

РАЗВИТИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ФАКТОРАХ ПАТОГЕННОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОЙ СКАРЛАТИНОПОДОБНОЙ ЛИХОРАДКИ (ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА ЧЕЛОВЕКА)

Нэлли Федоровна ТИМЧЕНКО

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН
690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1

В обзоре изложены материалы, отражающие основные этапы развития представлений о факторах патогенности возбудителя дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки – *Yersinia pseudotuberculosis* (ДСЛ, псевдотуберкулез человека). Отражены ключевые аспекты стратегии патогенности *Yersinia pseudotuberculosis*, связанные с инвазией бактерий в клетки, их способностью противостоять фагоцитозу, выживать и размножаться в клетках, продуцировать токсины. Приведены данные об использовании полученных сведений о факторах патогенности возбудителя для конструирования специфических диагностических тест-систем.

Ключевые слова: *Yersinia pseudotuberculosis*, инвазия, фагоцитоз, токсины.

В конце 50-х годов XX столетия на Дальнем Востоке России (Приморский край) начали регистрироваться крупные вспышки ранее неизвестного заболевания, названного до выяснения его этиологии дальневосточной скарлатиноподобной лихорадкой – ДСЛ [1]. Как было установлено позже, возбудителем этой болезни является *Yersinia pseudotuberculosis* [2]. Различия в клинике и эпидемиологии известного ранее псевдотуберкулеза и ДСЛ потребовали углубленного изучения микробиологии возбудителя, его факторов патогенности и патогенеза болезни.

В НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН около 60 лет разрабатываются вопросы микробиологии, эпидемиологии, патогенеза, диагностики ДСЛ и экологии возбудителя. Названные направления научных исследований весь этот период времени возглавлял академик РАМН Г.П. Сомов. Полученные результаты были оценены присуждением в 1989 г. группе сотрудников института Государственной премии СССР за разработку и внедрение в практику новых методов диагностики, профилактики и лечения псевдотуберкулеза.

В настоящем обзоре излагаются материалы, отражающие основные этапы развития представлений о факторах патогенности с инвазивной, антифагоцитарной и токсической функциями *Y. pseudotuberculosis*, возбудителя дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (псевдотуберкулеза человека). Акцент сделан на вкладе ученых НИИ эпидемиологии и микро-

биологии СО РАМН в разработку теоретических вопросов микробиологии ДСЛ, в том числе факторов патогенности, и систем диагностики этой болезни.

В период 1960–1970 гг. впервые в сравнительном аспекте было изучено более 300 изолятов *Y. pseudotuberculosis*, выделенных от больных ДСЛ [3]. Выявлена способность возбудителя ДСЛ, выращенного при пониженной температуре (18–22 °С), проникать в цитоплазму клеток теплокровного организма и повреждать их, противостоять фагоцитозу, проникать, выживать и даже размножаться в макрофагах, повреждать их, продуцировать токсины. Токсическое действие возбудителя на организм нейтрализовалось сывороткой человека, переболевшего ДСЛ. В дальнейшем полученные результаты были подтверждены многими исследователями и явились основанием для последующих глубоких разработок в названных направлениях [4–11].

Однако при изучении культурально-морфологических, тинкториальных, биохимических, серологических свойств и вирулентности для мышей не обнаружено различий между возбудителем ДСЛ и типовыми штаммами *Y. pseudotuberculosis*, а также штаммами, изолированными от грызунов и из внешней среды. Установлено также, что ДСЛ чаще всего вызывал возбудитель I серологического типа (82 %), реже – III (16,7 %) и IV (0,9 %) типов. Было высказано мнение, что выявить какие-либо особенности у возбудителя ДСЛ не удалось ввиду ограничен-

Тимченко Н.Ф. – д.м.н., проф., зав. лабораторией молекулярных основ патогенности бактерий,
e-mail: ntimch@mail.ru

ности на тот период времени методов исследования. В последующие годы было установлено, что ДСЛ вызывает возбудитель 1b серотипа, несущий плазмиды молекулярной массой 82 и 48 МД [12]. В настоящее время выявлены различия при секвенировании геномов штаммов *Y. pseudotuberculosis*, изолированных от больного ДСЛ и от больного псевдотуберкулезом с симптомами желудочно-кишечной патологии [13]. Предполагается, что эти различия могут отражаться на вирулентности возбудителей.

