

Г.А.Афанасьева<sup>1</sup>, Н.П.Чеснокова<sup>1</sup>, С.М.Дальвадянец<sup>2</sup>, В.В.Кутырев<sup>2</sup>**ЭНДОТОКСИН *YERSINIA PESTIS*: ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ, РЕЦЕПЦИИ И МЕХАНИЗМОВ ИНДУКЦИИ ЦИТОПАТОГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ (ОБЗОР)**<sup>1</sup>ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет,<sup>2</sup>ФГУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов

Представлен обзор литературных данных о структуре, эффектах, механизмах рецепции липополисахарида (ЛПС) *Y. pestis*. ЛПС рассматривается как токсический фактор патогенности чумного микроба, инициирующий развитие структурных, метаболических и функциональных нарушений на начальном этапе чумной инфекции и интоксикации. Эффекты ЛПС на высоте развития клинических проявлений патологии имеют цитокинопосредованный характер и усиливаются в условиях гипоксического синдрома и свободнорадикальной дестабилизации биологических мембран.

*Ключевые слова:* *Yersinia pestis*, эндотоксин, липополисахарид (ЛПС), цитокины, гипоксия, липопероксидация.

Наличие природных очагов чумы, занимающих значительные территории, в том числе и в России, усиление международной и внутренней миграции населения, военные конфликты, а также возможность использования биотеррористами возбудителя в рецептуре биологических агентов создает неустойчивую эпидемиологическую обстановку и не только потенциальную, но и реальную угрозу возникновения вспышек чумы среди населения [2, 10, 29, 55, 62].

В настоящее время достигнуты большие успехи в разработке профилактических мероприятий с использованием различных методов вакцинации, а также методов этиотропного лечения чумной инфекции, основанных на использовании антибиотиков широкого спектра действия, сульфаниламидных, нитрофурановых препаратов и т.д. Антибактериальная терапия является, безусловно, главенствующей при всех клинических формах чумы, вне зависимости от темпа развития инфекционного процесса. Ее эффективность определяется ранней постановкой диагноза. Использование высокоэффективных бактерицидных препаратов освобождает организм от возбудителя, но не обеспечивает прекращение воздействия антигенов и токсинов последнего. Это обусловлено, с одной стороны, интенсивным распадом микробных клеток и освобождением в системный кровоток разнообразных токсических и ферментных факторов патогенности возбудителя (в том числе эндотоксина), обеспечивающих повреждение. С другой стороны, персистенция эндотоксина в организме сопровождается сорбцией его структурами различных органов и тканей, развитием сенсibilизации, вторичных иммунопатологических и метаболических нарушений, во многом определяющих тяжесть течения и исход заболевания. Значимость указанных вторичных расстройств, отсутствие высокоэффективных методов их медикаментозной коррекции обуславливает

необходимость дальнейшего изучения проблем патогенеза чумы, выявления общих закономерностей и особенностей эффектов токсинов и ферментов возбудителя и совершенствования принципов патогенетической терапии этого грозного заболевания.

Как известно, ведущая роль в патогенезе чумы и, в частности, эндотоксинового шока принадлежит эндотоксину *Yersinia pestis*. Понятие «эндотоксин» ассоциируют с ЛПС внешней мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий [56, 61], который выделяется в основном при разрушении бактериальных клеток. Существует также свободный эндотоксин, продуцируемый бактериями в сравнительно небольшом количестве [49, 62]. Важную роль в изучении ЛПС сыграли исследования, проведенные в «РосНИПЧИ «Микроб», где впервые в нашей стране был выделен эндотоксин чумного микроба и показано, что его фармакобиологическая активность типична для ЛПС грамотрицательных бактерий [13, 15–17].

Препараты ЛПС в водной среде имеют бислойную надмолекулярную структуру и высокий аффинитет как к растворимым компонентам биологических жидкостей, так и к рецепторным аппаратам клеточных мембран, что, по-видимому, и обеспечивает высокую активность эндотоксина [32, 35, 48, 57–59].

ЛПС чумного микроба расположен в наружном слое внешней мембраны клеточной стенки и относится к R-хемотипу, так как построен по типу гликолипидов, лишенных O-специфических олигосахаридов в отличие от ЛПС большинства грамотрицательных бактерий, паразитирующих в S-форме [56].

Основными структурными единицами ЛПС чумного микроба являются внутренний кор и липид А. Внутренний кор образован 3-дезоксид- $\alpha$ -D-манно-октулозойной кислотой, представленной двумя остатками L-глицеро- $\alpha$ -D-манно-гептозного трисахари-

да [48, 53, 59].

J.L.Hartley и соавт. (1974) выделили ЛПС чумного микроба, содержащий 29,2 % липида А. Последний, подобно липидным компонентам других ЛПС, обуславливает его активность и токсичность, не имеет специфических детерминант и перекрестно реагирует с антителами против большинства грамотригативных бактерий [41].

