

УДК 616.9:616

ПРОБЛЕМА ИЕРСИНИОЗОВ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ**¹Сомова Л.М., ¹Андрюков Б.Г., ^{1,2}Плехова Н.Г.**¹*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», Владивосток, e-mail: l_somova@mail.ru;*²*ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, e-mail: pl_nat@hotmail.com*

В работе дан анализ современных исследований по проблеме иерсиниозов в мире как представителей эмерджентных инфекций, этиологические агенты которых признаны потенциальными агентами биотерроризма. Охарактеризовано новое понятие о *Yersinia pseudotuberculosis* complex, в который на основании мультилокусного секвенирования (MLST) включены три вида: 1) *Y. pestis*/*Y. pseudotuberculosis*, 2) *Yersinia similis*, который ранее считался непатогенной подгруппой *Y. pseudotuberculosis* и иначе назывался «Кластер В», и 3) корейская группа. Эти три популяции показали высокий уровень фенотипической и генетической однородности штаммов *Yersinia pseudotuberculosis* complex, образующих новые виды *Yersinia*, которые предлагают обозначить *Yersinia wautersii* sp. nov. Сообщается об открытии нового фактора патогенности, идентифицированного у штаммов *Y. pseudotuberculosis* I серотипа, ответственного за уникальный клинический синдром, описанный на Дальнем Востоке как скарлатиноподобная лихорадка. Это ранее неизвестный белок вирулентности *Y. pseudotuberculosis* (TspYI), который имеет значительную гомологию последовательности с членами семейства Toll / IL-1 рецептора (TIR). Приведены новые данные по диагностике и специфической профилактике иерсиниозов. Очерчен круг перспективных направлений исследований по данной проблеме.

Ключевые слова: иерсиниозы, *Yersinia*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. pestis*, микробиология, факторы вирулентности, дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка (ДСЛ), противоифекционная защита.

THE YERSINIA-CAUSED INFECTIONS PROBLEM IN MODERN WORLD**¹Somova L.M., ¹Andrukov B.G., ^{1,2}Plekhova N.G.**¹*Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, e-mail: l_somova@mail.ru;*²*The Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: pl_nat@hotmail.com*

The paper presents the analysis of modern research on *Yersinia*-caused infections problem in the world as representatives of emergent infections, which etiologic agents are recognized by potential agents of bioterrorism. Characterized by a new concept of *Yersinia pseudotuberculosis* complex, which on the basis of multilocus sequencing (MLST) includes three types: 1) *Y. pestis* / *Y. pseudotuberculosis*, 2) *Yersinia similis*, previously considered a subgroup of non-pathogenic *Y. pseudotuberculosis*, and otherwise known as «Cluster B», and 3) the Korean group. These three populations showed a high level of phenotypic and genetic uniformity of *Yersinia pseudotuberculosis* complex strains, forming new types of *Yersinia*, which offer designated *Yersinia wautersii* sp. nov. It reported the identification of a new pathogenicity factor identified in strains of *Y. pseudotuberculosis* serotype I, responsible for the unique clinical syndrome described in the Far East as a scarlet-like fever. This is a previously unknown *Y. pseudotuberculosis* virulence protein (TspYI), which has substantial sequence homology to members of the Toll / IL-1 receptor (TIR). We presented new data on the diagnosis and specific prevention of *Yersinia*-caused infections. The circle of promising areas of research on this problem was outlined.

Keywords: *Yersinia*-caused infections, *Yersinia*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. pestis*, microbiology, virulence factors, Far East scarlet-like fever, antiinfectious defence

За прошедшие 10–15 лет применение высоких технологий позволило получить новые результаты, которые определили особое место иерсиниозов в современном мире. На настоящий момент в исследования по проблеме иерсиниозов вовлечен весь мир – это страны Северной (США, Канада) и Южной (Колумбия, Бразилия) Америки, Великобритания и Ирландия, страны Центральной Европы (Франция, Германия, Бельгия, Испания, Польша, Болгария), Скандинавии (Финляндия, Норвегия, Швеция) и Африки (Мадагаскар), а также Россия, Китай, Южная Корея, Япония, Израиль.

Псевдотуберкулез у человека до середины 1950-х годов встречался как редкое спорадическое заболевание, протекающее в виде острого аппендицита и мезентери-

ального лимфаденита, и был известен лишь в Европейских странах, Северной и Южной Америке, Японии, Индии [21, 26].

