

34. Spagnuolo M.A., Dirita V., Kirschner D. A model for *Vibrio cholerae* colonization of the human intestine. *J. Theor. Biol.* 2011, 289: 247-258.
35. Suckow G., Seitz P., Blokesch M. Quorum sensing contributes to natural transformation of *Vibrio cholerae* in a species-specific manner. *J. Bacteriol.* 2011, 193 (18): 4914-4924.
36. Tamayo R., Pratt J.T., Camilli A. Roles of cyclic diguanylate in the regulation of bacterial pathogenesis. *Annual Rev. Microbiol.* 2007, 61: 131-148.
37. Tamayo R., Patimalla B., Camilli A. Growth in a biofilm induces a hyperinfectious phenotype in *Vibrio cholerae*. *Infect. Immun.* 2010, 78 (8): 3560-3569.
38. Valeru S.P., Wai S.N., Saeed A. et al. ToxR of *Vibrio cholerae* affects biofilm, rugosity and survival with *Acanthamoeba castellanii*. *BMC Res. Notes.* 2012, 5 (1): 33.
39. Watnick P.I., Kolter R. Steps in the development of a *Vibrio cholerae* El Tor biofilm. *Mol. Microbiol.* 1999, 34: 586-595.
40. Zettler Erik R., Tracy J. Mincer, Linda A. Amaral-Zettler. Life in the «Plastisphere»: Microbial communities on plastic marine debris. *Envir. Sci. Technol.* 2013, 47 (13): 7137-7146.

Поступила 15.01.16

Контактная информация: Алексеева Людмила Павловна, д.б.н.,
344002, г. Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40, р.т. (862)240-27-03

© Г.Г.ХАРСЕЕВА, Н.А.ВОРОНИНА, 2016

Г.Г.Харсеева, Н.А.Воронина

ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ *CORYNEBACTERIUM NON DIPHThERIAE*

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

В обзоре рассмотрены факторы патогенности *Corynebacterium non diphtheriae* — пили, микрокапсула, клеточная стенка, ферменты патогенности, токсины, которые обуславливают способность микроорганизмов последовательно взаимодействовать с эпителием входных ворот организма, размножаться *in vivo*, преодолевать клеточные и гуморальные механизмы защиты. Отдельное внимание в статье уделено видам недифтерийных коринебактерий, патогенных для человека и способных продуцировать токсины — *Corynebacterium ulcerans* и *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Описаны механизмы регуляции экспрессии PLD-экзотоксина, его взаимодействие с клетками иммунной системы.

Журн. микробиол., 2016, № 3, С. 97—104

Ключевые слова: *Corynebacterium non diphtheriae*, PLD-экзотоксин, ферменты патогенности, пили (фимбрии), *Corynebacterium pseudotuberculosis*

G.G.Kharseeva, N.A.Voronina

PATHOGENICITY FACTORS OF *CORYNEBACTERIUM NON DIPHThERIAE*

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Pathogenicity factors of *Corynebacterium non diphtheriae* — pili, microcapsule, cell wall, pathogenicity enzymes, toxins, that determine the ability of microorganisms to consequentially interact with epithelium of entry gates of the organism, replicate *in vivo*, overcome cell and humoral mechanisms of protection, are examined in the review. Particular attention in the paper is given to species of non-diphtheria corynebacteria, that are pathogenic for human and able to produce toxins — *Corynebacterium ulcerans* and *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Mechanisms of expression regulation of PLD-exotoxins, its interaction with immune system cells are described.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 3, P. 97—104

Key words: *Corynebacterium non diphtheriae*, PLD-exotoxin, pathogenicity enzymes, pili (fimbriae), *Corynebacterium pseudotuberculosis*