В этот начальный период изучения возбудителя ДСЛ впервые в нашей стране была создана и внедрена в работу лабораторий практического здравоохранения система бактериологической и серологической диагностики болезни [3, 14, 15].

В последующие десятилетия продолжалась углубленная разработка вопросов стратегии патогенности возбудителя ДСЛ при взаимодействии с эндо- и эктотермными организмами [16–18]. Совокупность полученных данных о факторах патогенности *Y. pseudotuberculosis* позволила сформулировать положение о том, что патогенность этого микроорганизма является полидетерминантным признаком, в ее основе лежит ряд функций: способность проникать в организм, противостоять его защитным системам, размножаться вне- и внутриклеточно, продуцировать токсины. В механизмах реализации этих процессов участвуют биомолекулы бактерий, которые кодируются хромосомными генами и генами плазмиды вирулентности (молекулярной массой 48 МД). На их экспрессию существенное влияние оказывают факторы окружающей среды, в частности температура.

Г.П. Сомов [19], проведя анализ эпидемиологических данных, обосновал новое научное направление – изучение психрофильности *Y. pseudotuberculosis*. Возникли вопросы: отражается ли это свойство на вирулентности возбудителя ДСЛ и каково его патогенетическое значение? В ряде работ раскрыто значение этого феномена при псевдотуберкулезе, обоснованы закономерности и выявлены механизмы формирования высокой патогенности у популяции *Y. pseudotuberculosis* и снижение ее под влиянием температуры [16]. Основными свойствами, которые усиливаются при низкой положительной температуре, а реализуются на этапе инициации инфекции, являются подвижность, хемотаксис, высокий адгезивный потенциал, клеточная и тканевая инвазивность, а также способность продуцировать токсины. Важно, что в этих условиях бактерии не утрачивают плазмиду вирулентности и детерминируемые

ею свойства. В результате популяция *Y. pseudotuberculosis* при низкой положительной температуре поддерживает высокую вирулентность. На основании этих данных сформулировано новое представление об этапах развития инфекционного процесса при псевдотуберкулезе (о входных воротах, путях генерализации, скорости проникновения и распространения возбудителя в макроорганизме).

Значительный прогресс достигнут в понимании начального этапа развития псевдотуберкулезной инфекции. При рассмотрении первой функции патогенности – способности бактерий проникать в организм – обращает на себя внимание тот факт, что заражение при ДСЛ происходит через инфицированные продукты, хранившиеся при пониженной температуре [19]. В этих условиях у бактерий выражена экспрессия генов вирулентности хромосомы и снижена экспрессия генов плазмиды вирулентности. Основными свойствами *Y. pseudotuberculosis*, связанными с патогенностью, на этом этапе инфекционного процесса являются адгезивность, инвазивность и токсигенность, которые реализуются уже в первые минуты попадания возбудителя в организм. Бактерии преодолевают защитный барьер слизистой оболочки кишечника, активно проникая в специализированные М-клетки эпителия и через эпителий в кровяное русло и ткани [18, 20]. Основную роль в проникновении *Y. pseudotuberculosis* в клетки играет взаимодействие поверхностного белка бактерий – инвазина с рецептором эукариотической клетки – интегрином [6, 8, 21].

Инвазин *Y. pseudotuberculosis*, кодируемый хромосомным геном *inv*, представляет собой мультидоменный белок, состоящий из 986 аминокислотных остатков, имеет N-концевой домен длиной 503 аминокислотных остатка, локализуется во внешней мембране, обеспечивая представление С-концевого домена (192 аминокислоты) на поверхности бактериальной клетки. Ключевую роль в эффективном связывании инвазина с интегрином играют аминокислоты, расположенные в С-конце белка.