Не будет преувеличением сказать, что именно Россия обратила внимание всего мира на проблему эпидемического псевдотуберкулеза, и в целом иерсиниозов, с тех пор как с 1959 года впервые стало известно о вспышках во Владивостоке своеобразной инфекционной болезни, с охватом до нескольких сотен человек, первоначально получившее название дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка (ДСЛ) [5]. В период 1960-1990-х годов под руководством академика РАМН Георгия Павловича Сомова в НИИЭМ СО РАМН, при сотрудничестве с военными и практическими врачами, ВГМИ (ныне – ТГМУ), было про-

ведено комплексное изучение этиологии, эпидемиологии, патоморфологии, клиники и иммунологии, лечения и профилактики этой новой болезни. В 1989 году, за проведение этих крупномасштабных исследований, группа специалистов во главе с Г.П. Сомовым была удостоена Государственной премии СССР. А спустя 20 лет было доказано, что клинико-эпидемическое проявление псевдотуберкулеза (ДСЛ) связано с конкретной клональной линией *Y. pseudotuberculosis*, распространенной в РФ и характеризующейся определенным плазмидным профилем (pVM82, pYV 48 MDa), сиквенстипом (2ST) и аллелем гена *yadA* (I^u аллель) [7].

Повсеместный интерес к проблеме иерсиниозов имеет отражение в регулярно проводимых с 1967 года Международных симпозиумах – International Symposium on *Yersinia* (Франция, Швеция, Канада, Австралия, Япония, Италия, Нидерланды, Финляндия, США, Бразилия, Китай). Последний 11-й Международный симпозиум в Китае в 2013 году показал, что высокий интерес к иерсиниозам обусловлен тем, что до сих пор в значительной мере не раскрыты побудительные мотивы к эволюции возбудителей внутри рода *Yersinia*, транс-и межконтинентальной трансмиссии иерсиний, в первую очередь *Yersinia pestis*, с возникновением эпидемий и пандемий, а также механизмы возможной реверсии и поддержания высокой патогенности нечумных иерсиний.

Прежде всего, важность и значимость углубленного изучения иерсиниозов обусловлены их принадлежностью к эмерджентным инфекциям, одновременно с особо опасной чумной инфекцией. Непредсказуемость и опасность их возникновения требуют перманентного контроля и глубокого всестороннего изучения. Недавно показано [11], что возбудитель чумы, *Y. pestis*, эволюционировал из возбудителя псевдотуберкулеза, *Y. pseudotuberculosis*, и оба патогена генетически почти идентичны. Причем, переход *Y. pseudotuberculosis* в *Y. pestis* сопровождался утратой многих и приобретением нескольких генов, ассоциированных с патогенностью возбудителей. В этой связи не следует забывать о том, что у *Y. pseudotuberculosis* сохранилась способность изредка вызывать у человека геморрагическую пневмонию, напоминающую легочную чуму.

Об опасности эмерджентных инфекций свидетельствует история *Черной Смерти*, вызванной *Y. pestis*. В средние века чума путешествовала по суше из Азии и прибыла через морскую торговую сеть в Европу (1347 год), уничтожив 30-50% ее население.

Позднее вспышки чумы продолжали появляться в Европе в течение четырех веков, с последующей реинтродукцией заболевания из Азии в Европу, происходившей без существования локального природного резервуара [37]. Имеются сведения о том, что первые пандемические волны чумы начались в Китае и Центральной Азии еще более 2 600 лет тому назад и с помощью караванов, шедших по Великому шелковому пути, болезнь проникла в Европу, а затем и в Африку. Причем выявлены специфические мутации *Y. pestis* в зависимости от географического региона.

В начале XXI века вновь началась регистрироваться эмерджентная заболеваемость *Yersinia*-caused инфекциями. Так, на Мадагаскаре зимой 2011 года описано две вспышки чумной пневмонии с летальностью, достигшей 75% [33]. Эти вспышки подтвердили высокую контагиозность легочной чумы и необходимость быстрой идентификации первых случаев заболеваний для немедленного применения мер защиты и предупреждения быстрого распространения заболевания.

До 2003 года ареал штаммов *Y. enterocolitica* высокопатогенного биосеротипа 1B/O:8 ограничивался США и Японией, а начиная с 2004 года, эти штаммы были впервые обнаружены в Польше [34]. В течение 2005–2007 годов были изолированы 15 «американских штаммов», и драматическое увеличение случаев выделения штаммов этого патогена произошло в последующие 5 лет, когда общее число изолятов достигло 191, а до 2012 года число серологически подтвержденных в ELISA случаев иерсиниоза достигло 19.000 пациентов.