В настоящее время известно 88 видов *Corynebacterium non diphtheriae*, 67 из которых имеют медицинское значение [8, 12]. Большинство видов коринебактерий (*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Corynebacterium xerosis*, *Corynebacterium riegelsii*, *Corynebacterium jeikeium*, *Corynebacterium amycolatum* и др.), являясь условно патогенными, колонизируют кожу и слизистые оболочки человека. При определенных условиях они способны вызывать, особенно у лиц с вторичными иммунодефицитными состояниями, менингиты, абсцессы мозга, перитониты, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, поражения кожи и др. [14, 17, 36]. *Corynebacterium ulcerans* и *Corynebacterium pseudotuberculosis* циркулируют среди животных (крупный рогатый скот, овцы, козы) и являются патогенными для человека и животных [4, 11, 42]. Они могут явиться причиной не только дифтериеподобных заболеваний, но и фарингитов, отитов, лимфаденитов, кожных язв и др. [4, 15].

Реализация патогенных свойств *C. non diphtheriae* осуществляется за счет факторов патогенности (пили, микрокапсула, клеточная стенка, ферменты патогенности, токсины), позволяющих коринебактериям последовательно взаимодействовать с эпителием входных ворот организма, размножаться *in vivo*, преодолевать клеточные и гуморальные механизмы защиты.

Пили (фимбрии) — фактор адгезии, инициирующий взаимодействие возбудителя с клетками хозяина, необходимое для последующей колонизации [1, 2, 7, 27, 30]. Кластеры генов фимбрий найдены как у патогенных, так и непатогенных коринебактерий, включая *C. accolens*, *C. amycolatum*, *C. aurimucosum*, *C. glucuronolyticum*, *C. jeikeium*, *C. pseudogenitalium*, *C. striatum*, *C. tuberculostearicum* и *C. urealyticum* [37]. Каждый тип пилей (*SpaA*, *SpaD* и *SpaH*) реагирует с соответствующими структурами (рецепторами) эпителиальных клеток [21], что позволяет коринебактериям колонизировать различные виды слизистых оболочек. Наличие пилей различных типов у одного микроорганизма обуславливает их избирательную функциональную активность, тропность к определенным клеткам и тканям. При отсутствии *SpaA*-субъединицы и соответственно нитевидных выростов *SpaA*-типа коринебактерии остаются способными адсорбироваться на фарингеальных клетках, а в отсутствие малых субъединиц *SpaB* и *SpaC* типа — нет. Это объясняется тем, что большие субъединицы являются структурными компонентами пилей, а малые — функциональными компонентами, играющими ключевую роль в адгезии [1, 12, 22]. Малые субъединицы фимбриальных протеинов (*SpaB*, *C*, *E*, *F*, *G*, *I*) могут быть связаны не только с большими фимбриальными субъединицами (*SpaA*, *D*, *H*), но и непосредственно с клеточной стенкой [22, 23], которая также обладает способностью к адгезии [21]. Формирование пилей и скорость адгезии — не связанные процессы. Штаммы, их не имеющие, также могут прикрепляться к клеткам хозяина [33], что указывает на наличие иных, помимо пилей, факторов адгезии. Попадая в кровяное русло, коринебактерии связываются с фибриногеном и трансформируют его в фибрин, который, формируя слой на поверхности бактериальной клетки, защищает их от фагоцитоза [12]. Как токсигенные, так и нетоксигенные штаммы коринебактерий способны адгезироваться на поверхности макрофагов и вызывать их гибель. У патогенных коринебактерий (*C. diphtheriae* и *C. jeikeium*), имеющих совершенную систему поглощения ионов калия, устойчивость к фагоцитозу более выражена, чем у непатогенных (*C. glutamicum*) [12].

Кроме пилей существуют и другие неполимерные адгезины (гемагглютинин,

ферменты с транссиалидазной активностью), которые распознают различные структурные элементы поверхности клеток хозяина, в том числе, компоненты внеклеточного матрикса — коллаген, эластин, протеогликаны, гиалуроновую кислоту.

Нейраминидаза (сиалидаза) и N-ацетилнейраминидаза обеспечивают разрушение сиаловых/нейраминовых кислот и других моносахаридов, входящих в состав гликопротеидов на поверхности клетки хозяина и, как следствие, нарушают структуру и функции ЦПМ, повышая ее проницаемость. Освобождают клеточную поверхность и интенсифицируют межклеточное взаимодействие [1, 12] с токсинопродуцирующими штаммами, подготавливая рецепторы эпителия для прикрепления токсина.

