

17. Gershon A.A., Klein J.O., Wilson C.B. Chickenpox, measles, and mumps. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2011.
18. Guillet M., Vauloup-Fellous C., Cordier A.G. Measles in pregnancy: a review. *Eur. J. Obstetrics Gynecol. Reprod. Biol.* 2012, 41 (3): 209-218.
19. Palmeira P. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. Mode of access: <http://www.hindawi.com/journals/jlr/2012/985646/>.
20. Plotkin S.A., Orewstein W.A., Offit P.A. *Vaccines*. Elsevier, 2012.

Поступила 23.03.16

Контактная информация: Костинов Михаил Петрович, д.м.н., проф., 105064, Москва, М.Казенный пер., р.т. (495)917-41-49

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

О.В.Дуванова, Б.Н.Мишанькин, Л.В.Романова, С.В.Титова

ХИТИНОЛИТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС *VIBRIO CHOLERAЕ*: СОСТАВ И РОЛЬ В ПЕРСИСТЕНЦИИ

Ростовский-на-Дону противочумный институт

В обзоре рассмотрены состав и функции хитинолитического комплекса холерного вибриона, который играет важную роль в сохранении и формировании новых форм вибрионов в окружающей среде, лучше адаптированных для выживания в экологических нишах.

Журн. микробиол., 2016, № 5, С. 94—101

Ключевые слова: *Vibrio cholerae*, хитин, хитиназа, глюкозамин, олигосахариды

O.V.Duvanova, B.N.Mishankin, L.V.Romanova, S.V.Titova

***VIBRIO CHOLERAЕ* CHITINOLYTIC COMPLEX: THE COMPOSITION AND THE ROLE IN PERSISTENCE**

Research Institute of Plague Control, Rostov-on-Don, Russia

Reviewed the paper are the composition and functions of *Vibrio cholerae* chitinolytic complex which play an important role in the maintaining and creating new forms of vibrios in the environment, it is better adapted to survive in environmental.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 5, P. 94—101

Key words: *Vibrio cholerae*, chitin, chitinase, glucosamine, oligosaccharides

205 лет прошло с тех пор, как в 1811 году Н.Врасопот был открыт хитин. В первой половине XX века к хитину и его производным имели отношение три Нобелевских лауреата: Е. Fischer в 1903 г. синтезировал глюкозамин, Р. Karrer в 1929 г. провел деградацию хитина с помощью хитиназ и W.N. Haworth (1939 г.), который установил абсолютную конфигурацию глюкозамина. Первые работы в России были связаны с модификацией хитина и проведены под руководством П.П. Шорыгина. В 1940 — 1950 гг. биологически активные свойства хитина и его производного хитозана начали изучаться в Советском Союзе учреждениями Министерства обороны в закрытом режиме. Это было связано со способностью хитозана эффективно связывать радиоактивные изотопы и тяжелые металлы, поэтому он изучался прежде всего как эффек-

тивный радиопротектор и детоксикант. Новый всплеск интереса к этим биополимерам произошел в 70-е годы, когда результаты исследований этих соединений начали появляться в открытой печати. Сегодня Россия находится в числе ведущих стран мира не только по запасам хитина, но и по числу и качеству научных исследований, а также оригинальных технологий использования хитина и его производных. Весной 2016 г. свое 16-летие отметило Российское хитиновое общество, объединившее более 50 региональных отделений, что позволило координировать усилия исследователей из разных регионов страны. В настоящее время известно более 70 направлений использования хитина и его производных в различных отраслях промышленности [3, 8]. Эти полимеры обладают рядом важных свойств: высокой биологической активностью [8, 31, 34, 35, 38], совместимостью с тканями человека, животных и растений. Они не загрязняют окружающую среду, поскольку полностью разрушаются ферментами микроорганизмов.

Хитин широко распространенный биополимер в природе и занимает второе место после целлюлозы, являясь нерастворимым в воде полисахаридом, состоящим, в основном, из соединенных β -1,4-гликозидной связью остатков N-ацетил- β -D-глюкозамина (GlcNAc). Практически неисчерпаемым источником хитина является зоопланктон, хитин-содержащие представители которого (амфиподы, копеподы и другие ракообразные) обеспечивают образование в окружающей водной среде более 10^{11} метрических тысяч тонн хитина в год, который в виде «морского снега» опускается в глубины океанов. Однако исследования придонных отложений морей и океанов не выявили сколь-нибудь значительного количества хитина. Эту загадку разрешили в 1937 г. Zobel C. и Rittenberg S., объяснив ее участием в реминерализации этого природного полимера морских бактерий, включая *Vibrio* spp., наделенных хитинолитической активностью.