Вторым уязвимым местом в проблеме иерсиниозов является то, что их возбудители признаны потенциальными агентами биотерроризма. Пристальное внимание исследователей к проблеме иерсиниозов с начала XXI века в большой мере связано с возросшей угрозой биотерроризма во всем мире, а также с потенциальной способностью гетерогенных популяций патогенных иерсиний к реверсии вирулентных свойств, ассоциированной с изменениями на геномном уровне в определенных условиях внешней среды. Эти изменения могут быть причиной полиморфизма клинико-морфологических проявлений иерсиниозов, что требует целенаправленного исследования на основе современных методических подходов. В конечном итоге, углубленное понимание биологии и патологии инфекционных процессов в контексте их связи с молекулярно-генетической характеристикой патогенов создаст новые возможности для борьбы с иерсиниозами в целом.

Биохимические маркеры *Yersinia pseudotuberculosis complex (YPC)*

Виды иерсиний YPC	Pyrazinamidase ¹	D-melibiose ^{1,4}	β -galactosidase ^{1,4}	D-raffinose ²	D-tagatosa ²	Уреаза ^{1,2}	Рамноза ^{1,2}	Сахароза ^{1,2}	Эскулин ^{1,2}	Кеилоза ^{1,2}	Мальтоза ^{1,2}	Сорбоза ^{1,2}	Фукоза ³	Сорбит ³	Подвижность ³
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+
<i>Y. similis</i>	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+
Korean group	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-

Примечания. ¹⁾ – Sprague et al., 2008; ²⁾ – Laukkanen-Ninios et al., 2011; ³⁾ – Savina et al., 2014; ⁴⁾ – Fukushima et al., 2001.

Используя секвенирование целого генома всех видов *Yersinia*, S. Reuter et al. [35] очертили комплект гена (или дополнение гена) рода в целом и определили закономерности эволюции вирулентности иерсиний. Несколько различных экологических специализаций, вероятно, дают расщепление остро патогенных штаммов *Yersinia* от непатогенных линий из окружающей среды. Вопреки гипотезе, что все патогенные виды *Yersinia* имеют общего патогенного предка, показано, что они развивались независимо друг от друга, но с последующими параллельными путями эволюции в приобретении одних и тех же детерминант вирулентности. Эти геномные вариации привели к параллельному появлению родственных возбудителей, где отображается их все более специфический образ жизни, со спектром потенциала вирулентности.

Как известно, род *Yersinia* содержит три патогенных для человека вида: *Y. pestis*, возбудитель чумы, *Y. pseudotuberculosis*, возбудитель псевдотуберкулеза, и *Y. enterocolitica*, возбудитель кишечного иерсиниоза. Вместе с тем, в 2010-х годах за рубежом сложилось понятие о «*Yersinia pseudotuberculosis complex*» (YPC).

На основании мультилокусного секвенирования (MLST) в этот комплекс включены три вида [36, 42]: 1) *Y. pestis*/*Y. pseudotuberculosis*, 2) *Y. similis*, который ранее считался непатогенной подгруппой *Y. pseudotuberculosis* и иначе назывался «Кластер В» [12, 17, 39], и 3) *корейская группа*, потому что большинство штаммов были изолированы в Корее [25]. Эти три популяции показали высокий уровень фенотипической и генетической однородности штаммов *Yersinia pseudotuberculosis complex*, образующих новые виды *Yersinia*, которые предлагают обозначить *Yersinia*

wautersii sp. nov. [36]. Изоляция штаммов от людей, обнаружение в них генов вирулентности (плазмиды PYV и pVM82, суперантиген *urtA*) и отсутствие активности пиразинамидазы (отличительный признак патогенности рода *Yersinia*) свидетельствуют о патогенном потенциале *Y. wautersii*.

Ферментативная активность микроорганизмов является достаточно стабильной, поэтому исследование биохимических свойств *Yersinia* может служить надежным инструментом для таксономической характеристики новых видов. По ферментативной активности, все виды, входящие в *Yersinia pseudotuberculosis complex*, проявили высокую биохимическую однородность [36, 39]. Однако были выявлены биохимические маркеры, по которым можно провести дифференциальную диагностику между *Y. pseudotuberculosis*, *Y. similis* и Korean group по активности ферментов пиразинамидаза, D-мелибиоза, β -галактозидаза, D-раффиноза, D-тагатаза (таблица). При этом активность указанных видов *Yersinia* по основным ферментам, входящим в дифференциально-диагностический спектр оказалась полностью идентичной. Таким образом, все исследованные виды иерсиний, входящих в *Yersinia pseudotuberculosis complex*, по биохимическим маркерам представляются в качестве трех отдельных видов.