Гиалуронидаза разрушает гиалуроновую кислоту, являющуюся основным межклеточным веществом соединительной ткани, способствует проникновению микробов вглубь тканей организма, является фактором инвазивности.

Уреаза расщепляет мочевины с образованием аммиака и углекислоты. Аммиак, вызывая защелачивание среды, подавляет клеточное дыхание и обеспечивает прямой токсический эффект на органы центральной нервной системы. Уреаза отсутствует у *C. diphtheriae*; однако обнаружена у *C. riegelii*, *C. urealyticum*, *C. pseudodiphtheriticum*, *C. ulcerans* и реже *C. amycolatum*. Наиболее высокой ее активностью обладают *C. riegelii* и *C. urealyticum*, у которых данный фермент рассматривается как фактор патогенности [16].

Микрокапсула защищает коринебактерии от фагоцитоза, действия факторов внешней среды, обеспечивает способность к колонизации. Поверхностные белки, входящие в состав верхнего слоя коринебактерий, обнаружены у *C. diphtheriae*, *C. efficiens*, *C. glutamicum*, *C. jeikeium* и *C. pseudotuberculosis*. Одни из них имеют функции поглощения питательных веществ и роста, другие принимают участие в процессах адгезии [12]. Поверхностно-связанный белок DIP1281, выявленный у *C. diphtheriae*, *C. efficiens*, *C. glutamicum* и *C. jeikeium* [35], рассматривается как фактор инвазивности [3, 40]. Поверхностные липиды считают одним из главных факторов патогенности у *C. pseudotuberculosis*, индуцирующим геморрагический некроз после внутрикожной инъекции морской свинке и развитие хронического абсцесса у мышей [13], [Dorella F.A. et al., 2006]. Липиды внешней оболочки *C. pseudotuberculosis* (*C. ovis*) оказывают цитопатическое воздействие на макрофаги коз и мышей, повреждая целостность их оболочки. При заражении макрофагов факультативным внутриклеточным паразитом *C. pseudotuberculosis* происходит поглощение бактерий и образование фаголизосомы, причем макрофаги погибают, а бактерии выживают, ускользая от иммунного ответа хозяина [26].

Коринебактериальные порины образуют каналы во внешней бактериальной мембране, способствуя транспорту питательных веществ в клетку. Обнаружены у *C. glutamicum*, *C. amycolatum*, *C. efficiens*, *C. callunae* и *C. diphtheriae* [1]. Известно несколько различных каналобразующих белков — PorA, PorB, PorC и PorH, основными из которых являются PorA и PorH. У штаммов *C. glutamicum* выявлена чрезвычайно высокая изменчивость PorA и PorH. Сравнительные исследования двух штаммов *C. glutamicum* — дикого и мутантного, лишённого PorA, показали значительное снижение чувствительности последнего к ампициллину, канамицину, стрептомицину, тетрациклину и гентамицину. Мутации в генах поринов могут приводить к появлению устойчивости бактерий к антибиотикам, кроме того, порины увеличивают вирулентность коринебактерий посредством подавления фагоцитоза.

Клеточная стенка ограничивает микробную клетку снаружи, обеспечивая стабильность размеров и формы коринебактерий, ее механическую, осмотическую

и химическую защиту. Корд-фактор выполняет роль барьера проницаемости; вызывает разрушение митохондрий и угнетение дыхания; ингибирует процессы фосфорилирования; обуславливает незавершенность процессов фагоцитоза, препятствуя образованию фаголизосомы и приводя к гибели клеток [12]. Составные элементы слоя миколовых кислот, входящих в состав корд-фактора, могут активировать систему врожденного иммунитета, способствуя экспрессии TLR, и ингибировать функцию макрофагов [18]. Липидоманнан и липоарабиноманнан клеточной стенки способствуют связыванию коринебактерий с эпителиальными клетками хозяина. У *S. glutamicum* липоарабиноманнан и его производные способны инициировать иммунный ответ, взаимодействуя с TLR2, активируя дендритные клетки и Т-хелперы [12, 28, 34].