С целью углубления знаний о механизмах инвазии возбудителя ДСЛ в последние годы исследована генетическая вариабельность функционально-значимого домена *inv*-гена изолятов *Y. pseudotuberculosis*, выделенных от больных ДСЛ, грызунов и из внешней среды на территории России в период с 1967 по 2008 г. (84 штамма) [22, 23]. Для всех изолятов была определена последовательность 600 пар нуклеотидов (п. н.) гена *inv*, кодирующих с 667 по 866 аминокислоты инвазина. Выявлено 3 аллельных вари-

анта. Аллель 1 преобладал, он обнаружен у 76 изолятов. В базе данных GenBank аллель 1 представлен штаммом IP31758, выделенным на Дальнем Востоке РФ [13]. Аллель 2 отличался от аллеля 1 по трем позициям: G₂₂₉₉C, T₂₃₀₀C и T₂₃₀₂C. Замены в положениях 2299 и 2302 были несинонимическими и приводили к заменам Ser₇₆₈Thr и Val₇₆₉Ala в последовательности белка. Аллель 2 был найден у 6 изолятов. Аллель 3 отличался от аллеля 2 одной синонимической заменой G₂₃₂₄T и был найден у двух штаммов *Y. pseudotuberculosis* III серотипа, а большинство изолятов, относящихся к I серотипу, несли аллель 1. При анализе распределения аллелей в субпопуляциях иерсиний, сформированных в зависимости от источника и региона выделения, было установлено, что субпопуляция изолятов, выделенных от грызунов, достоверно отличалась от субпопуляции бактерий, вызвавших инфекционный процесс у людей, и субпопуляции бактерий, выделенных из абиотических объектов ($p < 0,05$). Если среди изолятов, полученных от больных людей, преобладал аллель 1 (95 %), то среди изолятов, выделенных от грызунов, аллели 1 и 2 встречались с сопоставимыми частотами (55 и 45 % соответственно). Полученные данные свидетельствуют о низкой вариабельности функционального домена *inv*-гена *Y. pseudotuberculosis*, возбудителя ДСЛ [23].

Преодолев барьер слизистой оболочки, *Y. pseudotuberculosis* подвергаются действию бактерицидных факторов среды организма. В связи с этим представляет интерес вопрос: какими будут стратегия и тактика возбудителя при встрече со следующим эшелоном защиты макроорганизма после эпителия? Выявлена роль продуктов экспрессии генов хромосомы и плазмиды вирулентности в развитии ранней и поздней устойчивости бактерий псевдотуберкулеза к бактерицидному действию сыворотки крови [24].

К настоящему времени получено много данных о том, что антифагоцитарная стратегия иерсиний связана с III типом системы секреции белков, которая запускается при контакте микроорганизмов с эукариотической клеткой и кодируется генами плазмиды вирулентности [7]. С помощью этого механизма обеспечивается транслокация эффекторных белков бактерий через мембраны внутрь клетки. Механизмы функционирования этих белков в макроорганизме продолжают интенсивно исследоваться [25–27].

Имеющиеся сведения о токсинах *Y. pseudotuberculosis* позволили сделать заключение, что возбудитель ДСЛ продуцирует несколько белковых токсинов, которые вносят существенный

вклад в развитие патологии при псевдотуберкулезе и, по всей вероятности, обуславливают полиморфизм клинических проявлений болезни [17].

Известны следующие белковые токсины *Y. pseudotuberculosis*, кодируемые генами хромосомы и плазмиды вирулентности: ТСТ – термостабильный летальный токсин молекулярной массой 45 кДа [18, 28], ТЛТ – термолабильный летальный токсин, 200 кДа [29–32], YopE – цитотоксин (*Yersinia outer protein*), 23 кДа [7], CnfY – цитотоксический некротизирующий фактор иерсиний (*cytotoxic necrotizing factor Yersinia*), 110–115 кДа [33, 34], YPM – митоген *Yersinia pseudotuberculosis*, 14 кДа [35, 36]. Исследования в этой области позволили углубить понимание механизмов действия токсинов возбудителя псевдотуберкулеза на организм [32, 37–40].

