больных хроническим урогенитальным хламидиозом с переводом исследуемых соединений в триметилалкильные производные (ТМС-соединения) и идентификацией с помощью масс-селективного детектора. Использована ГХ-МС-система Agilent 6890 с масс-селективным детектором MSD-5973. Линейный динамический диапазон определяемых концентраций для MSD-5973 позволяет для пикограмм образца получать масс-спектры, пригодные для библиотечного поиска.

Индикация активаторов QS микробов – лактонов, хинолонов, фурановых эфиров бора и родственных соединений – проводилась с помощью комплекса методов: ГХ-МС-анализа с масс-селективным детектором (Agilent 6890 MSD-5973), высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детектором и капиллярного электрофореза.

Идентификация соединений проводилась с помощью химической станции GS/MSD-ChemStation, работающей в среде Microsoft Windows. Химическая станция обеспечивает полный автоматизированный контроль всех рабочих

параметров системы ГХ серии 6890, включая электронный контроль потоков (ESP). В работе химической станции используются стандартные форматы Analyticae Instrument Association (ALA), Open Data Base Connectivity (ODBC), формат Windows Metafile (WMF). MSD-5973 позволяет идентифицировать и количественно определить все компоненты сложных биологических матриц. Он обеспечивает классические спектры электронного удара в режиме полного сканирования и регистрации отдельных ионов. Для максимально эффективного использования возможностей ГХ-МС-системы предварительно проводили моделирование процесса идентификации органических соединений с помощью программы фирмы Resteck. В сложных для идентификации химических соединениях (незнакомое химическое соединение, низкий уровень содержания вплоть до следовых количеств) использованы скрининговые МС-исследования с применением селективных ионов (двух или трех характеристичных ионов). Для подготовки проб биологического материала использованы методы твердофазной экстракции с применением специальных предколонок и твердофазных картриджей фирмы Agilent.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием методов математической статистики, таких как факторный, корреляционный, дисперсионный, кластерный анализ, с помощью IBM SPSS Statistics 19.0. Для количественных нормально распределенных признаков оценку статистической достоверности проводили при помощи критерия Стьюдента (t). Различия считали достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$. Для оценки диагностической значимости разработанных хроматографических критериев использованы унифицированные критерии пригодности лабораторных тестов для диагностики определенной формы патологии [12, 13].

Результаты и обсуждение. Предварительно определены пороговые значения активаторов QS. С этой целью использованы чистые культуры *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* в концентрации 10^7 КОЕ/мл и смесь чистых культур данных микроорганизмов с суммарной концентрацией более 10^7 КОЕ/мл. В результате этих экспериментов получены величины доверительных интервалов пороговых значений по основным группам активаторов QS – лактонам, хинолонам, фурановым эфирам. Данные величины составили от $0,006 \pm 0,0007$ до $0,008 \pm 0,0009$ ммоль/л (лактоны); от $0,007 \pm 0,0006$ до $0,009 \pm 0,0007$ ммоль/л (хинолоны); от $0,008 \pm 0,0009$ до $0,010 \pm 0,0009$ ммоль/л (фурановые эфиры бора). Максимальные концентрации активаторов QS в крови здоровых обследованных практически не достигали пороговых значений (для лактонов и хинолонов $(0,0035–0,0054) \pm 0,001$ ммоль/л, для фурановых эфиров бора $0,006 \pm 0,0005$ ммоль/л), что свидетельствует о возможности использования этих показателей как нормы.

Содержание активаторов QS в крови больных существенно превышало таковое в группе контроля (в 18–45 раз) и составило: для лактонов $(0,1504–0,1535) \pm (0,0276–0,0288)$ ммоль/л, для хинолонов $(0,153–0,157) \pm 0,028$ ммоль/л, для фурановых эфиров бора $(0,108–0,118) \pm 0,016$ ммоль/л (табл. 1).

Концентрация активаторов QS в крови больных значительно превышала пороговые значения: в 17–25 раз для лактонов и хинолонов и в 11–15 раз для фурановых эфиров бора. По нашим данным, превышение пороговых значений более чем в 3 раза обеспечивает микроорганизмам при хронической сочетанной хламидийной инфекции экспрессию генов патогенности с генерализацией активного инфекционно-воспалительного процесса на фоне резкого снижения САИР [14].