Хитин постоянно присутствует и в почве, достигая десятых долей процента. Однако проблема разложения хитина в почве до настоящего времени остается недостаточно понятной и может служить предметом новых исследований по детальному изучению роли хитиназ бактерий в круговороте этого биополимера.

Несмотря на то, что хитин широко распространен в природе, вследствие биодegradации он не накапливается в большинстве экосистем. Множество водных и наземных микроорганизмов продуцирует ферменты — хитиназы (гликозил-гидролазы, КФ 3.2.1.14), ответственные за разложение хитина. Хитиназы встречаются у широкого круга организмов, включая бактерии, грибы, насекомых, растения, животных и человека [1, 4, 5, 7, 9, 33].

Насекомым и ракообразным хитиназы необходимы для частичной дегradации старой кутикулы, грибам — для реализации функций аутолиза, питания и морфогенеза [39]; защиты растений от патогенных грибов [39, 42]. Относительно недавно были обнаружены хитиназы у человека. Интересным является тот факт, что хитин не является структурным компонентом тела человека, но в определенных ситуациях в его организме образуется одна из хитиназ, так называемая хитотриозидаза (Chit). Хитотриозидазная активность плазмы крови человека является биохимическим маркером при ряде заболеваний. В последние годы появились работы с презентацией хитиназ и Chitinase-3-Like-1 белка [13, 27, 29] как молекул, наделенных новыми функциями, и на данном этапе выясняется их участие в патогенезе многих инфекций [11, 16, 17, 28, 45, 46].

Два стиля жизни холерного вибриона — водное окружение и кишечник

человека — составляют суть его жизненного цикла (lifestyle), что связано с высокой адаптационной пластичностью возбудителя, эволюционно выгодной для патогена. Интерес к выяснению механизмов, лежащих в основе персистенции, пластичности и реализации истинного биологического потенциала холерных вибрионов, с изучением роли бактериальных ферментов в этих процессах остается неизменным. Показано, что персистенция вибрионов в условиях водного окружения повышается благодаря их способности гидролизовать хитин и колонизировать, в этой связи, разные хитинсодержащие субстраты, включая наружные покровы представителей зоопланктона (копеподы, амфиподы и др.) [19, 25]. Продемонстрировано [12] проявление положительного хемотаксиса микробов к продуктам гидролиза хитина. Хитин можно рассматривать как своеобразную экологическую нишу для холерных вибрионов: так, например, хитин является своеобразным местом (резервуаром) обитания, убежищем от неблагоприятных факторов (низкая температура, низкое значение pH) окружающей среды [10, 32], служит питательным субстратом для вибрионов (источник углерода, азота), на поверхностях хитина вибрионы образуют биопленки [36]. Здесь же возможно подавление пленок других микробов (проявление конкурентных возможностей) [2, 20]. Показана роль хитина и QS (кворум-сенсинг) в регуляции устойчивости биопленок *V. cholerae* к уничтожению их простейшими [41]; рост в биопленках индуцирует гиперинфекционный фенотип у вибрионов [43]; происходит прикрепление и выживание так называемых живых, но некультивируемых форм [44]. Miebom K.L. et al. [30] показали возможность образования у вибрионов, находящихся на поверхности хитина, особых PilA-содержащих пилей IV типа, ChiRP (chitin-regulated pilus), участвующих в прилипанию бактерий к частичкам хитина. Таким образом, хитин может способствовать селекции вибрионов с факторами колонизации хозяина. В условиях водного окружения хитин способен к индукции у вибрионов состояния компетентности к природной генетической трансформации — одному из механизмов внутривидового генетического обмена посредством горизонтальной передачи генов, обеспечивающего конверсию серогрупп, их антигенное разнообразие и возникновение вариантов *V. cholerae*, лучше адаптированных для выживания в экологических нишах или более патогенных для человека [30]. Сам по себе этот процесс довольно сложный и предполагает присутствие комплекса пилей IV типа, ДНК-связывающего белка, цАМФ-цАМФ-связывающего белка, дисахарида (GlcNAc)₂ хитина, в присутствии которого происходит экспрессия TfoR sRNA для эффективной трансляции позитивного регулятора tfoX_c активности группы генов, участвующих в явлении естественной компетентности возбудителя [26, 48]. Показано [47], что CytR у холерного вибриона является глобальным положительным регулятором большинства генов компетентности, оперонов системы секреции VI типа и хитиназ.