Некоторые виды *S. non diphtheriae* помимо указанных факторов патогенности обладают способностью продуцировать токсины. Так, PLD-ген, кодирующий выработку PLD-экзотоксина (фосфолипаза D, гемолитический токсин или «*ovis toxin*») с м.м. 31,4 кДа, обнаружен у *S. pseudotuberculosis* и *S. ulcerans* [19, 31]. PLD-экзотоксин катализирует диссоциацию сфингомиелина, увеличивает проницаемость сосудов и обладает гемолитической активностью [31], обуславливая распространение *S. pseudotuberculosis* и *S. ulcerans* в организме (проникновение в фагоциты, транспорт в регионарные лимфатические узлы, выживание внутри клеток) [5]. PLD-экзотоксин вызывает поражения кожи и в более высоких дозах является смертельным для лабораторных и домашних животных [Dorella F.A. et al., 2006]. Регуляция активности PLD-экзотоксина — сложный процесс, играющий важную роль в адаптации *S. pseudotuberculosis* к изменяющимся условиям среды обитания в организме хозяина на разных этапах инфекционного процесса. Установлено, что температурное воздействие (+43°C) в течение 20 мин. приводит к снижению экспрессии PLD вследствие уменьшения содержания м-РНК, кодирующей синтез PLD. Однако многие детерминанты вирулентности бактерий регулируются более чем одним фактором окружающей среды (температура, фазы роста, наличие питательных веществ, pH, осмотическое давление). Для *S. pseudotuberculosis* установлена прямая зависимость экспрессии PLD от густоты микробной взвеси в среде и обратная — от воздействия температуры. При этом действие температуры (+43°C) снижает уровень экспрессии PLD независимо от базального уровня густоты микробной взвеси. Механизмы контроля и регуляции гена-промотора PLD остаются пока невыясненными. Процессы регуляции PLD обусловлены многофакторным воздействием (колебания температуры, истощение питательной среды, изменение скорости роста микробной популяции) и могут включать в себя такие механизмы, как связывание репрессоров или активаторов, изменение структуры ДНК *S. pseudotuberculosis* под действием температуры. Высокий уровень экспрессии PLD выявлен у *S. pseudotuberculosis* внутри макрофагов при их экспериментальном заражении. Рассматривается несколько механизмов снижения жизнеспособности макрофагов, пораженных *S. pseudotuberculosis*. Во-первых, этот эффект может быть связан с нарушением целостности плазматической мембраны макрофагов под действием сфингомиелиназной активности PLD. Во-вторых, после гибели макрофагов клеточное содержимое с PLD выходит в среду, в результате чего происходит повреждение сфингомиелина наружной мембраны еще жизнеспособных макрофагов. Снижение жизнеспособности макрофагов под действием PLD может быть обусловлено и нарушением целостности зон цитоплазматических мембранных внутриклеточных структур макрофагов, внутри которых расположены *S. pseudotuberculosis*, что приводит к выходу бактерий из этой ограниченной области. Третий механизм действия PLD внутри макрофагов может быть связан с нарушением главной каскадной системы

регуляции (сигнальных путей) у млекопитающих. PLD в естественных условиях (*in vivo*) приводит к увеличению проницаемости сосудов, в результате чего бактерии распространяются от места внедрения инфекции к лимфатическим узлам, где образуются абсцессы. Экспрессируемый внутриклеточными бактериями PLD имеет прямое влияние на жизнеспособность макрофагов и формирование абсцесса. При экспериментальном заражении овец *S.pseudotuberculosis* наблюдали кратковременное повышение температуры тела животных в первый день после инфицирования. Вероятно, на ранних стадиях инфекционного процесса *S.pseudotuberculosis* размножается внеклеточно. При этом экспрессии PLD не происходит из-за подавляющего воздействия высокой температуры (теплового шока) животного и небольшого количества внеклеточно расположенных бактерий. Затем, по всей видимости, происходит повторное заражение клеток [25].