Сравнивались уровни активаторов QS микроорганизмов (лактонов, хинолонов, фурановых эфиров) в крови больных сепсисом и пациентов с хронической урогенитальной хламидийной инфекцией.

Суммарное содержание лактонов у больных сепсисом составляло при среднетяжелой степени от $0,006 \pm 0,0007$ до

Таблица 1

Содержание (в ммоль/л) активаторов кооперативной чувствительности микроорганизмов в крови

Соединения	Сепсис		Хроническая генерализованная хламидийная инфекция		Здоровые лица	
	средняя степень (n = 11)	тяжелая и крайне-тяжелая степень (n = 20)	мужчины (n = 21)	женщины (n = 20)	мужчины (n = 20)	женщины (n = 20)
Лактоны	От 0,006 ± 0,0007 до 0,009 ± 0,0008	От 0,09 ± 0,008 до 0,13 ± 0,009	0,1504 ± 0,0288	0,1535 ± 0,0276	0,0048 ± 0,0006	0,0043 ± 0,0006
Хинолоны	< 0,002	От 0,08 ± 0,007 до 0,11 ± 0,008	0,1528 ± 0,0276	0,157 ± 0,0284	0,0054 ± 0,0010	0,0035 ± 0,0006
Фурановые эфиры	От 0,009 ± 0,0008 до 0,11 ± 0,007	От 0,15 ± 0,009 до 0,20 ± 0,008	0,1175 ± 0,0169	0,108 ± 0,0161	0,0064 ± 0,0006	0,0058 ± 0,0005

0,009 ± 0,0008 ммоль/л, при тяжелой и крайне тяжелой степени от 0,09 ± 0,008 до 0,13 ± 0,009 ммоль/л, что в основном приближалось к содержанию лактонов в крови пациентов основной группы (от 0,1504 ± 0,0288 до 0,1535 ± 0,0276 ммоль/л). Суммарное содержание хинолонов у больных сепсисом верифицировано при среднетяжелой степени на уровне следовых значений (< 0,002 ммоль/л), при тяжелой и крайне тяжелой степени от 0,08 ± 0,007 до 0,11 ± 0,008 ммоль/л, что существенно отличалось от уровня хинолонов в крови больных хроническим урогенитальным хламидиозом (от 0,1528 ± 0,0276 до 0,1570 ± 0,0284 ммоль/л).

Содержание фурановых эфиров у больных сепсисом составляло при среднетяжелой степени от 0,009 ± 0,0008 до 0,11 ± 0,007 ммоль/л; при тяжелой и крайне тяжелой степени – от 0,15 ± 0,009 до 0,20 ± 0,008 ммоль/л, что частично соответствовало концентрации фурановых эфиров в крови пациентов с хронической урогенитальной хламидийной инфекцией (от 0,1080 ± 0,0161 до 0,1175 ± 0,0169 ммоль/л).

Таким образом, содержание активаторов QS в периферической крови больных сепсисом в основном совпадало с содержанием сигнальных соединений в крови больных хронической урогенитальной хламидийной инфекцией, за исключением некоторого повышения уровня фурановых эфиров и снижения содержания хинолонов. Установлено септикоподобное течение хронической урогенитальной хламидийной инфекции с генерализацией инфекционно-воспалительного процесса и вовлечением условно-патогенных аэробных и анаэробных микроорганизмов.

Самый высокий уровень показателя диагностической чувствительности в крови отмечен при ГХ-МС-анализе фурановых эфиров (80–90%), затем идут лактоны (80%) и хинолоны (70–75%) (табл. 2). Показатели диагностической специфичности распределялись следующим образом: лактоны и хинолоны (85–90%), фурановые эфиры (70–75%).

Наибольшая прогностическая ценность положительного результата отмечена при определении лактонов (84,2–88,9%) и хинолонов (82,4–83,3%), в меньшей степени – фурановых эфиров (72,7–78,3%). Показатель прогностической ценности отрицательного результата наиболее высок при детекции фу-

рановых эфиров (77,8–88,2%), затем лактонов (81,0–81,8%) и хинолонов (73,9–77,3%).