Известна точка зрения L.Reimann и F.Azam [37] о том, что широкое распространение вибрионов в природе связано с их способностью разрушать хитин, а сходство путей деградации хитина в геномах ряда представителей позволило D.E.Hunt [18] утверждать, что метаболизм хитина является древним признаком вибрионов.

В 1984 году Davis B. и Eveleigh D. [15] предположили существование в природе двух путей катаболизма хитина. Один из них хорошо изучен и использу-

ется микроорганизмами для утилизации полимера в качестве источника энергии, углерода и азота. Этот путь включает деградацию хитина под действием хитиназ первоначально до высших хитоолигосахаридов и далее до хитобиозы с последующим превращением ее в N-ацетилглюкозамин в присутствии N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы и далее в глюкозамин при действии N-ацетилглюкозаминдезацетилазы.

Во втором, так называемом хитозановом пути, ключевым ферментом является хитиндезацетилаза (КФ 3.5.1.41), которая отвечает за превращение хитина в хитозан. Образующийся хитозан под действием хитозаназы деградирует до олигомеров глюкозамина, последние, в свою очередь, до мономера в присутствии фермента глюкозаминидазы. И хотя гликозилгидролаза хитозаназа (КФ 3.2.1.132) сравнительно недавно была описана у *Bacillus thuringiensis* [23], наличие и состояние генов хитозанового пути усвоения хитина у холерного вибриона на сегодня остаются неизвестными.

Большее внимание сконцентрировано на хитиновом пути расщепления хитина у холерного вибриона [22], в реализации которого, по данным K. L. Meibom et al. [30], принимают участие 360 по-разному регулируемых генов из 41 регулона. Статистический анализ экспрессии совокупности микропрофилей генов планктонных культур *V. cholerae* в ответ на присутствие в качестве природного субстрата панциря краба и растворимых олигосахаридов хитина (GlcNAc)_n при n=2–6 позволил идентифицировать три набора генов, регулируемых дифференцированно. Принято считать, что деградация хитина включает четыре основных этапа: узнавание хитина, прикрепление к нему, ферментативная деградация хитина и утилизация углерода и азота из продуктов расщепления [21]. В процессе узнавания хитина может участвовать сенсорная ChiS мембраносвязанная хитин-чувствительная гистидинкиназа (ген VC0622), контролирующая весь хитинолитический каскад у вибрионов [30], а за прикрепление к нему наряду с маннозо-чувствительными пилиями MSHA участвуют хитин-регулируемые пили ChiRP (ген VC2324), спиндолиноподобный хитин-связывающий белок (ген VCA0140) и ген VCA0811, детерминирующий образование N-ацетилглюкозамин-связывающего белка. GlcNAc обеспечивает координированную экспрессию генов, вовлеченных в хемотаксис и адгезию, а также транспорт и ассимиляцию ацетилированного глюкозамина, тогда как (GlcN)₂ обеспечивает индукцию генов, необходимых для транспорта и катаболизма неацетилированных остатков хитина. При этом программа утилизации хитина у холерного вибриона, как установлено с помощью протеомного анализа, носит внеклеточный характер и предполагает транспорт за пределы клетки, по крайней мере, шести белков (три хитиназы, глюкозамин-связывающий белок, деацетилаза олигосахаридов хитина и спиндолин-подобный хитин-связывающий белок) с использованием системы секреции второго типа (Eps — extracellular protein secretion) [40].

Все упомянутые хитин-деградирующие ферменты действуют в природе совместно с другими белками клетки (холерный токсин для холерного вибриона, НАР-протеаза, сиалидаза, сериновые протеазы VesA, VesB, VesC и др.), что является характерной чертой большинства хитинолитических комплексов у бактерий.