N.F. Timchenko et al. [41] исследовали вариабельность фрагментов генов *yopE* и *cnfY*, кодирующих функционально-значимые домены токсинов YopE и CnfY *Y. pseudotuberculosis*. Мишенями этих токсинов являются ГТФазы, относящиеся к Rho-семейству, которые играют важную роль в перестройке цитоскелета эукариотической клетки. Белок YopE ускоряет гидролиз ГТФазы, что приводит к ее временной инактивации, напротив, CnfY вызывает конститутивную активацию фермента.

Для молекулярно-генетических исследований в работе использовано 32 штамма *Y. pseudotuberculosis*, изолированных из кала людей, больных дальневосточной scarлатиноподобной лихорадкой, а также из овощей, органов грызунов в эпидемические периоды в России за период 1967 по 2008 г. Фрагменты генов, кодирующие функциональные домены изучаемых токсинов, амплифицированы в полимеразной цепной реакции, и определена последовательность ампликонов. Длина фрагмента гена *yopE* составила 425 п. н., гена *cnfY* – 1041 п. н. Для Rho-связывающего домена белка YopE выявлено 3 аллеля. Все нуклеотидные замены были несинонимическими и приводили к аминокислотным заменам. Результаты свидетельствуют о высокой степени консервативности функционально-значимого фрагмента гена, что, по-видимому, говорит о важной роли YopE белка в биологии и вирулентности *Y. pseudotuberculosis*.

При анализе последовательности гена *cnfY* у подавляющего большинства штаммов, изолированных от больных ДСЛ, выявлена делеция фрагмента, кодирующего функционально важный Rho-домен. Сайт делеции размером 931 п. н. картирован. Полноразмерная копия гена

cnf выявлена только у двух штаммов из всей коллекции. Эти результаты дают основание поставить под сомнение роль *CnfY*-токсина в патогенезе ДСЛ.

Помимо фундаментальной ценности полученные данные по изучению токсинов возбудителя ДСЛ способствовали созданию новых видо- и родоспецифических диагностических тест-систем, которые успешно применяются для выявления псевдотуберкулеза [16, 42, 43].

Поскольку, как правило, заражение псевдотуберкулезом происходит через инфицированные объекты окружающей среды (почва, вода, овощи и другие пищевые продукты), возникла необходимость исследовать патогенный потенциал *Y. pseudotuberculosis* и возможность его реализации при обитании возбудителя вне теплокровного организма. Разработки в этом направлении позволили выявить, что при пониженной температуре среды обитания *Y. pseudotuberculosis* поддерживают высокий потенциал патогенности при взаимодействии не только с эндо-, но и с эктотермными организмами и растениями, они способны реализовать адгезивные, инвазивные, токсические свойства, выживать и размножаться в фагоцитах и тканях, вызывая при этом патологический процесс и даже гибель эктотермных животных и растений, формировать биопленки, переходя в них в некультивируемое состояние, и продуцировать токсины [18, 44–47].

В заключение можно с уверенностью сказать, что, несмотря на почти 60-летний период изучения возбудителя дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки и более чем 100-летний период изучения *Y. pseudotuberculosis*, остается открытым вопрос о том, почему появилась такая эпидемическая форма псевдотуберкулеза с характерной клинической картиной. Исследователи только начали подходить к выявлению у возбудителя ДСЛ факторов патогенности, раскрытию механизмов их действия и осознанию роли в общей стратегии патогенности этого вида *Yersinia*. Несомненно, результаты будущих исследований позволят ответить на этот вопрос и внесут значительный вклад в раскрытие роли биомолекул патогенности возбудителя в патогенезе ДСЛ, а также в биологии и экологии *Y. pseudotuberculosis*.

БЛАГОДАРНОСТИ

Благодарю сотрудников лаборатории молекулярных основ патогенности бактерий НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН к.б.н. Е.П. Недашковскую, к.б.н. Е.В. Персиянову, д.м.н. Б.Г. Андриюкова, а также д.б.н. С.А. Ер-