При ХИВЗ вещества, выделяемые микробами в окружающую среду, распределяются с током биологических жидкостей по организму. Их состав различен в крови, моче, других органах и тканях, что необходимо учитывать при топической диагностике. Синтез факторов патогенности может реализоваться в условиях живого организма. Возможность более четко проследить этот процесс появилась при открытии системы QS. ГХ-МС-индикация активаторов QS лактонов, хинолонов, фурановых эфиров бора позволяет определить готовность ассоциаций микроорганизмов к совместному действию на организм с генерализацией инфекции. Получен патент РФ на изобретение № 2539386 «Способ диагностики инфекционной патологии почек» при ХИВЗ урогенитальной системы сочетанной хламидийной этиологии [15].

Выводы

Система QS играет ключевую роль при хронической урогенитальной хламидийной инфекции. В крови таких больных определены соединения, относящиеся к активаторам QS микробов (лактоны, хинолоны, фурановые эфиры бора), в концентрации, обеспечивающей микроорганизмам экспрессию генов патогенности и генерализацию инфекционно-воспалительного процесса на фоне резкого снижения САИР.

В периферической крови больных определены активаторы QS лактоны, хинолоны, фурановые эфиры в концентрациях, существенно отличающихся от показателей обследованной контрольной группы и максимально приближенных к содержанию указанных QS в крови больных сепсисом, преимущественно тяжелой и крайне тяжелой степени, что свидетельствует об опасности развития генерализованных форм инфекции.

Определение активаторов QS микробов в крови больных с ХИВЗ урогенитальной системы сочетанной хламидийной этиологии является молекулярным маркером генерализации инфекции при хроническом урогенитальном хламидиозе и септикоподобного течения хронической генерализованной хламидийной инфекции [16].

Таблица 2

Параметры диагностической значимости активаторов кооперативной чувствительности микроорганизмов в крови

Соединения	Диагностическая эффективность, %							
	ДЧ		ДС		ПР _{пол}		ПР _{отр}	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Лактоны	80,0	80,0	90,0	85,0	88,9	84,2	81,8	81,0
Хинолоны	70,0	75,0	85,0	85,0	82,4	83,3	73,9	77,3
Фурановые эфиры	90,0	80,0	75,0	70,0	78,3	72,7	88,2	77,8

Примечание. ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; ПР_{пол} – прогностическая ценность положительного результата; ПР_{отр} – прогностическая ценность отрицательного результата.

Лабораторные диагностические критерии индикации в крови молекулярных маркеров хронической генерализованной хламидийной инфекции методом ГХ-МС имеют высокий уровень диагностической чувствительности и специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результата.

Использование методов ГХ-МС позволяет повысить эффективность диагностики ХИВЗ урогенитальной системы сочетанной хламидийной этиологии с определением прогностических критериев генерализации инфекционного процесса и последующим назначением адекватной своевременной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Гинцбург А. Л., Ильина Т. С., Романова Ю. М. «Quorum sensing» или социальное поведение бактерий. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2003; 5: 86–93.
- De Kievit T. R., Iglewski B. H. Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships. *Infect. Immun.* 2000; 68: 4839–49.
- Dunny G. M., Winans S. C. (eds.). *Cell-Cell Signaling in Bacteria*. Wash. DC., ASM Press; 1999.
- Miller M. B., Bassler B. L. Quorum sensing in Bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* 2001; 55: 165–99.
- Fuqua W. C., Parces M. R., Greenberg E. P. Regulation of Gene Expression by Cell-to-Cell Communication: Acyl-Homoserine lactone Quorum Sensing. *Annu. Rev. Gen. Gen.* 2001; 35: 439–68.
- Chen X., Schauder S., Potler N. et al. Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron. *Nature*. 1997; 415: 545–9.
- Parsek M. R., Greenberg E. P. Quorum sensing signals in development of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Meth. Enzym.* 1999; 310: 43–55.
- Novick R. P. Regulation of pathogenicity in *Staphylococcus aureus* by peptide-based density-sensing system. In: *Cell-Cell Signaling on Bacteria*. G.M. Dunny, S.C. Winans, (eds.). Wash. DC ASM Press, 1999: 129–46.
- Pesci E. C., Milbank J. B., Pearson J. P. Quinoline signaling in the cell-to-cell communication system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1999; 96: 11229–34.
- Smith R. S., Harris S. G., Phillips R., Iglewski B. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing molecule N-(3-oxododecanoil)homoserine lactone contributes to virulence and induce inflammation in vivo. *J. Bacteriol.* 2002; 184: 1132–9.
- Taga M. E., Semmelhack J. L., Bassler B. L. The luxS-dependent autoinducer AI-2 controls the expression of an ABC transport that functions in AI-2 uptake in *Salmonella typhimurium*. *Mol. Microbiol.* 2001; 42: 777–93.
- Реброва О. Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica*. М.: Медиа Сфера; 2002.
- Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины*. М.: Медиа Сфера; 1998.
- Миронов А. Ю., Зур Н. В. Молекулярные маркеры патогенов / Монография. М.: ООО «Тираж»; 2013.
- Зур Н. В., Миронов А. Ю., Рубальская Е. Е. *Способ диагностики инфекционной патологии почек. Патент РФ, № 2539386*; 2013.
- Зур Н. В., Миронов А. Ю., Истратов В. Г. Инновационные технологии лабораторной диагностики хламидийной инфекции. *Астраханский медицинский журнал*. 2014; 9 (2): 98–110.