Катаболический каскад, согласно схемы Hunt D.E. et al. [18], начинается с расщепления полимера на олигомеры внеклеточными хитиназами (гены

VC0769, VC1952, VCA0027), которые, хотя и обладают разной активностью или регуляцией, действуют согласованно при превращении хитина в попадающие затем в периплазматическое пространство олигосахариды $(\text{GlcNAc})_{n \geq 2}$. Сюда, видимо, можно отнести N-ацетил- β -D-глюкозаминидазу и N-ацетилгексозаминидазу (VC2217 и VC0613). В периплазме же олигосахариды хитина под действием периплазматических хитодекстриназы (VCA0700) и N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы деградируют до $(\text{GlcNAc})_{1,2}$. Предполагается, что мономер GlcNAc и димер N,N'-диацетилхитобиоза могут проникать в периплазму также с помощью неспецифических поринов. Возможно превращение N-ацетилглюкозамина в глюкозамин при действии N-ацетилглюкозаминдеацетилазы *V.cholerae* (ген VC1280), которая специфически гидролизует предпоследний GlcNAc у нередуцированных концов олигосахаридов хитина [24].

Полная деградация хитина предполагает усвоение его деацетилированных (GlcN) остатков через систему ферментов и последующее превращение во фруктозо-6-фосфат под влиянием АТФ-зависимой глюкозаминкиназы [18].

Обнаруженная у вибрионов мощная хитинолитическая система, включающая не менее 5 хитиназ, позволяет с большей определенностью поддерживать утверждение Lipp E.K. et al. [25] о существовании у пандемичных штаммов *V. cholerae* экологической ниши вне человека, ассоциированной с хитинсодержащими организмами, которые служат для вибрионов не только питательным субстратом, но и местом обитания (резервуаром), своеобразным убежищем от неблагоприятных факторов окружающей среды и одновременно средством инфицирования человека при употреблении загрязненной планктоном воды. В последнем случае весьма впечатляют расчеты Colwell R. [14] о том, что одна копепода может нести на своей поверхности от 10^4 до 10^6 клеток *V. cholerae* и тогда случайное проглатывание нескольких копепод с необеззараженной питьевой водой может привести к заболеванию холерой, которая является дозозависимой (около 10^4 м.к.) инфекцией. Исследования в Бангладеш показали, что семьи, в которых вода из прудов перед употреблением подвергается фильтрации через ткань сари, примерно на 50% уменьшает риск заболевания холерой [25].

Выполненное на коллекции природных штаммов вибрионов O1 и O139 серогрупп ПЦР-исследование состояния генов хитинолитического комплекса показало их стабильность у вибрионов клинического происхождения, которые несли полный набор из 12 проверенных генов хитиназного комплекса [1,7]. Довольно пестрая картина результатов в ПЦР была выявлена у вибрионов водного происхождения: у всех исследованных штаммов *V. cholerae* O139 отсутствовали гены VC1073 (хитиназа), VC1952 (хитиназа ChiA1), VCA0811 (GlcNAc-связывающий белок, glpA), VC0972 (хитопорин) и VC2324 (хитинрегулируемые пили, pilA), а у некоторых *V. cholerae* O1 — ген VC1952, что можно рассматривать как следствие обширных хромосомных перестроек в результате длительного пребывания штаммов в водном окружении [6]. При этом, у них регистрировалась активность хитиназы, видимо, за счет компенсаторной деятельности генов, детерминирующих экспрессию хитиназ VC0769 и VCA0027 (внеклеточная, ChiA2). Небезинтересно отметить стабильный характер наследования генов VC0769 (хитиназа), VCA0027, VCA0140 (хитинсвязывающий белок) и VC0622 (ChiS-хитин-чувствительная гистидинкиназа),

VC0613 (N-ацетилгексозаминидаза) и VC2217 (N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза), которые, располагаясь на разных хромосомах, неизменно присутствовали у всех штаммов. Таким образом, несмотря на всевозможные изменения генов в составе хромосом, вибрионы сохраняли способность утилизировать хитин, благодаря хитиназе (ЕС 3.2.1.14) и N-ацетил-β-D-глюкозаминидазе (хитобиазе) (ЕС 3.2.1.30) у вибрионов, входящих в хитинолитический комплекс и играющих важную роль в сохранении и выживании вибрионов в объектах окружающей среды [1, 2, 7].