молаеву (НИИ эпидемиологии и микробиологии РАМН им. Н.Ф. Гамалеи, Москва) за сотрудничество в работе и при обсуждении рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грунин И.И., Сомов Г.П., Залмовер И.Ю. Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка // Военно-медицинский журн. 1960. (8). 62–66.
Grunin I.I., Somov G.P., Zalmover I.Y. Far East scarlet-like fever // *Voenno-meditsinskii zhurn.* 1960. (8). 62–66.
2. Знаменский В.А., Вишняков А.К. Этиология дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки // Журн. микробиологии. 1967. (2). 125–130.
Znamenskiy V.A., Vishnyakov A.K. Etiology of Far East scarlet-like fever // *Zhurn. mikrobiologii.* 1967. (2). 125–130.
3. Тимченко Н.Ф. Материалы по микробиологической характеристике возбудителя дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (псевдотуберкулез человека): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 1972.
Timchenko N.F. Materials on microbiological characteristics of Far East scarlet-like fever (pseudotuberculosis of human): abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Vladivostok, 1972.
4. Ценева Г.Я., Полоцкий Ю.Е., Клеганов В.К. и др. Выбор моделей для определения патогенных свойств возбудителя псевдотуберкулеза // Журн. микробиологии. 1982. (11). 68–71.
Tseneva G.Ya., Polotskii Yu.E., Kleganov V.K. et al. Selection of models for definition of pathogenic attributes of the agent of pseudotuberculosis // *Zhurn. mikrobiologii.* 1982. (11). 68–71.
5. Сомов Г.П., Беседнова Н.Н., Дзадзиева М.Ф. и др. Иммунология псевдотуберкулеза. Новосибирск: Наука, 1985. 182 с.
Somov G.P., Becednova N.N., Dzadzиеva M.F. et al. Immunology of pseudotuberculosis. Novosibirsk: Nauka, 1985. 182 p.
6. Isberg R.R., Voorhis D., Falkow S. Identification of invasion: a protein that allows enteric bacteria to penetrate cultured mammalian cells // *Cell.* 1987. (50). 769–778.
7. Cornelis G.R., Boland A., Boyd A.P. et al. The virulence plasmid of *Yersinia*, an antihost genome // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1998. 62. (4). 1315–1352.
8. Van Nhieu G.T., Isberg R.R. The *Yersinia pseudotuberculosis* invasion protein and human fibronectin bind to mutually exclusive sites on the alpha 5 beta 1 integrin receptor // *J. Biol. Chem.* 1991. 266. (36). 24367–24375.

