

ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗ КАК ПЕРСИСТЕНТНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.Сомова, Владивосток

В обзоре обсуждаются патогенетические особенности псевдотуберкулеза, предопределяющие возможность рецидивирования болезни и развитие персистентной инфекции. Среди них заслуживают внимания повреждение лимфоидных органов с развитием вторичного иммунодефицита, гранулематозное воспаление, эффероцитоз, связанный с поглощением инфицированных *Yersinia* апоптических, фосфатидил-позитивных нейтрофилов. Эффероцитоз как одна из антимикробных стратегий полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) уменьшает повреждение окружающей ткани и увеличивает выработку противовоспалительных молекул, при этом инфицированные иерсиниями ПЯЛ могут действовать как промежуточный хозяин для последующей невоспалительной инфекции макрофагов. Предрасположенность *Yersinia*, включая *Y. pseudotuberculosis*, к персистенции ассоциирована с генетически детерминированными факторами патогенности бактерий, главным образом с их антифагоцитарными свойствами и способностью продуцировать цитотоксический некротизирующий фактор (CNFY).

Журн. микробиол., 2019, № 2, С. 110—119

Ключевые слова: псевдотуберкулез, *Yersinia pseudotuberculosis*, рецидивирование, персистентная инфекция, этиопатогенетические предпосылки, цитотоксический некротизирующий фактор (CNFY)

L.M.Somova, B.G.Andryukov, N.F.Timchenko, E.K.Psareva

PSEUDOTUBERCULOSIS AS PERSISTENT INFECTION: ETIOPATHOGENETIC PRECONDITIONS

Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russia

The review discusses the pathogenetic features of pseudotuberculosis, which predetermine the possibility of recurrence of the disease and persistent infection. Among them deserve attention the damage of lymphoid organs with the development of secondary immunodeficiency, granulomatous inflammation, efferocytosis, associated with the absorption of apoptotic, phosphatidyl-positive neutrophils. Efferocytosis as one of the antimicrobial strategies of polymorphonuclear leukocytes (PMNLs) reduces the damage to surrounding tissue and increases the production of anti-inflammatory molecules, while the *Yersinia* infected PMNLs can act as an intermediate host for the subsequent non-inflammatory infection of macrophages. The predisposition of *Yersinia*, including *Y. pseudotuberculosis*, to persistence is associated with genetically determined bacterial pathogenicity factors, mainly with their antiphagocytic properties and the ability to produce a cytotoxic necrotic factor (CNFY).

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019. No. 2, P. 110—119

Key words: pseudotuberculosis, *Yersinia pseudotuberculosis*, recurrence, persistent infection, etiopathogenetic preconditions, cytotoxic necrotizing factor (CNFY)

Представления о патогенезе псевдотуберкулеза у человека трансформировались вплоть до конца XX столетия. К началу 1990-х годов на основании интегральной оценки патологического процесса была установлена многозвенность патогенетической цепи инфекции, определяющей чрезвычайный полиморфизм клинических проявлений болезни [3]. Систематизация данных отечественной и зарубежной ли-

температуры о развитии инфекционного процесса, а также результаты собственных экспериментальных исследований на пероральной модели *Yersinia pseudotuberculosis*-инфекции позволили авторам обосновать современную концепцию о пато- и морфогенезе псевдотуберкулеза и выделить следующие фазы патогенеза болезни: 1) фаза заражения через слизистые оболочки пищеварительного тракта; 2) фаза размножения возбудителя во входных воротах с развитием первично-очаговых изменений (фарингит, ангина, гастроэнтерит, энтерит); 3) фаза первичной бактериемии, гематогенной и лимфогенной генерализации возбудителя; 4) фаза вторично-очаговых изменений (терминальный илеит, аппендицит, илеотифлит, гепатит и др.) и аллергизации организма; 5) фаза повторной бактериемии с рецидивами и обострениями инфекции; 6) фаза санации организма и репарации. При септических осложнениях возможны летальные исходы заболевания.

Рецидивирующее течение псевдотуберкулеза взаимосвязано с особенностями противoinфекционной защиты организма при этой инфекции. Частота возникновения рецидивов колеблется от 13,4% до 69,5% [2, 6], когда преимущественно возникают артралгии до 89,2% случаев и абдоминальные боли до 85,3% случаев, связанные с поражением илео-цекального отдела кишечника и печени [2, 5].