Липид А чумного микроба ковалентно связан с сахаридной частью, состоящей из 15 сахаров и образующей *cor*-регион. Наиболее важными для проявления эндотоксических свойств в составе макромолекулы ЛПС является область гликолипида и R-ядра. Иммунохимическая специфичность молекулы ЛПС *Y. pestis* зависит от первичной структуры ее полисахаридной части. Существенными факторами, влияющими на токсичность препарата, являются температура инкубации чумных бактерий, а также метод выделения ЛПС [12, 28].

В состав липида А эндотоксина *Y. pestis* входят глюкозамин, глюкозамин-6-фосфат, этаноламин и оксимиристиловая кислота. Остатки фосфорной кислоты в ЛПС соединены с четырьмя аминоарабинозильными остатками, а гликозидные фосфатные группы – с D-арабинозофуранозильным остатком или с фосфорилэтаноломином. Гидроксильные группы дисахарида ацелированы додекановой, гексадеценоевой, 3-окситетрадекановой и 3-додеканилокситетрадекановой кислотами. Аминогруппы дисахарида несут 3-окситетрадекановую и 3-додеканилокситетрадекановую кислоты [16]. В реакциях взаимодействия антиген-антитело с участием ЛПС существенную роль играют ацильные и ацилооксацильные группы липида А [37, 63].

В литературе есть мнение о существовании «фазовых вариаций» ЛПС, свойственных различным этапам взаимодействия в системе хозяин-паразит. При попадании бактерий чумы в организм теплокровного хозяина, то есть при изменении, в частности, температурных условий, происходит модификация программы считывания генома, и клетки бактерий приобретают иные черты фенотипа, позволяющие им выживать и размножаться в макроорганизме [1, 12].

Как оказалось, в организме хозяина в условиях лизиса бактериальных клеток ЛПС образует комплексы с белковыми молекулами, в частности с мышинным токсином, обладающим избирательной токсичностью в отношении мышей и крыс. В экспериментах с модифицированными формами ЛПС выяснено, что при образовании физико-химических связей между мышинным токсином и коровой частью ЛПС изменяется конформация последней, что сопровождается преобразованием токсически неактивной формы ЛПС в чрезвычайно токсичную. Потенцирующее влияние мышинового токсина на патогенные свойства ЛПС специфично, так как использование для этой цели других белков, например бычьего и человеческого сывороточных альбуминов, цитохрома С и мышинового гамма-глобулина, не влияет на степень ток-

сичности ЛПС [1, 37, 38].

Анализ литературных данных свидетельствует о множественности клеточных акцепторов чумного ЛПС и разнообразии посредников, участвующих в реализации системных эффектов эндотоксина. Первичными мишенями для эндотоксина являются полиморфно-ядерные лейкоциты, макрофаги, моноциты, клетки эндотелия и другие. Известно, что ЛПС запускает многочисленные цитокиносвязанные патологические процессы в организме, поскольку выступает в роли индуктора выработки провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и др. [11, 18, 32].

Рецепция эндотоксина может носить неспецифический характер и обеспечиваться, в частности, сродством липида А к биологическим мембранам клеток. Однако на поверхности клеток имеются и специфические для эндотоксина белковые рецепторы CD14, CD18, CD54, Toll-рецепторы и другие, для которых ЛПС выступает в роли молекулярного паттерна (*pathogen-associated molecular patterns*). Одним из первых рецепторов для ЛПС был открыт CD11 $\beta$ /CD18 или CR3-рецептор [48,59].

Так, CD14 и CD11/CD18 ( $\beta$ 2-интегриновые) рецепторы макрофагов способны связывать липид А ЛПС, что индуцирует цитокиновый иммунный ответ. CD14-рецептор (прежде известный как моноцит-специфический антиген) рассматривается как ключевой ЛПС-распознающий комплекс плазматической мембраны моноцитов, макрофагов, гранулоцитов, инициирующий развитие цитопатогенных реакций ЛПС. Причем, стимуляция CD14-рецепторов низкими дозами ЛПС обуславливает раннюю фазу инфекционного процесса. При высокодозовой стимуляции развитие воспалительного ответа опосредуется CD11/CD18-рецепторами [35].

CD14-дефицитные макрофаги, стимулированные ЛПС, не способны продуцировать ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. Нормальному цитокиновому ответу у таких макрофагов способствуют CD11/CD18-рецепторы [49].