Процесс инфицирования макроорганизма *S.pseudotuberculosis* состоит из нескольких этапов [25]. Вначале бактерии должны преодолеть кожный барьер, как правило, через раневую поверхность или любые повреждения кожных покровов, а затем попасть в лимфатические узлы. Это происходит как до, так и после интернализации бактерий внутрь фагоцитирующих клеток. В лимфатических узлах бактерии должны пройти циклы репликации, фагоцитоза и повторного заражения новых фагоцитов. Затем происходит выход бактерий из лимфатического узла с последующим повторением всего цикла. Внешняя среда, кровь, лимфатические узлы и внутриклеточная среда макрофагов обуславливают адаптацию коринебактерий для их дальнейшего выживания и потребления питательных веществ, необходимых для жизнедеятельности и репликации. Экспрессия PLD *S.pseudotuberculosis* осуществляется в ответ на воздействие факторов внешней среды, что приводит к развитию инфекционного процесса в макроорганизме [25].

Наиболее выраженными токсигенными свойствами обладают S-формы *S.pseudotuberculosis*, R-формы менее токсигенны. Установлено, что понижение температуры культивирования на МПА до +2-4°C приводит к повышению токсинообразования всех форм культур. Заражение белых мышей фильтратом культур вызывало в 65% случаев гибель на 3 — 8 сутки. При патолого-анатомическом вскрытии у мышей обнаруживали отеки, кровоизлияния в брюшной и грудной полости.

Другими важными факторами вирулентности *S.pseudotuberculosis* являются интегральный мембранный белок (FagA), энтеробактин (FagB), АТФ-связывающий цитоплазматический мембранный белок (FagC), железо-связывающий белок сидерофора (FagD). Их синтез связан с опероном, отвечающим за поглощение железа, что обеспечивает выживание *S.pseudotuberculosis* в организме животных. Этот оперон локализован рядом с геном PLD [9]. Нахождение семи предполагаемых «островов» патогенности у *S.pseudotuberculosis*, содержащих классические элементы вирулентности, в том числе, генов поглощения железа, фимбриальных субъединиц, инсерционных элементов и секретируемых токсинов, вероятно, приобретены, главным образом, в результате горизонтального переноса [38].

Способность к токсинообразованию среди *S.pseudotuberculosis*, помимо *S.pseudotuberculosis*, имеют и *S.pseudotuberculosis*, имеющие тесные филогенетические связи с *S.pseudotuberculosis*, обладая дифтерийным тох-геном [24]. Токсигенность коринебактерий связана с лизогенностью (наличием у токсигенных штаммов умеренных фагов/профагов, несущих тох-ген) [24]. Горизонтальный перенос генов является одним из основных механизмов приобретения бактериями новых свойств. Показано, что перенесенные по горизонтали гены токсигенности часто отключаются и становятся псевдогенами, не производящими токсинов [10, 41]. Тох-

псевдогены *C. diphtheriae* схожи с тох-генами *C. ulcerans*, что является подтверждением горизонтального переноса генов между штаммами коринебактерий. Однако тох-ген *C. ulcerans* не идентичен таковому у *C. diphtheriae* вследствие большой неоднородности генетической последовательности в отличие от высоко консервативного генома *C. diphtheriae*. В то же время, обнаружено сходство в последовательностях геномов *C. ulcerans* и *C. pseudotuberculosis* и их четкое отличие от генома *C. diphtheriae* [39].