В ответ на заражение *Y. pseudotuberculosis* в местном очаге первоначально возникает защитная реакция макрофагов, которые захватывают, но не переваривают бактерии, и сами погибают. Бактерии продолжают размножаться вне клеток, образуя микроколонии. Вокруг них возникает лейкоцитарная реакция, однако лейкоциты, не фагоцитируя бактерии, подвергаются распаду. При благоприятном течении инфекции наряду с подавлением роста бактерий и продолжающимся притоком лейкоцитов вокруг очагов воспаления накапливаются макрофаги и лимфоциты, происходит формирование псевдотуберкулезных гранул, отграниченных соединительнотканной капсулой от окружающей ткани. При этом выявлен неизвестный ранее механизм взаимодействия возбудителя псевдотуберкулеза с нейтрофилами, названный нефагоцитарным типом резистентности [4]. Суть его заключается в том, что выздоровлению от псевдотуберкулеза способствует не фагоцитарная реакция, легко подавляемая возбудителем, а гибель нейтрофилов в результате кариорексиса с накоплением в очагах воспаления продуктов распада их ядер, в результате чего обезвреживание возбудителя обеспечивает богатая аргинином фракция ядерного гистона, обладающая антимикробным действием.

Анализ собственных и литературных данных позволил нам сделать вывод о нарушениях во всех звеньях иммунофагоцитарной системы при псевдотуберкулезе с нередким развитием вторичного иммунодефицита вследствие специфического повреждения лимфоидной ткани и дефектности функционирования фагоцитов [3, 10]. С развитием относительного иммунодефицита тесно связана склонность заболевания к обострениям и рецидивам, являющимся одним из важных звеньев патогенеза псевдотуберкулеза. Следует отметить, что гранулематозное воспаление при псевдотуберкулезе считается наиболее типичной тканевой реакцией, создающей условия для персистенции возбудителя.

В первое десятилетие XXI столетия, с внедрением современных технологий молекулярно-иммунологических исследований кардинально изменились представления о патогенетическом значении клеток врожденной иммунной системы при *Yersinia*-обусловленных инфекциях. Появились доказательства того, что патогенные для человека виды *Yersinia* (включая *Y. pseudotuberculosis*) преимущественно инактивируют клетки врожденного иммунитета, что считается важной стратегией, с помощью которой эти бактерии избегают элиминации и вызывают заболевание. Установлено, что в ответ на заражение иерсиниями фундаментальную роль в первичной иммунной защите и в ограничении диссеминации бактерий в организме играют полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ), которые используют несколько механизмов для ликвидации бактерий: фагоцитоз, оксидативный стресс, секреторную дегрануляцию, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) и эффе-

роцитоз [1, 11, 34]. Именно эффероцитоз посредством поглощения апоптических, фосфатидил-позитивных ПЯЛ уменьшает повреждение окружающей ткани, предотвращая высвобождение ПЯЛ-микробицидных агентов, увеличивает выработку противовоспалительных молекул и подавляет воспалительные молекулы, при этом инфицированные ПЯЛ могут действовать как промежуточный хозяин для последующей невоспалительной инфекции макрофагов [44]. По нашему мнению, эффероцитоз может быть одним из механизмов, обеспечивающих персистенцию возбудителя псевдотуберкулеза.

В настоящее время доказано, что ПЯЛ играют фундаментальную роль в ограничении первоначального распространения бактерий в кишечной ткани, и *Y. pseudotuberculosis* демонстрирует способность избегания противомикробного действия этих в норме очень эффективных иммунных клеток [33]. Инфекция у ПЯЛ-истощенных мышей, вызванная «диким» типом *Y. pseudotuberculosis*, была лишь легкой при отсутствии ПЯЛ, в то время как уорН, уорЕ и уорК мутанты возбудителя с аттенуированной вирулентностью имели более высокий инфекционный потенциал при отсутствии ПЯЛ [46]. Более быстрая диссеминация в мезентериальные лимфатические узлы также отражалась в симптомах болезни ПЯЛ—истощенных мышей, инфицированных уорЕ или уорК мутантами, у которых симптомы заболевания развивались раньше, чем у ПЯЛ-неистощенных мышей. L. Westermarck et al. (2014) подтвердили, что нейтрофилы играют важную роль в иммунной защите против *Y. pseudotuberculosis* и несут ответственность за ограничение способности уорН и уорЕ мутантов вызывать системное заболевание. Аттенуированные мутанты могут достичь мезентериальных лимфатических узлов в отсутствие ПЯЛ, что обосновывает патогенетическое значение этих клеток в ограничении бактериальной диссеминации и генерализации псевдотуберкулезной инфекции.

Особенности патоморфологии псевдотуберкулеза указывают на то, что чем медленнее происходит формирование иммунологической защиты против инфекции, тем чаще могут возникать рецидивы и обострения патологического процесса, опосредованные нефагоцитарным типом резистентности организма и антифагоцитарной устойчивостью возбудителя [10]. Фаза рецидивов и обострений инфекции — одно из закономерных звеньев в патогенезе псевдотуберкулеза. Наличие очагов воспаления и гранулем в органах и тканях на различных стадиях формирования подтверждает рецидивирующий характер инфекции. Рецидивирующий псевдотуберкулез расценивают как заболевание с аутоиммунным (узловатая эритема) и иммунодефицитным компонентами [3, 6, 11, 18].