Среди клеточных паттерн-распознающих рецепторов, постоянно экспрессированных на поверхности лейкоцитов, важную роль играют Toll-подобные рецепторы (*Toll-like receptor, TLR*), названные так благодаря их гомологии с белками *Drosophila Toll*, обеспечивающими иммунитет у растений и насекомых. В настоящее время идентифицировано 10 типов Toll-like-рецепторов (TLR), участвующих в процессах распознавания микробных компонентов и осуществляющих регуляцию активности генов, контролирующей синтез провоспалительных цитокинов (в частности ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12) и развитие процесса воспаления.

Лиганды для большинства TLR млекопитающих остаются недостаточно изученными, однако известно, что преимущественно TLR2 и TLR4, которые экспрессируются на различных типах лейкоцитов и на дендритных клетках, играют ведущую роль в распо-

знавании микробных продуктов, в котором принимают участие и другие белки, в частности, мембранный рецептор CD14 и адаптерная молекула MD2, обеспечивающая стабильность всего комплекса [9, 51]. В то же время очевидно, что макрофаги используют TLR для определения природы фагоцитируемого материала. Антибиотики способны усиливать TLR-опосредованную провоспалительную активность клеток-мишеней [27, 32, 49, 50, 60, 61].

Эндотоксин, попадая в кровоток, связывается также с LBP-белком плазмы крови (lipopolysaccharid binding protein), относящимся к категории острофазовых белков, продукция которого усиливается в печени в условиях инфекционного и токсического процесса. В комплексе с LBP-белком ЛПС транспортируется от мицеллярных агрегатов к мембранам и взаимодействует с CD14-рецепторами на поверхности клеток, в частности лейкоцитов, что ведет к их активации. LBP-белок нейтрализует активность ЛПС как эндотоксина и обеспечивает эффективное распознавание ЛПС клеточными рецепторами CD14 и TLR-4 [27].

Кроме того, в транспорте и связывании ЛПС участвует растворимая в плазме форма CD14 (sCD14) гликопротеиновой природы, обеспечивающая взаимодействие ЛПС с немиелиоидными клетками (эндотелиальными и эпителиальными) [9].

Однако катионные антимембранные пептиды (КАМП) – факторы неспецифической защиты клеток различных тканей – имеют более высокое сродство к ЛПС по сравнению с сывороточным LBP-белком и, таким образом, препятствуют связыванию ЛПС с TLR. Некоторые виды иерсиний, в том числе *Y. pestis*, обладают способностью противостоять КАМП, причем на уровень устойчивости к ним влияет температура культивирования бактерий [39, 40, 46, 53, 54].

Комплекс, образующийся при взаимодействии ЛПС с LBP-белком и растворимым CD14 (sCD14), доставляется к мембранно-связанному CD14 (mCD14). ЛПС, связанный с мембранным CD14, транспортируется к рецептору TLR-4-MD-2 с последующей олигомеризацией и запуском механизмов регуляции активности генов клетки-мишени. Так, проведение сигнала обеспечивается взаимодействием внутриклеточных доменов TLR-4 с адаптерным белком MyD88 и фосфорилированием с участием киназ IRAK1 и IRAC4. Вслед за этим происходит активация внутриклеточного фактора TRAF6, освобождение и транслокация в ядро транскрипционного фактора NFκB, что приводит к началу экспрессии генов цитокинов, NO-синтазы и генов других медиаторов и регуляторных молекул воспалительного процесса. В результате происходит активация клеточных функций, обеспечивающих фагоцитоз, представление антигенов, продукции NO, активных форм кислорода, низкомолекулярных медиаторов воспаления и группы провоспалительных цитокинов с полимодальными эффектами локального и системного действия, к которым относятся ИЛ-1,

ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО, интерфероны I типа, хемокины и другие [32, 33, 34, 50, 52].

В литературе существуют сведения о корреляции цитокининдуцирующей активности ЛПС в отношении TNF-α с изменениями структуры ЛПС в условиях низко- и высокотемпературного культивирования бактерий. Так, было показано, что более высокой TNF-α-индуцирующей активностью обладает ЛПС из культур чумного микроба, выращенных при температуре 28 °С, по сравнению с ЛПС-37. Различия в уровне индукции TNF-α согласуются с особенностями химического строения липида А в ЛПС-28 и ЛПС-37: одновременным присутствием тетар- и более высокоацилированных форм в первом и лишь тетраацилированной формы во втором. Наблюдалась общая тенденция повышения летальной токсичности препаратов ЛПС из штаммов, выращенных при низкой температуре [7, 8, 18].

Следует отметить, что эндотоксин чумного микроба не только рецептируется различными клетками, но и нарушает их структуру и функциональную активность. Так, ЛПС *Y. pestis* угнетает поглотительную и секреторную активность мононуклеарных фагоцитов. При этом наблюдаются изменения размеров и формы макрофагов, увеличивается объем цитоплазмы, появляются многочисленные вакуоли. Внутри фагоцитов ЛПС способен нейтрализовать действие катионных белков [1]. Г.И.Васильева и соавт. отмечают более выраженный эффект ЛПС-препаратов в отношении макрофагов мышей, чем морских свинок, который обусловлен, по-видимому, большей чувствительностью макрофагов мышей к цитотоксическому действию ЛПС [12].