9. Carniel E. The *Yersinia* high-pathogenicity island // Int. Microbiol. 1999. (2). 161–167.
10. Pujol C., Bliska J.B. The ability to replicate in macrophages is conserved between *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* // Infect. Immun. 2003. 71. (10). 5892–5899.
11. Moreau K., Lacas-Gervis S., Fujita N. et al. Autophagosomes can support *Yersinia pseudotuberculosis* replication in macrophages // Cell. Microbiol. 2010. 12. (8). 1108–1123.
12. Шубин Ф.Н. Экологические и молекулярно-генетические аспекты эпидемиологии псевдотуберкулеза: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Владивосток. 1993.
- Shubin F.N. Ecological and molecular-genetic aspects of pseudotuberculosis: abstract of thesis ... doctor of medical sciences. Vladivostok, 1993.
13. Eppinger M., Rosovitz 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. 2007. 3. (8). 1508–1523.
14. Серов Г.Д. Экспериментальные материалы по усовершенствованию бактериологической диагностики псевдотуберкулеза (дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 1969.
- Serov G.D. Experimental materials on improving of bacteriological diagnose of pseudotuberculosis (Far East scarlet-like fever (FESLF): abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Vladivostok, 1969.
15. Королюк А.М. Реакция непрямой гемагглютинации при псевдотуберкулезе – дальневосточной скарлатиноподобной лихорадке // Журн. микробиологии. 1967. (1). 121–125.
- Korolyuk A.M. Reaction of indirect hemagglutination in case of Far East scarlet-like fever (FESLF) // Zhurn. mikrobiologii. 1967. (1). 121–125.
16. Тимченко Н.Ф. Патогенетическое значение психрофильности *Yersinia pseudotuberculosis*: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Владивосток, 1989. 23 с.
- Timchenko N.F. Pathogenic importance of *Yersinia pseudotuberculosis* psychrophility: abstract of thesis ... doctor of medical sciences. Vladivostok, 1989. 23 p.
17. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н. и др. Псевдотуберкулез. М.: Медицина, 2001. 254 с.
- Somov G.P., Pokrovsky V.I., Besednova N.N. Pseudotuberculosis. M.: Meditsina, 2001. 254 p.
18. Тимченко Н.Ф., Недашковская Е.П., Долматова Л.С., Сомова-Исачкова Л.М. Токсины *Yersinia pseudotuberculosis*. Владивосток: Примполиграфкомбинат, 2004. 219 с.
- Timchenko N.F., Nedashkovskaya E.P., Dolmatova L.C., Somova-Isachkova L.M. Toxins of *Yersinia pseudotuberculosis*. Vladivostok: Poligrafkombinat, 2004. 219 p.
19. Сомов Г.П. Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка. М.: Медицина, 1979. 183 с.
- Somov G.P. Far East scarlet-like fever. M.: Meditsina, 1979. 183 p.
20. Тимченко Н.Ф. Основы патогенности *Yersinia pseudotuberculosis* // Тихоокеанский мед. журн. 2001. 2. 71–74.
- Timchenko N.F. Foundation of *Yersinia pseudotuberculosis* pathogenity // Tikhookeanskii med. zhurn. 2001. 2. 71–74.
21. Isberg R.R., Leong J.M. Multiple beta 1 chain integrins are receptors for invasion, a protein that promotes bacterial penetration into mammalian cells // Cell. 1990. 60. 861–871.
22. Адгамов Р.Р., Тимченко Н.Ф., Алленов А.В. и др. Вариабельность фрагмента гена *inv*, кодирующего функционально-значимый домен инвазина *Yersinia pseudotuberculosis* // Журн. мол. ген. микробиол. вирусол. 2010. (1). 16–21.
- Adgamov R.R., Timchenko N.F., Allenov A.V. et al. Variability of the *inv* gene fragment encoding a functionally important domain of *Yersinia pseudotuberculosis* invasion // Zhurn. mol. gen. microbiol. virusol. 2010. (1). 16–21.
23. Ермолаева С.А., Зайцева Е.А., Тимченко Н.Ф. и др. Вариабельность функциональных доменов факторов инвазии как молекулярная основа полигостальности возбудителей сапронозов // Тихоокеанский мед. журн. 2010. (4). 24–28.
- Ermolaeva S.A., Zaitseva E.A., Timchenko N.F. et al. Variability of functional domains of invasion factors as molecular basis for polyhostality of sapronosis-induced microorganisms // Tikhookeanskii med. zhurn. 2010. (4). 24–28.
24. Тимченко Н.Ф., Венедиктов В.С., Недашковская Е.П. Индуцированное температурой раннее и позднее развитие устойчивости к бактерицидному действию сыворотки крови у *Yersinia pseudotuberculosis* // Журн. микробиологии. 1992. (6). 2–5.
- Timchenko N.F., Venediktov V.S., Nedashkovskaya E.P. et al. Thermally induced rapid and slow development of resistance to the bactericidal action of blood serum in *Yersinia pseudotuberculosis* // Zhurn. mikrobiologii. 1992. (6). 2–5.
25. Aili M., Isaksson E.L., Hallberg B. et al. Functional analysis of the YopE GTF-ase-activating protein (GAP) activity of *Yersinia pseudotuberculosis* // Cell. Microbiol. 2006. 8. 1020–1033.