У большинства больных псевдотуберкулезом и у животных, зараженных сублетальными дозами возбудителя, на 2-4-й нед. заболевания наступает иммунологическая перестройка с преобладанием реакций клеточного иммунитета (гиперчувствительности замедленного типа). Это обеспечивает постепенное освобождение организма от возбудителя в период реконвалесценции, санацию очагов инфекции, репаративные изменения в них и выздоровление больного или животного. Сейчас общепризнано, что *Yersinia* размножаются в основном внеклеточно и основное патогенное действие оказывают за счет секретируемых веществ, в том числе через систему III типа секреции (Т3SS). *Y. pseudotuberculosis* резистентны к фагоцитозу нейтрофилами и макрофагами, и стратегия их выживания в организме основана на способности преодолевать механизмы неспецифического иммунного ответа хозяина.

Это согласуется с данными Simonet M. и Berche P. [41] о депрессивном действии вирулентных штаммов *Y. pseudotuberculosis* на иммунную систему. Установлено, что при псевдотуберкулезе О-антигенемия и повышенный уровень специфических IgM, IgG, IgA выявляются уже на 1-2 нед., а IgM сохраняются до 1-2 мес. от начала заболевания [9]. Более длительно (от 3 до 12 мес.) персистируют IgG и IgA. Затяжное и рецидивирующее течение характеризуется более продолжительной О-антигенемией, более поздним появлением антител и длительной продукцией специфического IgA,

обусловленной, по-видимому, персистенцией иерсиний и постоянным антигенным раздражением иммунной системы. Цитопатическое действие возбудителя и длительная персистенция в лимфатических узлах и селезенке определяют повторные волны бактериемии, сопровождающиеся генерализацией инфекции с рецидивами и обострениями [3].

Поскольку возбудитель псевдотуберкулеза в различные периоды болезни неоднократно поступает в лимфатические узлы через кровь и лимфу, возникает резкая сенсibilизация лимфоидной ткани. Вследствие этого в светлых центрах лимфатических узлов значительно усиливаются имеющиеся в норме деструктивные изменения и кариорексис клеток. Раннее появление деструктивных изменений в В-зависимых зонах лимфатических узлов (в светлых центрах фолликулов), являющихся местом фильтрации патогенов, нарушает процессы пролиферации и бласттрансформации лимфоцитов в ответ на антигенное раздражение, что может быть одной из причин развития иммунодефицита и, как следствие последнего, септического течения псевдотуберкулеза.

В 2000-х годах с развитием научных исследований о некультивируемом состоянии патогенных бактерий стали формироваться представления об иерсиниозах как персистентных инфекциях, включая псевдотуберкулез. Преобладающими формами иерсиниозных инфекций у людей обычно являются самоограничивающиеся желудочно-кишечные расстройства (энтерит, диарея и брыжеечный лимфаденит), которые благополучно разрешаются у иммунокомпетентных лиц, тогда как системное распространение инфекции, с поражением печени и селезенки, в основном наблюдается у лиц с ослабленным иммунитетом [20]. У человека в течение нескольких лет *Yersinia* могут персистировать латентно в слизистой оболочке кишечника и лимфоидной ткани подслизистой основы, вызывая хронический илеит, рецидивирующий энтерит и реактивный артрит [26]. Но почему и как энтеропатогенные иерсинии могут персистировать у некоторых пациентов, было непонятно.

Хотя многие патогены успешно устраняются иммунной системой хозяина, однако некоторые бактериальные патогены, в том числе кишечные иерсинии, выработали стратегии для эффективного уклонения от иммунного надзора. Это позволяет патогену колонизировать специфические ниши в организме хозяина, в которых они могут сохраняться в течение многих лет [38]. Некоторые персистентные инфекции приводят к клинически выраженным хроническим симптомам, например, хроническому воспалению и аутоиммунитету [19, 21]. В ряде случаев персистентные инфекции могут быть бессимптомными в течение десятилетий, прежде чем они подвергаются реактивации с тяжелыми клиническими симптомами [23].

На экспериментальной модели FVB/N и BALB мышей при использовании метода биолюминесцентной визуализации обнаружено [19], что заражение сублетальными дозами *Y. pseudotuberculosis* приводит у 10-15% животных к длительным периодам бессимптомной инфекции, когда неполное очищение (клиренс) организма от возбудителя может вызвать хроническое заболевание. При этом, значительно меньше известно о роли иммунного ответа, а также о бактериальных механизмах, связанных с хронической, по сравнению с острой, псевдотуберкулезной инфекцией. Авторами установлено, что при бессимптомной инфекции у большинства животных бактерии локализовались в слепой кишке и, более конкретно, в одном или нескольких цекальных лимфатических агрегатах. Независимо от штамма, у мышей, получивших низкую заражающую дозу *Y. pseudotuberculosis*, слепая кишка была первоначально предпочтительным местом для колонизации бактерий и оставалась таковым до клиренса возбудителя, тогда как вовлечение пейеровых бляшек тонкой кишки становилось следствием более высокой дозы инфекции. Эти результаты свидетельствуют о том, что слепая кишка играет ключевую роль в патогенезе персистентной псевдотуберкулезной инфекции. Локализация бактерий в слепой кишке и пейеровых бляшках тонкой кишки на ранней стадии после зара-

жения мышей обнаружена также при инфицировании аттенуированными штаммами *Y. pseudotuberculosis* в высоких дозах [32, 35]. Авторы отмечают, что илеоцекальная область является особо выгодным местом обитания для этого патогена у людей.