Одной из причин проявления патогенных свойств *C. non diphtheriae* является липофильность и гидрофобность некоторых видов, среди которых лидируют *C. jeikeium*, вызывающие сепсис и другие инфекции у хирургических больных. *C. jeikeium* относятся к CDC группе G2 — второй по частоте встречаемости среди коринебактерий, вызывающих тяжелые инфекции. У этиологически значимых штаммов обнаружена мультирезистентность к антибиотикам. Среди коринеформных бактерий поверхности кожи человека почти 85% из них являются липофильными. Гидрофобность играет большую роль в бактериальной адгезии, обеспечивает формирование биопленки и облегчает распространение в организме внутри фагоцитов. Усиление гидрофобности способствует более интенсивному образованию биопленки, особенно в условиях развития инфекции при дефиците железа [6, 29, 32]. Причина гидрофобности заключена в особом строении различных видов длинноцепочечных коринемиколовых кислот, длина цепей от 22 до 35 атомов углерода (специфично для всего рода *Corynebacterium*). Липиды, ответственные за барьерную функцию, могут быть прекрасной базой для присоединения гидрофобных бактерий. Липидный слой — это ключ к колонизации кожи этими бактериями, которым необходимы липиды для роста. Наиболее гидрофобными и активными в образовании биопленки бактериями являются *C. jeikeium* (CDC группа G2). Липофильные коринебактерии остаются в динамическом равновесии с коагулазонегативными стафилококками. Смешанная популяция коринебактерий и стафилококков способствует формированию взаимно поддерживающегося симбиоза, который может эффективно противостоять иммунной системе и действию антибиотиков [20]. Инвазивная способность нетоксигенных коринебактерий, по-видимому, обусловлена поверхностными белками и липидами, *сogD*-фактором, нейраминидазой гиалуронидазой, сфингомиелиназой, патогенетическое значение которых пока недостаточно известно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Харсеева Г.Г., Алиева А.А. Адгезия *Corynebacterium diphtheriae*: роль поверхностных структур и механизм формирования. Журн. микробиол. 2014, 4: 109-117.
2. Alteri C.J., Xicohtencatl-Cortes J., Hess S. et al. Mycobacterium tuberculosis produces pili during human infection. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007, 104: 5145-5150.
3. Anantharaman V., Aravind L. Evolutionary history, structural features and biochemical diversity of the NlpC/P60 superfamily of enzymes. Genome Biology. 2003, 4 (2): 2-6.
4. Aquino de Sa Mda C., Gouveia G.V., Krewer Cda C. et al. Distribution of PLD and Fag A, B, C and D genes in *Corynebacterium pseudotuberculosis* isolates from sheep and goats with caseous lymphadenitis. Genet Mol. Biol. 2013, 36 (2): 265-268.
5. Baird G.J., Fontaine M.C. *Corynebacterium pseudotuberculosis* and its role in ovine caseous lymphadenitis. J. Comp. Pathol. 2007, 137: 179-210.
6. Baldsari L., Bertuccini M.G., Ammendolia C.R. et al. Effect of iron limitation on slime production by *Staphylococcus aureus*. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. 2001, 20: 343-345.
7. Barocchi M.A., Ries J., Zogaj X. et al. A pneumococcal pilus influences virulence and host inflammatory responses. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. 2006, 10 (3): 2857-2862.
8. Bernard K.A. The genus *Corynebacterium* and other medically relevant coryneform-like bacteria. J. Clin. Microbiol. 2012, 50 (10): 3152-3158.