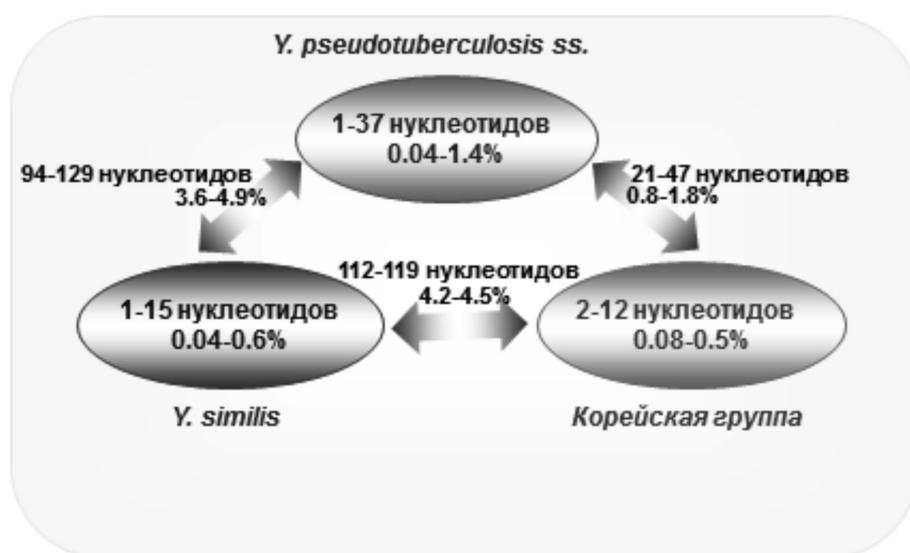
Нестабильность фенотипических свойств затрудняет интерпретацию получаемых результатов по дифференциации микроорганизмов. Это вызывает необходимость разработки приемов молекулярной диагностики, основанной на анализе структуры генома, отличающегося большей консервативностью по сравнению с фенотипическими свойствами. С. Savina et al. [36], на основании секвенирования и анализа

единичных переменных нуклеотидов 417 изолятов из 29 стран, показали генетическое сходство и разнообразие видов, входящих в *Yersinia pseudotuberculosis complex* (рисунок). Установлено, что все секвенированные штаммы *Y. pseudotuberculosis*, *Y. similis* и *Korean group* представляют собой три однородных кластера с минимальной вариабельностью нуклеотидов (0,04–1,4%), что подтверждает обособленность этих видов иерсиний. В то же время эти виды оказались генетически близкими друг другу: количество переменных нуклеотидов варьировало от 0,8–1,8% (пара *Y. pseudotuberculosis* и *Korean group*) до 4,2–4,5% (пара *similis* и *Korean group*).

Весьма важный аспект проблемы иерсиниозов касается нового фактора патогенности, идентифицированного у штаммов *Y. pseudotuberculosis* I серотипа, ответственного за уникальный клинический синдром, описанный на Дальнем Востоке как скарлатиноподобная лихорадка (Far East scarlet-like fever, FESLF) [27]. Это ранее неизвестный белок вирулентности *Y. pseudotuberculosis* (TcrYI), который имеет значительную гомологию последовательности с членами семейства Toll / IL-1 рецептора (TIR). Бактериальный TIR домен содержит белки (Tcrps), действующие на иммунную систему по TIR-TIR взаимодействиям, и подрывает защитные реакции организма с помощью многогранных механизмов. Белок TcrYI увеличивает внутриклеточное выживание штаммов *in vitro* и в селезенки мышей на модели пе-

ритонита, участвует в торможении фагоцитоза, даже штаммов *Y. pseudotuberculosis* группы FESLF, где плазида вирулентности pYV отсутствует. Таким образом, подтверждена гипотеза, что белок TcrYI самостоятельно способствует патогенности *Yersinia* и играет решающую роль в качестве потенциального фактора вирулентности *Y. pseudotuberculosis*, который особенно связан с штаммами дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки I серотипа, имеющими измененный ген кластера вирулентности [16, 32].

В настоящее время возбудитель псевдотуберкулеза привлекает внимание исследователей всего мира в качестве модели для раскрытия молекулярных механизмов взаимодействия патогенных *Yersinia* в системе микроорганизм-хозяин, где первостепенное значение придается клеткам врожденного иммунитета. Патогенные для человека виды *Yersinia* преимущественно инактивируют клетки врожденного иммунитета, что является важным шагом, с помощью которого эти бактерии избегают элиминации и вызывают заболевание [41]. Установлено, что в ответ на заражение иерсиниями, фундаментальную роль в первичной иммунной защите играют нейтрофилы, которые используют несколько механизмов для ликвидации бактерий, таких как фагоцитоз, окислительный стресс и дегрануляция, а также образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) – особого типа повреждения клеток, наряду с некрозом и апоптозом, а также пироптозом.