На мышинной модели [19] обнаружено, что при заражении *Y. pseudotuberculosis* эпителий слепой кишки был поврежден, и как бактерии, так и ПЯЛ выявлены в экссудатах, взятых из просвета кишки. Это выделение (так называемое «пролитие») бактерий служит признаком продолжающегося воспалительного процесса и, вероятно, принимает участие в развитии персистентной инфекции. Поскольку инфекция в тканях слепой кишки была достоверной, можно было ожидать эффекта экспрессии цитокинов. Используя мультиплексный подход для измерения цитокинов в крови инфицированных мышей, авторы обнаружили, что IL-1 β , IL-4, IL-17 и TNF- α были повышены на 21-36 дни после заражения в сыворотках персистентно инфицированных мышей.

Вызывало удивление, что проявления персистентной инфекции наблюдались в крови у бессимптомных мышей, учитывая очень низкое количество бактерий, присутствующих в слепой кишке (от 10⁶ до 10⁷ КОЕ). Системный эффект цитокиновых ответов может указывать на циркулирующие антигены во время персистентной инфекции, что представляет интерес в связи с гипотезой о том, что развитие связанного с *Yersinia* реактивного артрита является следствием циркулирующих антигенов.

Асимптомное состояние носительства бактерий, находящихся в слепой кишке [19], может иметь важные последствия. Используемая авторами модель мышинной инфекции имеет большой потенциал для раскрытия новых знаний о бактериальной адаптации и механизмах иммунной защиты хозяев во время персистентной инфекции. Существуют сообщения о бессимптомном кишечном носительстве *Yersinia* у свиней [15] и грызунов [13], у которых бактерии локализуются в слепой кишке и через фекалии могут распространяться в природе.

Хотя получены данные о длительном хроническом носительстве патогенных иерсиний у людей [39], но надежные доказательства этого состояния отсутствуют, за исключением связи между *Y. pseudotuberculosis* и реактивным артритом.

С учетом открытий последних лет в области генетики микроорганизмов, молекулярной биологии и экспериментальной патофизиологии И.А. Шурыгина и др. привели схему затяжного течения псевдотуберкулеза, указывая, что возникновение обострений и рецидивов с развитием вторично-очаговых поражений обусловлено генетически детерминированной иммунологической недостаточностью (маркеры HLA-B27 и его сплиты) [12]. Среди факторов, приводящих к затяжному течению, авторами отмечены: недостаточность гуморального иммунитета к белкам наружной клеточной мембраны иерсиний, длительная циркуляция антител к P26 (белковый компонент наружной клеточной мембраны с молекулярной массой 26 kDa) до 12 мес. от начала заболевания, низкая avidность антител, нарушение элиминации ЦИК, отложение иммунных комплексов в тканях. Наряду с секретируемыми возбудителем Yops, блокадой фагоцитоза, угнетением синтеза TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ , эти факторы могут привести к персистенции инфекции, сопровождающейся поликлональной активацией лимфоцитов, синтезом аутоантител, экспрессией ЛПС и суперантигена *Y. pseudotuberculosis* YP_{Ma}, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [12].

Итак, инфекции, вызванные кишечными иерсиниями, могут становиться персистентными, осложненными рецидивирующим энтеритом и тяжелыми аутоиммунными расстройствами. Для установления персистентной инфекции бактерии должны справляться с враждебным окружением, когда они проходят через кишечный эпителий и колонизируют основные, связанные с кишечником лимфатические ткани. Как бактерии получают плацдарм перед иммунными реакциями хозяина, до сих пор плохо понимается. Тем не менее, важным достижением последних лет

стало установление значения одного из факторов патогенности возбудителя псевдотуберкулеза — токсического некротизирующего фактора, CNF_γ токсина в переходе *Y. pseudotuberculosis* в персистенцию за счет уменьшения индуцированного им воспаления [25]. Подавление функции CNF_γ увеличивает IFN- γ опосредованные ответы, включающие невоспалительную противомикробную активность и толерогенез. Этот процесс сопровождается преждевременным перепрограммированием транскрипционного ответа патогена на персистенцию, что дает бактериям преимущество в преодолении механизмов защиты хозяина и облегчает выживание в условиях комменсализма. Авторами доказано, что персистенция *Y. pseudotuberculosis* в слепой кишке характеризуется подавлением индуцированных патогенами воспаления и разрушения ткани, а удаление CNF_γ токсина может спровоцировать этот процесс и перевести *cnfY*-мутант в персистенцию.