26. Zang Y., Murtha J., Roberts M.A. et al. Type III secretion decreases bacterial and host survival following phagocytosis of *Yersinia pseudotuberculosis* by macrophages // Infect. Immun. 2008. 76. (9). 4299–4310.
27. Mejia E., Bliska J.B., Viboud G.I. *Yersinia* controls type III effector delivery into host cells by modulating Rho activity // PLoS Pathog. 2008. 4. (1). e3.
28. Недашковская Е.П., Тимченко Н.Ф., Беседнов А.Л. и др. Термостабильный токсин *Yersinia pseudotuberculosis* // Журн. микробиологии. 1995. (4). 5–9.
- Nedashkovskaya E.P., Timchenko N.F., Besednov A.L. et al. Thermo-resistant toxin of *Yersinia pseudotuberculosis* // Zhurn. mikrobiologii. 1995. (4). 5–9.
29. Schar M., Thal E. Comparative studies on toxin of «*Pasteurella pestis*» and «*Pasteurella pseudotuberculosis*» // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1955. 88. (1). 39–42.
30. Brown J.A., West W.L., Banks W.M. et al. Some characteristics of heat-labile toxin from *Pasteurella pseudotuberculosis* // J. Infect. Dis. 1969. 119. (3). 229–236.
31. Пашин А.Ю. Совершенствование методов выделения и идентификации экзотоксина псевдотуберкулезного микроба: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 1986.
- Pashin A.Yu. Development of methods for finding and identification of exotoxin of *Yersinia pseudotuberculosis*: abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Saratov, 1986.
32. Покровский В.К., Тимченко Н.Ф., Недашковская Е.П. и др. Биологические свойства термолabileного летального токсина *Yersinia pseudotuberculosis* // Журн. микробиологии. 2008. (6). 63–66.
- Pokrovsky V.K., Timchenko N.F., Nedashkovskaya E.P. et al. Biological properties of heat-labile lethal toxin of *Yersinia pseudotuberculosis* // Zhurn. mikrobiologii. 2008. (6). 63–66.
33. Lockman H.A., Gillespie R.A., Baker B.D. et al. *Yersinia pseudotuberculosis* produces a cytotoxic necrotizing factor // Infect. Immun. 2002. 70. (5). 2708–2714.
34. Hoffman C., Pop M., Leemhuis J. et al. The *Yersinia pseudotuberculosis* cytotoxic necrotizing factor (CNFY) selectively activates RhoA // J. Biol. Chem. 2004. 279. (16). 16026–16032.
35. Uchiyama T., Miyoshi-Akiyama T., Kato H. et al. Superantigenic properties of a novel mitogenic substance produced *Yersinia pseudotuberculosis* isolated from patients manifesting acute and systemic symptoms // J. Immunol. 1993. 151. (8). 4407–4413.
36. Carnoy C., Mullet C., Muller-Alouf H. Superantigen YPMa exacerbates the virulence of *Yersinia pseudotuberculosis* in mice // Infect. Immun. 2000. 68. 2553–2559.
37. Разник С.Д. Характеристика биологического действия термостабильного токсина *Yersinia pseudotuberculosis*: дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 1999.
- Raznik S.D. Characteristic of biological action of *Yersinia pseudotuberculosis* thermostable toxin: abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Vladivostok, 1999.
38. Логвиненко А.А. Влияние термостабильного токсина *Yersinia pseudotuberculosis* на иммунную систему (экспериментальные исследования): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2000.
- Logvinenko A.A. The influence of thermostable toxin of *Yersinia pseudotuberculosis* on immune system (experimental investigation): abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Vladivostok, 2000.
39. Долматова Л.С., Шиткова О.А., Долматов И.Ю. и др. Термостабильный летальный токсин *Yersinia pseudotuberculosis* индуцирует апоптоз и ингибирует экспрессию рецепторов иммуноцитов голотурии к лектинам // Журн. микробиологии. 2006. (3, прил.) 23–28.
- Dolmatova L.S., Shitkova O.A., Dolmatov I.Yu. et al. Thermostable lethal toxin of *Yersinia pseudotuberculosis* induces apoptosis and inhibits expression receptors of holothuria immunocytes to lectin // Zhurn. mikrobiologii. 2006. (3, Suppl.). 23–28.
40. Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Дробот Е.И. и др. Патоморфологические изменения при экспериментальной токсинемии, вызванной термолabileным токсином *Yersinia pseudotuberculosis* // Тихоокеанский мед. журн. 2010. (3). 67–72.
- Somova L.M., Plekhova N.G., Drobot E.I. et al. Pathomorphological changes in case of experimental toxemia caused by thermolabile toxin *Yersinia pseudotuberculosis* // Tikhookeanskii med. zhurn. 2010. (3). 67–72.
41. Timchenko N.F., Adgamov R.R., Ermolaeva S.A. Variability of the functional domains of the Rho-modifying toxins of *Yersinia pseudotuberculosis* // Proc. 10th Int. Symp. on *Yersinia*. Ресифи, 2010. 75. P027.
42. Беседнов А.Л., Недашковская Е.П., Тимченко Н.Ф. Разработка видоспецифических диагностических препаратов на основе термостабильного токсина *Yersinia pseudotuberculosis* // Журн. микробиологии. 1997. (5). 52–54.
- Besednov A.L., Nedashkovskaya E.P., Timchenko N.F. Development of species-specific diagnostic preparation on the basis of *Yersinia pseudotuberculosis*