Таким образом, хитинолитический комплекс *V. cholerae* — это совокупность биологически активных полифункциональных компонентов клетки (включая ферменты), являющихся составной частью механизма выживания и сохранения вибрионов во внешней среде. Изучение его свойств будет способствовать дальнейшему пониманию особенностей биологии и экологии холерного вибриона. Результаты изучения комплекса найдут применение в прикладных и фундаментальных работах по исследованию механизмов сохранения и формирования новых форм вибрионов в окружающей среде, лучше адаптированных для выживания в экологических нишах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дуванова О.В., Мишанькин Б.Н., Водопьянов А.С., Сорокин В.М. N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза холерных вибрионов. Журн. микробиол. 2016, 2: 41-48.
2. Дуванова О.В., Мишанькин Б.Н., Сорокин В.М., Титова С.В. Оценка влияния температуры культивирования на активность N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы у холерных вибрионов. ЗНиСО, 2016, 4 (277): 42-44.
3. Журавлева Н.В., Лукьянов П.А. Хитинолитические ферменты: источники, характеристика и применение в биотехнологии. Вестник ДВО РАН. 2004, 3: 76-86.
4. Ильина А.В., Варламов В.П., Тихонов В.Е., Ямсков И.А., Даванков В.А. Выделение высокоочищенной хитиназы *Streptomyces kurssanovii* на модифицированном хитине. Биотехнология. 1992, 2: 25-28.
5. Малеев В.В., Особо опасные микозы. Волгоград, Волга-Паблицер, 2013.
6. Мишанькин Б.Н., Романова Л.В., Ломов Ю.М., Шиманюк Н.Я., Водопьянов С.О., Черепяхина И.Я., Сучков И.Ю., Дуванова О.В. *Vibrio cholerae* O139, выделенные от людей и из воды открытых водоемов. Журн. микробиол. 2000, 3: 3-7.
7. Мишанькин Б.Н., Шиманюк Н.Я., Водопьянов С.О., Романова Л.В., Водопьянов А.С., Дуванова О.В., Атарова Г.Т., Демьяненко С.В. Изучение хитинолитического комплекса холерного вибриона сероварианта O139. Биотехнология. 2010, 1: 32-40.
8. Скрябин К.Г. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. Москва, Наука, 2002.
9. Стояченко И.А., Варламов В.П. Очистка и некоторые свойства хитиназ из *Streptomyces kurssanovii*. Биотехнология. 1992, 2: 29-36.
10. Amako K., Shimodori S., Imoto T. et al. Effects of chitin and its soluble derivatives on survival of *Vibrio cholerae* O1 at low temperature. Appl. Environm. Microbiol. 1987, 3 (53), 603-605.
11. Appleby L.J., Nausch N., Bourke C.D. Chitinase 3-like 1 protein levels are elevated in *Schistosoma haematobium* infected children. PLoS Negl. Trop. Dis. 2012, 11 (6): e.1898, doi:10.1371.
12. Bassler B.L., Gibbons P.J., Yu C. et al. Chitin utilization by marine bacteria. Chemotaxis to chitin oligosaccharides by *Vibrio furnissii*. J. Biol. Chem. 1991. 36 (266): 24268-24275.
13. Bohr S., Petel S.J., Vasko R. et al. The role CHI3L1 (Chitinase 3-like-1) in the pathogenesis of infections in burns in a mouse model. PloS One. 2015, 11 (10): e.0140440. doi: 10137.
14. Colwell R. Global climate and infectious diseases: the cholera paradigm. Science. 1996, 274: 2025-2031.
15. Davis B., Eveleigh D. Chitosanases: occurrence, production and immobilization. Chitin, chitosan and related enzymes. Ed. Zikakis J.P. Orlando. Academic Press, 1984, p. 161-179.