Недавно установлено, что ген цитотоксического некротизирующего фактора (*cnfY*) присутствует у всех 104 исследованных штаммах *Y. pseudotuberculosis*, выделенных на территории Российской Федерации за период 1966-2015 годов от больных людей с диагнозом псевдотуберкулез, грызунов и объектов окружающей среды [7, 8]. Большинство изолятов (99,04 %) имели 1 аллель гена *cnfY*, содержащий делеции; полноразмерный ген *cnfY* — аллель 2 — обнаружен у 0,96 % штаммов, выделенных в Приморском крае. Впервые авторами показана корреляция между аллелем *cnfY* и принадлежностью штамма к группе возбудителя дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (ДСЛ) — особого клинико-эпидемического проявления псевдотуберкулеза [9]. При изучении биологической активности CNF_γ на эукариотические клетки Нер-2 установлено, что токсин вызывал репликацию клеточного ядра без сопутствующего клеточного деления, в результате чего в культуре появились крупные многоядерные клетки, как показано ранее [31]. В наших исследованиях [8] впервые получены данные о биологическом действии токсина CNF_γ на эукариотические клетки линии Vero E6 с формированием выраженных филоподий и ламеллоподий, что свидетельствует об активации ГТФ-белков Cdc42 и Rac и может приводить к апоптозу клеток.

Таким образом, российские штаммы *Y. pseudotuberculosis*, возбудителя ДСЛ, также как и европейские штаммы, содержат ген *cnfY*, детерминирующий продукцию цитотоксического некротизирующего фактора. Полученный продукт клонированного гена вызывал многоядерность в эукариотических клетках линии Нер-2 и Vero E6. Однако по данным Псаревой Е.К. и др. [8], продукция CNF_γ у бактерий, ассоциированных с ДСЛ, может приводить к апоптозу клеток хозяина и невозможности патогена использовать их резерв для собственной жизнедеятельности и размножения. По нашему мнению, это косвенно предполагает способность возбудителя ДСЛ к персистенции.

Процесс, инициированный CNF_γ, двусторонен [25]. С одной стороны, присутствие CNF_γ увеличивает уровень воспаления и IL-6 / IL-33, что способствует острой фазовой реакции, индуцирует коагулиацию и обеспечивает рекрутирование нейтрофилов, приводящее к более высокому продуцированию активных форм кислорода и протеаз [27]. Этот процесс может значительно усиливать воспалительную реакцию, вызванную *Y. pseudotuberculosis*, приводить к массивному повреждению тканей и дисбактериозу, что приводит к быстрой смерти или устранению инфекции у большинства инфицированных животных. С другой стороны, вызванное CNF_γ воспаление может способствовать системному распространению инфекции.

Присутствие *cnfY*-мутанта почти не имеет аналогов, и только слабый ответ хозяина обнаруживается против бактерий «дикого» типа, который включает механизмы иммунного подавления, такие как аргинин-истошающий фермент Arg1. Arg1 контролирует активацию и пролиферацию Т-клеток, подавляет воспаление и повреждение тканей во время персистентной стадии ряда внутриклеточных вирусных и бактериальных патогенов, например, микобактерий туберкулеза [22].

Кроме того, известно, что воспалительные медиаторы, такие как IL-6 и TGF- β , индуцируют развитие клеток TH17 и ингибируют дифференцировку регуляторных Т-клеток (Treg) [27], что также может способствовать защите от внеклеточных бактериальных инфекций. Чтобы проверить, играет ли снижение воспаления, вызванного IL-6, важную роль в установлении персистенции *Yersinia*, W. Heine et al. попытались истощить IL-6 с помощью антител [25]. Во всех предыдущих исследованиях антитело успешно использовалось для истощения IL-6 у неинфицированных мышей, но истощение IL-6 у инфицированных *Yersinia* мышей не удавалось.

Острая инфекция, вызванная *cnfY*-мутантом, характеризуется индукцией нескольких зависимых от интерферона генов (например, представления антигена, *Nos2* и *GBP*), которые дестабилизируют бактериосодержащие вакуоли и способствуют выделению цитозольного ЛПС [30]. Цитозольный липополисахарид запускает фагоцитарный пироптоз через активацию каспазы-11 и инициирует высвобождение IL-1 α [36, 40], провоспалительного цитокина, экспрессия которого была сильнее выражена при инфекции *cnfY*-мутантом по сравнению с мышами, инфицированными *Y. pseudotuberculosis* «дикого» типа. Это сопровождалось увеличением экспрессии многочисленных бактерицидных факторов, которые предотвращают системное воспаление, изменение симбиотической микробиоты и уменьшают тяжесть заболевания. Выявлен также значительно более высокий уровень транскрипции индуцируемого IFN- γ *Ido1*, многогранного фермента катаболизма триптофана, и иммунная толерантность организма к бактериальной инфекции [42]. Это говорит о том, что индуцированный *Ido1* толерогенез может быть полезен в защите *cnfY*-мутанта от вредных атак иммунной системы, что поддержит его сдвиг в персистенцию. Истощение триптофана через *Ido1* впервые было описано как механизм ингибирования роста внутриклеточных патогенов, но также индуцирует стойкость внутриклеточного патогена (например, *Chlamydia pneumoniae*) и способствует хроническому заболеванию [24, 28].