Кластеры генетического разнообразия *Yersinia pseudotuberculosis complex* (пояснение в тексте)

Эффероцитоз – это новый молекулярно-клеточный механизм взаимодействия *Yersinia* с клетками иммунной системы хозяина. Несмотря на то, что геном *Y. pestis* кодирует набор антифагоцитарных факторов вирулентности, был отмечен фагоцитоз *Y. pestis* с помощью полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) и макрофагов. Макрофаги являются известным перmissive резервуаром хозяина для репликации *Y. pestis*, но судьба *Y. pestis*, фагоцитированных ПМЯЛ, недостаточно известна. J.L. Spinner et al. [38] рассматривают гипотезу о том, что *Y. pestis*, выращенные при 22 °С, могут реплицироваться внутри нейтрофилов и утилизироваться ими в качестве пути, через который далее происходит заражение макрофагов. Инфицированные *Y. pestis* нейтрофилы представляют на их поверхности фосфатидил серин (PS), который распознается макрофагами и другими компетентными клетками, что приводит к поглощению и клиренсу PS⁺ нейтрофилов, именуемому как efferocytosis. Инфекция макрофагов путем эффероцитоза считается немим маршрутом для патогенов, чтобы войти в эти клетки-хозяина и, таким образом, была названа моделью «Троянского коня». Поглощение PS⁺ нейтрофилов подавляет активацию антимикробных эффекторных функций макрофагов. Аутологичные человеческие макрофаги распознают и утилизируют нейтрофилы, содержащие *Y. pestis*. Поэтому сделано заключение, что нейтрофилы могут играть особую роль в патогенности *Y. pestis*.

Многочисленные исследования, проведенные в конце XX в., коренным образом изменили представление о факторах патогенности бактерий рода *Yersinia*. Иерсинии имеют способность преодолевать механизмы врожденного иммунитета, обладая большим набором факторов патогенности, часть из которых кодируется хромосомными генами, а часть – генами плазмид (внехромосомных генетических элементов) [5, 9, 18, 31].

Детально охарактеризованы факторы патогенности, детерминированные хромосомными генами [8]. Это: 1) инвазин, м.м. 103 кДа (обеспечивает температура-зависимое проникновение в клетки хозяина); 2) белок Ail 17 кДа (действует как вторичный фактор адгезии и инвазии уже после адаптации клеток бактерий к температуре тела хозяина); 3) антиген рН6 (экспрессируется максимально при температуре 37 °С и низком значении рН; белок 21 кДа – экспрессирует образование фимбрий).

Доказано, что вирулентность бактерий рода *Yersinia* ассоциируется с наличием плазмиды рYV молекулярной массой 42–

48 MDa. Плазида рYV кодирует комплекс белков, объединенных в единую систему и предназначенных для нейтрализации иммунокомпетентных клеток хозяина [10, 28]. Она состоит из эффекторных белков (Yops) и системы секреции III типа (Т3SS), позволяющей бактериям вводить синтезируемые ими эффекторные белки в цитоплазму клетки-мишени без проникновения в нее. Т3SS является общей для всех патогенных *Yersiniae* и играет существенную роль в возникновении инфекции [13, 20].

На настоящий момент особый интерес представляет плазида *Y. pseudotuberculosis* с мол. массой 82 MDa (рVM82), которая обнаруживается только у штаммов *Y. pseudotuberculosis* I серовара – наиболее частого этиологического агента ДСЛ [19]. Способность *Y. pseudotuberculosis* вызывать эпидемические вспышки инфекции у людей связывают с одновременным наличием у микроба плазмид рYV и рVM82 [5]. Сообщается о способности штаммов *Y. pseudotuberculosis*, несущих плазмиду рVM 82, оказывать иммуносупрессивное действие и индуцировать апоптоз [2, 3, 4, 27]. Однако до сих пор остается недостаточно выяснен спектр эффектов плазмиды рVM 82 в проявлениях вирулентности *Y. pseudotuberculosis* и особенностях инфекционного процесса. В этой связи, в модельных экспериментах первоначальное значение имеет использование штаммов *Y. pseudotuberculosis*, выделенных от больных ДСЛ, уникальность которых признается исследователями всего мира.