16. Dela Cruz C.S., Lu W., He C.H. et al. Chitinase 3-like-1 promotes *Streptococcus pneumoniae* killing and augments host tolerance to lung antibacterial responses. *Cell Host Microbe*. 2012, 1: 34-46.
17. Di Rosa M., Distefano G., Zorena K. Chitinases and immunity: ancestral molecules with new functions. *Immunobiology*. 2016, 3 (221): 399-411.
18. Hunt D. E., Gevers D., Vahora N. M. et al. Conservation of the chitin utilization pathway in the Vibrionaceae. *Appl. Environ. Microbiol.* 2008, 1 (74): 44-51.
19. Kaneko T., Colwell R.R. Adsorption of *Vibrio parahaemolyticus* onto chitin and zooplanktonic copepods. *Appl. Microbiol.* 1975, 29: 251-257.
20. Kaplan J.B., Rangunath C., Velliyagounder K. et al. Enzymatic detachment of *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemotherap.* 2004, 7 (48): 2633-2636.
21. Keyhani N. O., Roseman S. Physiological aspects of chitin catabolism in marine bacteria. *Biochim. Biophys. Acta.* 1999, 1473: 108-122.
22. Keyhani N. O., Roseman S. The chitin catabolic cascade in the marine bacterium *Vibrio furnissii*. Molecular cloning, isolation and characterization of the periplasmic chitodextrinase. *J. Biol. Chem.* 1996, 52 (271): 33414-33424.
23. Kobayashi T., Koide O., Deguchi S. et al. Characterization of chitosanase of a deep biosphere *Bacillus* strain. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2011, 4 (75), 669-673.
24. Li X., Roseman S., Morita K., Fukumoto I. et al. The chitinolytic cascade in *Vibrios* is regulated by chitin oligosaccharides and two-component chitin catabolic sensor/kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004, 2 (101): 627-631.
25. Lipp E. K., Huq A., Colwell R. R. Effect of global climate on infectious diseases: the cholera model. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002, 15: 757-770.
26. Lo Scrudato M., Blokesch M. The regulatory network of natural competence and transformation of *Vibrio cholerae*. *PLoS Genet.* 2012, 6: e1002778.
27. Low D., Subramaniam R., Aomatsu T. et al. Chitinase 3-like-1 induces survival and proliferation of intestinal epithelial cells during chronic inflammation and colitis-associated cancer by regulating S100A9. *Oncotarget.* 2015, 34 (6): 3635-3650.
28. Low D., Tran H.T., Dreux N. et al. Chitin-binding domains of *Escherichia coli* ChiA mediate interactions with intestinal epithelial cells in mice with colitis. *Gastroenterology.* 2013, 3 (145): 602-612.
29. Ma B., Herzog E.L., Lee C.G. et al. Role of chitinase 3-like-1 and semaphoring 7a in pulmonary melanoma metastasis. *Cancer Res.* 2015, 3 (75): 487-496.
30. Meibom K. L., Li X. B., Nielsen A. T. et al. The *Vibrio cholerae* chitin utilization program. *Proc. Soc. Acad. Sci. USA.* 2004, 8 (101): 2524-2529.
31. Moller H. Grelier S., Pardon P. et al. Antimicrobial and physicochemical properties of chitosan — HPMC — based films. *J. Agric. Food Chem.* 2004, 52: 6585-6591.
32. Nalin D. R., Daya V., Reid A. Adsorption and growth of *Vibrio cholerae* on chitin. *Infect. Immun.* 1979, 2 (25): 768-770.
33. Park J. K., Yamasaki Y., Nakagawa T. et al. Purification and characterization of the chitinase (ChiA) from *Enterobacter* sp. G-1. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1997, 61: 684-689.
34. Patil S. R., Ghormade V., Deshpande M. V. Chitinolytic enzymes: an exploration. *Enzyme Microb. Technol.* 2000, 26: 473-483.
35. Rabea E. J., Badawy M., Stevens C. V. et al. Chitosan as antimicrobial agents: Application and mode action. *Biomacromolecules* 2003, 6 (4): 1457-1465.
36. Reguera G., Kolter R. Virulence and environment: a novel role for *Vibrio cholerae* toxin-coregulated pili in biofilm formation on chitin. *J. Bacteriol.* 2005, 10 (187): 3551-3555.
37. Reimann L., Azam F. Widespread N-acetyl-D-glucosamine uptake among pelagic marine bacteria and its ecological implications. *App. Environ. Microbiol.* 2002, 68: 5554-5562.
38. Rinaudo M. Chitin and chitosan: Properties and applications. *Prog. Polym. Sci.* 2006, 31: 603-632.
39. Sahai A.S., Manocha M.S. Chitinases of fungi and plants: their involvement in morphogenesis and host parasite interaction. *FEMS Microbiol. Rev.* 1993, 11: 317-338.
40. Sikora A.E. Proteins secreted via the type II secretion system: smart strategies of *Vibrio cholerae* to maintain fitness in different ecological niches. *PLoS pathogens.* 2013, 2 (9): e1003126. doi:10.137.