Наличие CNF γ токсина резко усиливает активацию Rho GTPases и доставку про-тивофагоцитарных и апоптотических эффекторных белков *Yop* в иммунные клетки, поэтому можно предположить, что уменьшение этих процессов в отсутствие CNF γ ослабляет воспаление и усиливает установление персистентной инфекции [43]. Rho GTPases и их непосредственные нисходящие эффекты становятся ключевыми регуляторами динамики клеточного актиномиозина и, как таковые, важны для подвижности лейкоцитов [14, 15]. Следовательно, отсутствие CNF γ будет уменьшать инфильтрацию тканей лейкоцитами и воспаление, как показано в слепой кишке мышей, инфицированных *cnfY*-мутантом.

До сих пор остается неясно, как CNF γ -опосредованные изменения (i) отдельных Rho GTPases в целевых иммунных клетках, (ii) эффективность транслокации *Yop* и (iii) экспрессия отдельных компонентов T3SS/*Yop* влияют на воспаление и развитие персистентной инфекции. Поскольку различные компоненты являются частью сложной сети, более подробный анализ их взаимоотношения и результата их действий на стадии острой и персистентной инфекции необходим для определения вклада отдельных факторов.

Многие клинические изоляты *Y. pseudotuberculosis* скрывают делецию в *cnfY* гене [31]. Основываясь на полученных результатах Heine W. et al. [25] установили, что эта потеря не только повышает долговременную персистенцию, но также обеспечивает непрерывное поступление патогена в окружающую среду, что облегчает передачу его в другие резервуары-хозяева. Гомологический токсин CNF-1 *Escherichia coli* также присутствует только в менее чем 36-48% уросептических изолятах человека [37, 45]. Роль CNF-1 для вирулентности *E. coli* до сих пор не ясна, но недавнее исследование показало, что активность CNF-1 уменьшает нагрузку на патоген, потенцируя ЛПС-инициированные IL-1 β -опосредованные антимикробные реакции хозяина, что способствует его выживанию во время бактериемии [17]. Одна из причин такого разнообразия может заключаться в том, что индивидуальный арсенал факторов

вирулентности может облегчить сохранение CNF токсина, например, достаточная экспрессия Yop/T3SS в *Yersinia*. В противоположность этому, CNF-ассоциированное повреждение ткани ускоряет доступ патогенов к более глубоким тканям и облегчает установление системных инфекций, что благоприятно для штаммов со сниженными свойствами инвазии тканей.

В целом, в настоящее время постулируется тесное равновесие, во-первых, между механизмом воспаления, вызванным *Yersinia*, и механизмами смерти / клиренса и, во-вторых, между индуцированным *Yersinia* иммунным подавлением и толерантностью, что способствует долгосрочной персистенции возбудителя псевдотуберкулеза. Модуляция секретируемого CNF γ токсина достаточна для смещения этого баланса и изменения исхода *Y. pseudotuberculosis* инфекции. Более подробный анализ отдельных идентифицированных ответов хозяина на протяжении всей инфекции будет давать ценную информацию для улучшения способов оценки, лечения и профилактики персистентных инфекций.