9. Billington J.S., Esmay P.A., Songer J.G. et al. Identification and role in virulence of putative iron acquisition genes from *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *FEMS Microbiol. Lett.* 2002, 208: 41-45.
10. Bonmarin I., Guiso N., Grimont P.A.D. Diphtheriae: a zoonotic disease in France? *Vaccine.* 2009, 27 (31): 4196-4200.
11. Bregenzer T., Frei R., Ohnacker H. et al. *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in a butcher. *Clin. Microbiol. Infect.* 1997, 3 (6): 696-698.
12. Burkovski A. Cell envelope of corynebacteria: structure and influence on pathogenicity. Hindawi Publishing Corporation ISRN Microbiology, 2013.
13. Carne H.R., Kater J.K., Wickham N. A toxic lipid from the surface of *Corynebacterium ovis*. *Nature.* 1956, 178:701-702.
14. Cazanave C., Kerry E. et al. *Corynebacterium* prosthetic joint infection. *J. Clin. Microbiol.* 2012, 50 (5): 1518-1523.
15. Connor K.M., Quirie M.M., Baird G. et al. Characterization of united kingdom isolates of *Corynebacterium pseudotuberculosis* using pulsed-field gel electrophoresis. *J. Clin. Microbiol.* 2000, 38: 2633-2637.
16. Funke G., Lawson P.A., Collins M.D. *Corynebacterium riegliei* sp. nov., an unusual species isolated from female patients with urinary tract infections. *J. Clin. Microbiol.* 1998, 36 (3): 624-627.
17. Funke G., Von Graevenitz A., Clarridge J.E. et al. Clinical microbiology of coryneform bacteria. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997, 10 (1): 125-159.
18. Hansmeier N., Chao T.C., Kalinowski J. et al. Mapping and comprehensive analysis of the extracellular and cell surface proteome of the human pathogen *Corynebacterium diphtheriae*. *Proteomics.* 2006, 6: 2465-2476.
19. Hodgson A.L.M., Carter K., Tachedjian M. et al. Efficacy of an ovine caseous lymphadenitis vaccine formulated using a genetically inactive form of the *Corynebacterium pseudotuberculosis* phospholipase D. *Vaccine.* 1999, 17: 802-808.
20. Kwaszewska A.K., Brewczynska A., Szewczyk E.M. Hydrophobicity and biofilm formation of lipophilic skin *Corynebacteria*. *Polish. J. Microbiol.* 2006, 55(3): 189-193.
21. Mandlik A., Swierczynski A., Das A. et al. *Corynebacterium diphtheriae* employs specific minor pilins to target human pharyngeal epithelial cells. *Mol. Microbiol.* 2007, 64: 111-124.
22. Mandlik A., Swierczynski A., Das A. et al. Pili in Gram-positive bacteria: assembly, involvement in colonization and biofilm development. *Trends Microbiol.* 2008, 16 (1): 33-40.
23. Marchand C. H., Salmeron C., Raad R.B. Biochemical disclosure of the mycolate outer membrane of *Corynebacterium glutamicum*. *J. Bacteriol.* 2012, 194 (3): 587-597.
24. Maximescu P., Oprisan A., Pop A. et al. Further studies on *Corynebacterium* species capable of producing diphtheria toxin (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. ovis*). *Microbiology.* 1974, 82 (1): 49-56.
25. McKean S., Davies J., Moore R. Expression of phospholipase D, the major virulence factor of *Corynebacterium pseudotuberculosis*, is regulated by multiple environmental factors and plays a role in macrophage death. *Microbiology.* 2007, 153 (7): 2203-2211.
26. McKean S., Davies J., Moore R. Identification of macrophage induced genes of *Corynebacterium pseudotuberculosis* by differential fluorescence induction. *Microbes Infect.* 2005, 7: 1352-1363.
27. Mishra A.K., Das A., Cisar J.O. Sortase catalyzed assembly of distinct heteromeric fimbriae in *Actinomyces naeslundii*. *J. Bacteriol.* 2007, 189: 3156-3165.
28. Mishra A.K., Krumbach K., Rittmann D. et al. Deletion of man C in *Corynebacterium glutamicum* results in a phospho-myo-inositol mannoside- and lipoglycan-deficient mutant. *Microbiology.* 2012, 158 (7): 1908-1917.
29. Moreira L.D.O., Andrade A.F.B., Vale M.D. et al. Effect of iron limitation on adherence and cell surface carbohydrates of *Corynebacterium diphtheriae* strains. *Appl. Environ. Microbiol.* 2003, 69: 5907-5913.
30. Nelson A., Ries J., Bagnoli F. Rrg A is a pilus-associated adhesin in *Streptococcus pneumoniae*. *Mol. Microbiol.* 2007, 66: 329-340.
31. Oliveira M., Barroco C., Mottola C. et al. First report of *Corynebacterium pseudotuberculosis*