41. Sun S., Tay S., Kjelleberg S.A. et al. Quorum sensing-regulated chitin metabolism provides grazing resistance to *Vibrio cholerae* biofilms. *ISME J.* 2015, 9 (8): 1812-1820.
42. Taira T., Ohnuma T., Yamagami T. et al. Antifungal activity of rye (*Secale cereale*) seed chitinases: the different binding manner of class I and class II chitinases to the fungal cell wall. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2002, 66: 970-977.
43. Tamayo R., Patimalla B., Camilli A. Growth in biofilm induces a hyperinfectious phenotype in *Vibrio cholerae*. *Infect. Immun.* 2010, 78 (8): 3560-3569.
44. Tarsi R., Pruzzo C. Role of surface proteins in *Vibrio cholerae* attachment to chitin. *Appl. Env. Microbiol.* 1999, 3 (66): 1348-1351.
45. Tran H.T., Barnich N., Mizoguchi E. Potential role of chitinase and chitin-binding proteins in host-microbial interactions during the development of intestinal inflammation. *Histol Histopathol.* 2011, 11 (26): 1453-1464.
46. Varnum S. M., Webb-Robertson B. J., Moore R.J. et al. Proteomic analysis of bronchoalveolar lavage fluid proteins from mice infected with *Francisella tularensis* ssp. *novicida*. *J. Proteome Res.* 2012, 7 (11): 3690-3703.
47. Watve S. S., Thomas J., Hammer B. K. CytR is global positive regulator of competence, type VI secretion, and chitinases in *Vibrio cholerae*. *PLoS One.* 2015, 10 (9): e0138834. eCollection 2015.
48. Yamamoto S., Izumiya H., Mitobe J. et al. Identification of a chitin-induced small RNA that regulates translation of the *tfoX* gene, encoding a positive regulator of natural competence in *Vibrio cholerae*. *J. Bacteriol.* 2011, 8 (193): 1953-1965.

Поступила 25.05.16

Контактная информация: Дуванова Ольга Викторовна, к.б.н.,
344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40, р.т. (8863)240- 22-66

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

И.П.Балмасова^{1,2}, М.С.Аристанбекова^{2,3}, Е.С.Малова¹, Р.И.Сениашивили¹

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИРУСНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ, КОИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСАМИ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА И ГЕПАТИТА С

¹Российский университет дружбы народов, Москва, ²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова; ³Саратовский областной центр профилактики и борьбы со СПИД

У больных, пораженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в 20 — 30% случаев наблюдается коинфицирование вирусом гепатита С (ВГС), что связано с общностью путей передачи возбудителей. Основной причиной летальности коинфицированных пациентов является поражение печени. В связи с этим, особое значение приобретает анализ механизмов взаимного влияния ВИЧ и ВГС в условиях коинфицирования, которые можно рассматривать как с точки зрения прямого межмолекулярного взаимодействия двух вирусных возбудителей, так и с позиций их иммуноопосредованного эффекта. Негативное влияние ВИЧ на течение фиброзного процесса в печени при ВГС-инфекции связано со свойством этого вируса вызывать глубокие изменения в иммунной системе путем прямого повреждения CD4+ клеток, нарушения механизмов иммунологической памяти, подавления функций печеночных фракций ЕК и ЕКТ, а также с его способностью корешепторного взаимодействия с гепатоцитами и звездчатыми клетками, усиливающими прогрессирование фиброзных изменений и репликацию ВГС в печени. Установлено, что ВГС также влияет на репликацию ВИЧ, стимулирует инфицирование макрофагов этим вирусом. Все эти явления способствуют росту летальности при коинфицировании ВИЧ и ВГС.

Журн. микробиол., 2016, № 5, С. 101—109

Ключевые слова: вирусные возбудители, ВИЧ, вирус гепатита С, коинфекция