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что эволюция представлений о патогенезе псевдотуберкулеза способствует углубленному пониманию сложности и многообразия взаимодействия возбудителя инфекции и макроорганизма, а также стимулирует разработку нового аспекта псевдотуберкулеза как персистентной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В. Антимикробная стратегия нейтрофилов при инфекционной патологии. Клиническая лабораторная диагностика. 2016, 61 (12): 825-833.
2. Борисова М.А. Клиника иерсиниозом. Владивосток, 1990.
3. Исачкова (Сомова) Л.М., Жаворонков А.А., Антоненко Ф.Ф. Патология псевдотуберкулеза. Владивосток, Дальнаука, 1994.
4. Мазинг Ю.А. Гистологическая и цитохимическая характеристика экспериментальной и спонтанной псевдотуберкулезной инфекции. Дисс. канд. мед. наук. Л., 1982.
5. Малый В.П. Клинико-иммунологические, алергологические и иммуногенетические особенности безрецидивных, рецидивирующих, затяжных и микст-форм псевдотуберкулеза: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 1987.
6. Мотавкина Н.С., Малый В.П., Туркутюков В.Б. Рецидивирующий псевдотуберкулез (иммуногенетика, клиника, иммунология). М., Голос, 1999.
7. Персиянова Е.В., Адгамов Р.Р., Сурин А.К., Псарева Е.К., Ермолаева С.А., Тимченко Н.Ф. Цитотоксический некротизирующий фактор *Yersinia pseudotuberculosis*, возбудителя дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки. Бюллетень СО РАМН. 2013, 33 (2): 16-20.
8. Псарева Е.К., Тимченко Н.Ф., Ермолаева С.А. Цитотоксический некротизирующий фактор *Yersinia pseudotuberculosis* как агент псевдотуберкулезной инфекции. Инфекционные болезни. 2017, 15(S1): 228.
9. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф. Псевдотуберкулез. М., Медицина, 2001.
10. Сомова Л.М. Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка: формирование представлений о патоморфогенезе «новой» болезни. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017, 70 (3): 12-16.
11. Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Дробот Е.И., Ляпун И.Н. Псевдотуберкулез: патогенетическое значение клеток врожденного иммунитета. Журн. микробиол. 2017, 5: 78-90.
12. Шурыгина И.А., Чеснокова М.В., Климов В.Т., Малов И.В., Марамович А.С. Псевдотуберкулез. Новосибирск, Наука, 2003.
13. Backhans A., Fellstrom C., Lambertz S.T. Occurrence of pathogenic *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in small wild rodents. Epidemiol. Infect. 2011, 139: 1230-238.
14. Baker M.J., Pan D., Welch H.C. Small GTPases and their guanine-nucleotide exchange factors and GTPase-activating proteins in neutrophil recruitment. Curr. Opin. Hematol. 2016, 23(1): 44-54.
15. Biro M., Munoz M.A., W€eninger W. Targeting Rho-GTPases in immune cell migration and inflammation. Br. J. Pharmacol. 2014, 171(24): 5491-5506.

16. Bonardi S., Paris A., Bassi L. et al. Detection, semiquantitative enumeration and antimicrobial susceptibility of *Yersinia enterocolitica* in pork and chicken meats in Italy. *J. Food Prot.* 2010, 73: 1785-1792.
17. Diabate M., Munro P., Garcia E. et al. *Escherichia coli* alpha-hemolysin counteracts the anti-virulence innate immune response triggered by the Rho GTPase activating toxin CNF1 during bacteremia. *PLoS Pathog.* 2015, 11(3): e1004732.
18. Dube P. Interaction of *Yersinia* with the gut: mechanisms of pathogenesis and immune evasion. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2009, 337: 61-91.
19. Fahlgren A., Avican K., Westermark L. et al. Colonization of cecum is important for development of persistent infection by *Yersinia pseudotuberculosis*. *Infect. Immun.* 2014, 82(8): 3471-3482.
20. Galindo C.L., Rosenzweig J.A., Kirtley M.L., Chopra A.K. Pathogenesis of *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* in human yersiniosis. *J. Pathog.* 2011.
21. Girschick H.J., Guilherme L., Inman R.D. et al. Bacterial triggers and autoimmune rheumatic diseases. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2008, 26 (1 Suppl 48): S12-S17.
22. Gogoi M., Datey A., Wilson K.T., Chakravorty D. Dual role of arginine metabolism in establishing pathogenesis. *Curr. Opin. Microbiol.* 2016, 29: 43-48.
23. Grant S.S., Hung D.T. Persistent bacterial infections, antibiotic tolerance, and the oxidative stress response. *Virulence.* 2013, 4 (4): 273-283.
24. Grohmann U., Fallarino F., Bianchi R. et al. IL-6 inhibits the tolerogenic function of CD8 alpha+ dendritic cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase. *J. Immunol.* 2001, 167(2): 708-714.
25. Heine W., Beckstette M., Heroven K. et al. Loss of CNF_Y toxin-induced inflammation drives *Yersinia pseudotuberculosis* into persistency. *PLOS Pathogens.* 2018, February 1.
26. Hoogkamp-Korstanje J.A., de Koning J., Heesemann J. Persistence of *Yersinia enterocolitica* in man. *Infection.* 1988, 16 (2): 81-85.
27. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat. Immunol.* 2015, 16 (5): 448-457.
28. Huston W.M., Barker C.J., Chacko A., Timms P. Evolution to a chronic disease niche correlates with increased sensitivity to tryptophan availability for the obligate intracellular bacterium *Chlamydia pneumoniae*. *J. Bacteriol.* 2014, 196 (11): 1915-1924.
29. Karin M., Lawrence T., Nizet V. Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. *Cell.* 2006, 124 (4): 823-835.
30. Kim B.H., Shenoy A.R., Kumar P. et al. IFN-inducible GTPases in host cell defense. *Cell Host Microbe.* 2012, 12 (4): 432-444.
31. Lockman H.A., Gillespie R.A., Baker B.D., Shakhnovich E. *Yersinia pseudotuberculosis* produces a cytotoxic necrotizing factor. *Infect. Immun.* 2002, 70 (5): 2708714.
32. Logsdon L.K., Mecsas J. Requirement of the *Yersinia pseudotuberculosis* effectors YopH and YopE in colonization and persistence in intestinal and lymph tissues. *Infect. Immun.* 2003, 71: 4595-4607.
33. Logsdon L.K., Mecsas J. The proinflammatory response induced by wild-type *Yersinia pseudotuberculosis* infection inhibits survival of yop mutants in the gastrointestinal tract and Peyer's patches. *Infect. Immun.* 2006, 74: 1516-1527.
34. Martin C.J., Booty M.G., Rosebrock T.R. et al. Efferocytosis is an innate antibacterial mechanism. *Cell Host Microbe.* 2012, 12: 289-300.
35. Mecsas J., Bilis I., Falkow S. Identification of attenuated *Yersinia pseudotuberculosis* strains and characterization of an orogastric infection in BALB/c mice on day 5 postinfection by signature-tagged mutagenesis. *Infect. Immun.* 2001, 69: 2779-2787.
36. Meunier E., Dick M.S., Dreier R.F. et al. Caspase-11 activation requires lysis of pathogen-containing vacuoles by IFN-induced GTPases. *Nature.* 2014, 509 (7500): 366-370.
37. Michaud J.E., Kim K.S., Harty W. et al. Cytotoxic Necrotizing Factor-1 (CNF1) does not promote *E. coli* infection in a murine model of ascending pyelonephritis. *BMC Microbiol.* 2017, 17 (1):127.
38. Monack D.M., Mueller A., Falkow S. Persistent bacterial infections: the interface of the pathogen and the host immune system. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004, 2 (9): 747-765.
39. Netea M.G., van der Leij F., Drenth J.P. et al. Chronic yersiniosis due to defects in the TLR5 and NOD2 recognition pathways. *Neth. J. Med.* 2010, 68: 310-315.
40. Shin S., Brodsky I.E. The inflammasome: Learning from bacterial evasion strategies. *Semin Immunol.* 2015, 27 (2): 102-110.