Поступила 27.05.15

REFERENCES

- Gincburg A.L., Pina T.S., Romanova Ju.M. «Quorum sensing» or social behavior in bacteria. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2003; 5: 86–93. (in Russian)
- De Kievit T.R., Iglewski B.H. Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships. *Infect. Immun.* 2000; 68: 4839–49.
- Dunny G.M., Winans S.C. (eds.). *Cell-Cell Signaling in Bacteria*. Wash. DC., ASM Press; 1999.
- Miller M.B., Bassler B.L. Quorum sensing in Bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* 2001; 55: 165–99.
- Fuqua W.C., Parces M.R., Greenberg E.P. Regulation of Gene Expression by Cell-to-Cell Communication: Acyl-Homoserine lactone Quorum Sensing. *Annu. Rev. Gen. Gen.* 2001; 35: 439–68.
- Chen X., Schauder S., Potler N. et al. Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron. *Nature*. 1997; 415: 545–9.
- Parsek M.R., Greenberg E.P. Quorum sensing signals in development of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Meth. Enzym.* 1999; 310: 43–55.
- Novick R.P. Regulation of pathogenicity in *Staphylococcus aureus* by peptide-based density-sensing system. In: *Cell-Cell Signaling on Bacteria*. G.M. Dunny, S.C. Winans, (eds.). Wash. DC ASM Press, 1999: 129–46.
- Pesci E.C., Milbank J.B., Pearson J.P. Quinoline signaling in the cell-to-cell communication system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1999; 96: 11239–34.
- Smith R.S., Harris S.G., Phillips R., Iglewski B. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing molecule N-(3-oxododecanoil)homoserine lactone contributes to virulence and induce inflammation in vivo. *J. Bacteriol.* 2002; 184: 1132–9.
- Taga M.E., Semmelhack J.L., Bassler B.L. The luxS-dependent autoinducer AI-2 controls the expression of an ABC transport that functions in AI-2 uptake in *Salmonella typhimurium*. *Mol. Microbiol.* 2001; 42: 777–93.
- Rebrova O.Ju. *Statistical analysis of medical data. Use of application package STATISTICA*. Moscow: Media Sfera; 2002 (in Russian).
- Fletcher R., Fletcher S., Vagner Je. *Clinical Epidemiology: The Grounding for Evidence-Based Medicine*. Moscow: Media Sfera; 1998 (in Russian).
- Mironov A. Yu., Zur N. V. *Molecular markers of pathogens*. Moscow: LLC «Tirazh»; 2013. 184. (in Russian)
- Zur N. V., Mironov A. Yu, Rubalskaja E. E. *Diagnostic technique for infective renal pathology. Patent RF, № 2539386*; 2013. (in Russian)
- Zur N. V., Mironov A. Yu, Istratov V. G. Innovative technologies of laboratory diagnosis of chlamydial infection. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2014; 9 (2): 86–110. (in Russian)

Received 27.05.15