- sis from caseous lymphadenitis lesions in Black Alentejano pig (*Sus scrofa domesticus*). *BMC Vet. Res.* 2014, 10: 218.
32. Olson M.E., Ceri H., Morck D.G. et al. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. *Can. J. Vet. Res.* 2002, 66:86-92.
 33. Ott L., Höller M., Gerlach R. et al. *Corynebacterium diphtheriae* invasion-associated protein (DIP1281) is involved in cell surface organization, adhesion and internalization in epithelial cells. *BMC Microbiology.* 2010, 10: 2.
 34. Puech V., Chami M., Lemassu A. et al. Structure of the cell envelope of corynebacteria: importance of the non-covalently bound lipids in the formation of the cell wall permeability barrier and fracture plane. *Microbiology.* 2001, 147 (5): 1365-1382.
 35. Puliti M., Von Hunolstein C., Marangi M. Experimental model of infection with non-toxicogenic strains of *Corynebacterium diphtheriae* and development of septic arthritis. *J. Med. Microbiol.* 2006, 55: 229-235.
 36. Reddy B.S., Chaudhury A., Kalawat U. et al. Isolation, speciation, and antibiogram of clinically relevant non-diphtherial *Corynebacteria* (Diphtheroids). *Indian J. Med. Microbiology.* 2012, 30 (1): 52-57.
 37. Rogers E.A., Das A., Ton-That H. Adhesion by pathogenic corynebacteria. *Adv. Exper. Med. Biol.* 2011, 715: 91-103.
 38. Ruiz J.C., D'Afonseca V., Silva A. et al. Evidence for reductive genome evolution and lateral acquisition of virulence functions in two *Corynebacterium pseudotuberculosis* strains. *PLoS One.* 2011, 6: 8551.
 39. Sekizuka T., Yamamoto A., Komiya T. et al. *Corynebacterium ulcerans* 0102 carries the gene encoding diphtheria toxin on a prophage different from the *C. diphtheriae* NCTC 13129 prophage. *BMC Microbiology.* 2012, 12: 72 doi: 10.1186/1471-2180-12-72.
 40. Tsuge Y., Ogino H., Teramoto H. et al. Deletion of *cgR_1596* and *cgR_2070*, encoding NlpC/P60 proteins, causes a defect in cell separation in *Corynebacterium glutamicum* R. *J. Bacteriol.* 2008, 190: 8204-8214.
 41. Wagner J., Ignatius R., Voss S. et al. Infection of the skin caused by *Corynebacterium ulcerans* and mimicking classical cutaneous diphtheria. *Clin. Infect. Dis.* 2001, 33 (9): 1598-1600.
 42. Yeruham L., Elad D., Friedman S. et al. *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in Israeli dairy cattle. *J. Epidemiol. Infect.* 2003, 131 (2): 947-955.

Поступила 15.09.15

Контактная информация: Харсеева Галина Георгиевна, д.м.н., проф., 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, р.т. (632) 250-41-09

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

В.И.Тынянова, В.П.Зюзина, Г.В.Демидова, Е.П.Соколова

СПЕЦИФИЧНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ЭНДОТОКСИНА *YERSINIA PESTIS*

Ростовский-на-Дону противочумный институт

Проанализированы собственные и данные литературны о механизмах реализации токсического потенциала липополисахарида (ЛПС) *Yersinia pestis* в условиях макроорганизма. Рассматриваются две формы модификации ЛПС — температурозависимые изменения химической структуры полимеров и изменение их конформации под влиянием факторов микро- и макроорганизмов. Особое внимание уделено сравнительному изучению токсических и иммуномодулирующих свойств указанных форм ЛПС. Сделан вывод, что обе формы ЛПС активируют рецептор TLR4/MD2, индуцируя синтез цитокинов двух типов — провоспалительных и интерферонов. Однако доминантность их сигнальных путей и кросс-регуляция проводимого сигнала зеркально противоположны, в результате чего исходная форма ЛПС инициирует синтез интерферонов, а конформационно измененная — провоспалительных цитокинов. Результаты экспериментов обобщены в виде