41. Simonet M., Berche P. In vivo immunosuppression induced by a virulent strain of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Ann. Inst. Pasteur Microbiol.* 1986, 137 (2): 207-210.
42. Schmidt S.V., Schultze J.L. New Insights into IDO Biology in Bacterial and Viral Infections. *Front Immunol.* 2014, 5: 384.
43. Schweer J., Kulkarni D., Kochut A. et al. The cytotoxic necrotizing factor of *Yersinia pseudotuberculosis* (CNFY) enhances inflammation and Yop delivery during infection by activation of Rho GTPases. *PLoS Pathog.* 2013, 9 (11): e1003746.
44. Spinner J.L., Winfree S., Shannon J.G. et al. *Yersinia pestis* survival and replication within human neutrophils phagosomes and uptake of infected neutrophils by macrophages. *J. Leukocyte Biology.* 2014, 95 (3). Doi: 10.1189/jlb.1112551.
45. Tarchouna M., Ferjani A., Ben-Selma W., Boukadida J. Distribution of uropathogenic virulence genes in *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infection. *Int. J. Infect. Dis.* 2013, 17(6): e450-3.
46. Thorslund S.E., Ermert D., Fahlgren A. et al. Role of YopK in *Yersinia pseudotuberculosis* resistance against polymorphonuclear leukocyte defense. *Infect. Immun.* 2013, 81: 11-22.

Поступила 08.05.18

Контактная информация: Сомова Л.М., д.м.н., проф.,
690087, Владивосток, ул. Сельская, 1, р.т. (423)244-24-44

ИСТОРИЯ НАУКИ

© Л.П.БЛИНКОВА, 2019

Л.П.Блинкова

З.В. ЕРМОЛЬЕВА — ВЫДАЮЩИЙСЯ МИКРОБИОЛОГ, СОЗДАТЕЛЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПЕНИЦИЛЛИНА И ДРУГИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва

Журн. микробиол., 2019, № 2, С. 119—124

*К 120-летию со дня рождения
З.В. Ермольевой и 90-летию открытия
пенициллина*

З.В. Ермольева родилась 2(15) октября 1897 г. (по неточным данным в 1898 г.) на территории Польши, в то время входившей в состав Российской империи, где ее отец — казак из дворянского сословия служил в пограничных войсках. Детство прошло в местечке Фролово Волгоградской обл. [4].

Целеустремленность Зинаиды, одаренность и организационный талант помогли ей окончить в 1921 г. медицинский факультет Северо-Кавказского университета, поработать там ассистентом и зав. отделением в Северокавказском Бактериологическом институте. Ее учителя — В.А. Барыкин и П.Ф. Здродовский. Она твердо решила стать микробиологом и еще студенткой начала проводить эксперименты. Заинтересовалась холерой, которая была темой научных изысканий В.А. Барыкина [4].