Нами [2, 6, 30] установлены различия реакции клеток врожденного иммунитета при инфицировании разными плазмидными вариантами *Y. pseudotuberculosis*. Так, более выраженное апоптоз-индуцирующее действие вызывает слабовирулентный рVM82 вариант, по сравнению с высоковирулентным рYV48:рVM82 вариантом, который преимущественно вызывает некроз фагоцитов.

Актуальной проблемой микробиологии является поиск новых, более быстрых и точных методов идентификации штаммов возбудителей инфекций. Большой прорыв в идентификации микроорганизмов позволил осуществить принципиально новый метод – матрично-ассоциированная лазерная десорбция/ионизация (МАЛДИ) в комплексе с времяпролетной масс-спектрометрией (MALDI-ToF) [15, 23]. Этот метод дает возможность проводить анализ сложных биоорганических молекул, получать молекулярные профили нуклеиновых кислот и белков. В дальнейшем, полученные белковые профили анализируются, определя-

ются родо- и видоспецифические протеиновые биомаркеры, которые используются для таксономической характеристики возбудителей и диагностики инфекций. Недавно проведенный углубленный протеомный анализ бактерий рода *Yersinia* [22] продемонстрировал наличие родоспецифических и видоспецифических биомаркеров. В 2014 году опубликованы результаты успешной апробации метода в Иркутском НИПЧИ с целью кластеризации возбудителей иерсиниозов [1].

Важное значение имеет профилактика иерсиниозов, в первую очередь, особо опасной чумной инфекции. Привлекают внимание исследования последних лет, касающиеся разработки современных эффективных вакцин против чумы на основе модифицированных штаммов *Y. pseudotuberculosis*. Живая чумная вакцина (live pestis vaccine, LPV) *Y. pestis* EV NIEG широко используется для профилактики у человека более 70 лет. Однако антительный ответ к этой вакцине был изучен главным образом к капсультарному антигену F1 и LPS.

Французскими учеными [14] выбрана вакцинальная стратегия, основанная на живом, аттенуированном штамме *Y. pseudotuberculosis*, генетически почти идентичном виде *Y. pestis*, но менее патогенном и генетически более стабильном. Сконструирован штамм, названный V674TnF1, который является сильно аттенуированным ($LD_{50} \geq 10^{10}$ CFU, оральный путь) и обеспечивает 100% защиту против бубонной чумы после однократного подкожного введения 10^7 CFU V674pF1, даже когда была использована высокая доза заражения *Y. pestis* (10^5 CFU = $10^4 \times LD_{50}$).

W. Sun et al. [40] получили аттенуированный штамм *Y. pseudotuberculosis*, синтезирующий гибридные белки, состоящие из YopE, сшитых с LcrV (V-антиген, супрессирующий воспалительный ответ в ранней стадии инфекции) или LcrV221 и доставляемые через систему секреции III типа (T3SS). Эти белки могут быть транслоцированы в цитоплазму культуральных клеток HeLa. Мыши, орально иммунизированные аттенуированным штаммом *Y. pseudotuberculosis*, синтезирующим YopE – LcrV, продуцировали высокий уровень секреторного IgA и также были значительно защищены к интраназальному заражению примерно 10^4 CFU вирулентной *Y. pestis* (примерно $100 LD_{50}$).

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что на настоящий момент по проблеме иерсиниозов перспективными для российских ученых следует считать:

1. Поиск и изучение новых факторов патогенности, детерминируемых плазми-

дой pVM82 у дальневосточных штаммов *Yersinia pseudotuberculosis* I серотипа, что будет способствовать углубленному пониманию сложности и многообразия взаимодействия этого патогена и макроорганизма, а также идентификации ранее неизвестных механизмов развития эпидемического псевдотуберкулеза.

2. Сравнительная характеристика инфекционных процессов, вызываемых разными плазмидными вариантами *Yersinia pseudotuberculosis*, в контексте раскрытия закономерностей защитных механизмов системы врожденного иммунитета и иммунопатологии эпидемического псевдотуберкулеза.