losis heat-stable toxin // Zhurn. mikrobiologii. 1997. (5). 52–54.

43. Тимченко Н.Ф., Павлова Т.Н. Андрюков Б.Г. и др. Использование родоспецифического диагностикума для выявления псевдотуберкулеза и иерсиниозов // Клин. лаб. диагност. 1998. (7). 24–34.

Timchenko N.F., Pavlova T.N., Andrukov B.G. Using of genus specific diagnosticum for diagnosing of pseudotuberculosis and yersiniosis // Klin. lab. diagnost. 1998. (7). 24–34.

44. Didenko L.V., Timchenko N.F. Electron immunocytochemical detection of thermolabile protein toxin of *Yersinia pseudotuberculosis* in different cultivation conditions // Proc. 50th Symp. of the society for histochemistry. Интерлакен, 2008. 2 Poster session abstr. 17.

45. Persiyanova E.V., Kiselev K.V., Bulgakov V.P. et al. Defense response mechanisms of Ginseng callus cultures induced by *Yersinia pseudotuberculosis*, a human pathogen // Rus. J. Plant Physiol. 2008. 55. 834–841.

46. Терентьева Н.Ф., Тимченко Н.Ф., Персианова Е.В. и др. Характеристика воздействия термолabile летального токсина *Yersinia pseudotuberculosis* на эмбриогенез и биосинтез ДНК, РНК и белка в эмбрионах морского ежа *Strongylocentrotus intermedius* // Тихоокеанский мед. журн. 2010. (3). 81–84 п.

Terentieva N.A., Timchenko N.F., Persiyanova E. V. et al. Characterizing of effect of thermolabile lethal toxin *Yersinia pseudotuberculosis* on embryogenesis and biosynthesis of DNA, RNA and protein in embryos of sea urchin *Strongylocentrotus intermedius* // Tikhookeanskii med. zhurn. 2010. (3). 81–84 с.

47. Тимченко Н.Ф., Елисейкина М.Г., Айздайчер Н.А. Взаимодействие *Yersinia pseudotuberculosis* с морскими одноклеточными водорослями // Тихоокеанский мед. журн. 2010. (3). 72–75.

Timchenko N.F., Eliseikina M.G., Aizdaicher N.A. Interaction of *Yersinia pseudotuberculosis* and marine unicellular algae // Tikhookeanskii med. zhurn. 2010. (3). 72–75.

THE DEVELOPMENT OF IDEA ABOUT PATHOGENICITY FACTORS OF FAR EASTERN SCARLET-LIKE FEVER AGENT (HUMAN PSEUDOTUBERCULOSIS)

Nelly Fedorovna TIMCHENKO

Institute of Epidemiology and Microbiology SB RAMS
690087, Vladivostok, Selskaya str., 1

This review testifies to further investigation of pathogenicity factors of *Yersinia pseudotuberculosis*, the agent of Far Eastern scarlet-like fever (FESLF – human pseudotuberculosis). The key aspects of pathogenic strategy of *Y. pseudotuberculosis*, associated with the invasion into cells, its ability to resist to phagocytosis, survive and multiply in cells, and produce toxins have been shown. In this connection some information about the received data use for constructing of specific diagnostic test systems has been introduced.

Key words: *Yersinia pseudotuberculosis*, invasion, phagocytosis, toxins.

Timchenko N.F. – doctor of medical sciences, professor, head of laboratory for molecular basis of bacteria pathogenicity, e-mail: ntimch@mail.ru