Список литературы

- Афанасьев М.В., Остяк А.С., Балахонов С.В. Апробация метода мaa-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией для идентификации возбудителя чумы // Клини. Лаб. диагностика. 2014. – № 8. – С. 39–43.
- Дробот Е.И. Реактивность клеток врожденного иммунитета при инфекции, вызванной разными плазмидными вариантами *Yersinia pseudotuberculosis*: Автореф. дис. канд. биол. наук. – Владивосток, 2015. – 22 с.
- Набережных Г.А., Сидорин Е.В., Лапшина Л.А. и др. Влияние условий культивирования и плазмид вирулентности на экспрессию иммуноглобулинсвязывающий белков *Yersinia pseudotuberculosis* // Биохимия. – 2006. – Т. 71. – № 11. – С. 1577–1582.
- Север И.С. Влияние pVM82 *Yersinia pseudotuberculosis* на активность компонентов комплемента и фагоцитоз нейтрофилами крови человека // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 1996. – № 1. – С. 23–26.
- Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф. Псевдотуберкулез. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2001. – 254 с.
- Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Дробот Е.И. Новые аспекты патологии псевдотуберкулеза // Архив патологии. – 2012. – Т. 74. – № 3. – С. 60–64.
- Тимченко Н.Ф., Ермолаева С.А., Адгамов Р.Р. и др. Возбудитель дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (псевдотуберкулез человека) – клон *Yersinia pseudotuberculosis* // III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Инфекции, обусловленные иерсиниями» (12–14 октября, 2011). – СПб., 2011. – С. 209–210.
- Ценева Г.Я., Солодовникова Н.Ю., Воскресенская Е.А. Молекулярные аспекты вирулентности иерсиний // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4. – № 3. – С. 248–266.
- Шурыгина И.А., Чеснокова М.В., Климов В.Т. и др. Псевдотуберкулез. – Новосибирск: Наука, 2003. – 320 с.
- Brodsky I.E., Medzhitov R. Reduced secretion of YopJ by *Yersinia* *limites* in vivo cell death but enhances bacterial virulence // PLoS Pathog. – 2008. – 4:e1000067. Режим доступа:
- [Электронный ресурс]: doi: 10.1371/journal.ppat.1000067.
- Carniel E. From *Y. pseudotuberculosis* to *Y. pestis* // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инфекции, обусловленные иерсиниями». – СПб., 2011. – С. 125.
- Ch'ng S.L., Octavia S., Xia S. et al. Population structure and evolution of pathogenicity of *Yersinia pseudotuberculosis* // Appl. Environ. Microbiol. – 2011. Vol. 77. – P. 768–775.
- Cornelis G.R. The type III secretion injectisome, a complex nanomachine for intracellular toxin delivery // Biol. Chem. – 2010. – Vol. 391. – No 7. – P. 745–751. Режим доступа: [Электронный ресурс]: doi: 10.1515/BC.2010.079.

15. Derbise A., Hanada Y., Khalife M. et al. Vaccination against bubone plaque using a live stably capsulated *Yersinia pseudotuberculosis* // The 11 International Symposium on Yersinia. – 2013. – China, Suzhou, 2013. – P. 21.
16. Despeyroux D., Phillpotts R., Watts P. Electrospray mass spectrometry for detection and characterization of purified cricket paralysis virus (CrPV) // Rapid Commun. Mass Spectrom. – 1996. – Vol. 10. – No. 8. – P. 937–941.
17. Eppinger M., Rosovits M.J., Fricke W.F. et al. The complete genome sequence of *Yersinia pseudotuberculosis* IP31758, the causative agent of Far East scarlet-like fever // PLoS Genet. 3, e142.2007.
18. Fukushima H., Matsuda Y., Seki R. et al. Geographic heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains // J. Clin. Microbiol. – 2001. – Vol. 39. – P. 3541–3547.
19. 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, 182051. doi: 10.4061/2011/182051.
20. Ginsburg A.L., Shubin F.N., Shovadaeva G.A. et al. A new pathogenic trait encoded by *Yersinia pseudotuberculosis* pVM82 plasmid // Genetica. – 1988. – Vol. 24. – P. 1562–1571.
21. Hueck C. Type III protein secretion system in bacterial pathogens of animals and plants // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 1998. – Vol. 62. – P. 379–433.
22. Knapp W. Pseudotuberculosis in human clinical aspects diagnosis therapy and epidemiology // Ther. Umsch. – 1968. – N. 25. – P. 195–200.
23. Kolaczowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation // Nat. Rev. Immunol. – 2013. – Vol. 13. – No 3. – P. 159–175. doi: 10.1038/nri3399.
24. Krishnamurthy T., Ross P.L., Rajamani U. Detection of pathogenic and non-pathogenic bacteria by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry // Rapid Commun. Mass Spectrom. 1996. Vol. 10. – No. 8. P. 883–888.
25. Lasch P., Drevinek M., Nettermann H. et al. Characterization of *Yersinia* using MALDI-TOF mass spectrometry and chemometrics // Anal. Chem. – 2010. – Vol. 82. – P. 8464–8475.
26. Laukkanen-Ninios R., Didelot X., Jolley K. et al. Population structure of the *Yersinia pseudotuberculosis* complex according to multilocus sequence typing // Environ. Microbiol. – 2011. – Vol. 13. – P. 3114–3127.
27. Mollaret H. Le laboratoire d'hygiène et de diagnostic d'infection humaine a bacilli de Massager et Vignal // Gaset. Med. – Paris, 1965. – P. 3457–3476.
28. Norenberg D., Wieser A., Magiuseppe G. et al. Molecular analysis of a novel Toll/interleukin-1 receptor (TIR)-domain containing virulence protein of *Y. pseudotuberculosis* among Far East scarlet-like fever serotype I strains // Intern. J. Med. Microbiol. – 2013. – Vol. 303. – P. 583–594.
29. Peters K.N., Dhariwala M.O., Hughes-Hanks J.M. et al. Early apoptosis of macrophages modulated by injection of *Yersinia pestis* YopK promotes progression of primary pneumonic plague // PLoS Pathog. – 2013. – Vol. 9, No 4. – e1003324. Режим доступа: [Электронный ресурс]: doi:10.1371/journal.ppat.1003324.
30. Plekhova N.G., Somova L.V., Drobot E.I., Shubin F.N. The functional Feature of Innate Immunity Cells infected by *Yersinia pseudotuberculosis* // The 11 International Symposium on Yersinia. – China, Suzhou, 2013. – P. 38.
31. Plekhova N.G., Somova L.M., Drobot E.I. Metabolism of Innate Immune Cells in Bacterial Infections // Biomedical Chemistry. – 2014. – Vol. 8. – No 2. – P. 155–163.
32. Philip N. H., Brodsky I. E. Cell death programs in *Yersinia* immunity and pathogenesis // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2012. – Vol. 2. – No 149. Режим доступа: [Электронный ресурс]: doi: 10.3389/fcimb.2012.00149.
33. Rakin A., Schneider L., Podladchikova O. et al. Hunger for iron: the alternative siderophore iron scavenging systems in highly virulent *Yersinia* // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2012. – Vol. 2. – P. 131–137.
34. Rajerison M.M., Razafimandimby H.H., Samuel S. et al. Epidemiological features of Pneumonic plague in Madagascar with special emphasis on Ambilobe and Faratsiho events // The 11 International Symposium on Yersinia. – China, Suzhou, 2013. – P. 73.
35. Rastawicki W., Szych J., Rokosz N. et al. Emergence of high pathogenicity *Yersinia enterocolitica* bioserotype 1B/O:8 infections in Poland // The 11 International Symposium on Yersinia. – China, Suzhou, 2013. – P. 74.
36. Reuter S., Connor T.R., Barquist L. et al. Parallel independent evolution of pathogenicity within the genus *Yersinia* // The 11 International Symposium on Yersinia –China, Suzhou, 2013. – P. 102.
37. Savina C., Martina L., Bouchierb Ch. et al. The *Yersinia pseudotuberculosis* complex: Characterization and delineation of a new species, *Yersinia wautersii* // Intern. J. Med. Microbiol. – 2014. – Vol. 304. – P. 452–463.
38. Schmid B.V., Buntgen U., Easterday R. et al. The pulse of Asia: the Black Death and successive reintroductions of plague into Europe // The 11 International Symposium on Yersinia. – China, Suzhou, 2013. – P. 46.
39. 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 // The 11 International Symposium on Yersinia. – China, Suzhou, 2013. – P. 71.
40. Sprague L.D., Scholz H.C., Amann S. et al. *Yersinia similis* sp. nov. // J. Syst. Evol. Microbiol. – 2008. – Vol. 58. – P. 952–958.
41. Sun W., Sanapala Sh., Olinzock J., Curtis R. LCRV Delivered Via type III secretion system of live attenuated *Yersinia pseudotuberculosis* enhances immunogenicity against plague // The 11 International Symposium on Yersinia. – China, Suzhou, 2013. – P. 48.
42. Westermark L., Fahlgren A., Fallman M. *Yersinia pseudotuberculosis* Efficiently Escapes Polymorphonuclear Neutrophils during Early Infection // Infect. Immun. – 2014. – Vol. 82. – No3. – P. 1181–1191.
43. Zhou Zh., Cui Y., Carniel E., Yang R., Achtman M. Genetic diversity within the *Yersinia pseudotuberculosis* Complex // The 11 International Symposium on Yersinia. – China, Suzhou, 2013. – P. 96.