Как указывалось выше, мишенями для эндотоксина могут быть и эндотелиальные клетки. Так, под влиянием эндотоксина увеличивается проницаемость эндотелия, повышается экспрессия на его поверхности адгезивных молекул для полиморфно-ядерных лейкоцитов. Развитие эндотелиальной дисфункции под влиянием ЛПС является ведущим патогенетическим фактором возникновения легочной гипертензии при эндотоксиновом шоке [64].

В настоящее время очевидна возможность прямого цитопатогенного воздействия токсических и ферментных факторов возбудителя на структурные элементы сосудистой стенки. Известно, что ЛПС, мышинный токсин, а также нейраминидаза, гиалуронидаза, фосфолипаза, протеазы чумного микроба воздействуют на компоненты межклеточного вещества, биологических мембран, такие как гиалуроновая кислота и продукты ее деградации, гликопротеиды, гликолипиды, олигосахариды, аминокислоты и пептиды, фосфолипиды и др. [3, 19, 22, 36, 47].

Эндотоксин, взаимодействуя с рецепторами практически всех клеток крови и эндотелия сосудов, обеспечивает нарушение баланса различных биорегуляторных молекул, в частности простагландинов [42]. Установлено, что ЛПС чумного микроба, как и другие бактериальные ЛПС, активирует

циклоксигеназный и липоксигеназный пути метаболизма ненасыщенных жирных кислот. Изменения содержания простагландинов под влиянием ЛПС обуславливают развитие процессов тромбообразования, внутрисосудистой коагуляции, вазо- и бронходилатацию [25, 42].

ЛПС воздействует и на систему комплемента, запуская параллельно спазм микрососудов и активацию свертывания крови. Гиперкоагуляционный сдвиг быстро сменяется гипокоагуляционными расстройствами, в основе которых лежит активация антикоагулянтной системы крови, развитие коагулопатии потребления и ДВС-синдрома. Показано прямое антитромбиновое действие ЛПС *Y. pestis* и его ингибирующее влияние на образование протромбинового и тромбинового комплексов. Большие дозы ЛПС приводят к развитию тяжелых нарушений гемодинамики, свойственных эндотоксическому шоку с последующим развитием полиорганной недостаточности и явлений Шварцмана [52].

Необходимо отметить, что нарушения гемостатического потенциала крови, активности антикоагулянтной и фибринолитической систем закономерно сочетаются с изменениями вязкостных свойств крови, а также индексов деформируемости и агрегации эритроцитов, коррелирующими с тяжестью клинических проявлений патологии [6].

Вслед за сорбцией токсических компонентов *Y. pestis* и развитием прямых цитопатогенных эффектов формируется гипоксия, как типовой патологический процесс, обуславливающий потенцирование эффектов возбудителя на молекулярно-клеточном, органном и системном уровнях.

Установлено, что гипоксия при чумной инфекции и интоксикации имеет сложный генез. Так, развитие циркуляторной гипоксии в динамике патологии обусловлено как прямым миокардиотоксическим эффектом факторов патогенности чумного микроба, так и расстройствами коагуляционного потенциала крови, изменениями активности антикоагулянтной и фибринолитической систем, нарушениями вязкости крови [19, 26].

Гемическая гипоксия при чумной инфекции и интоксикации обусловлена способностью различных ферментных факторов чумного микроба (гемолизина, аденилатциклазы и др.) вызывать дезорганизацию мембран эритроцитов [4]. Касаясь патогенеза тканевой гипоксии при указанной инфекционной патологии, необходимо отметить, что под влиянием мышечного токсина и основного соматического антигена происходит набухание митохондрий и нарушение сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования, транспорта электронов в ферментной цепи за счет торможения энзиматической активности дегидрогеназ [3]. Формирование тяжелой гипоксии при чумной инфекции и интоксикации может быть обусловлено нарушениями кровообращения в легочной ткани, развитием первичной и вторичной пневмонии, в тяжелых случаях – отека легких [20, 30, 31].

Как известно, гипоксия сопровождается формированием стереотипного комплекса структурной и функциональной дезорганизации биологических мембран клеток и субклеточных структур в результате образования высокоректогенных активных форм кислорода, обладающих способностью индуцировать процессы липопероксидации [44].

В серии работ проведена оценка роли токсических факторов патогенности *Y. pestis* в активации свободнорадикального окисления и недостаточности антиоксидантной системы крови в механизмах развития структурных и функциональных нарушений при экспериментальной чумной интоксикации. Так, данные, полученные в экспериментах на белых мышках и крысах, подтверждают вывод о том, что эффективным звеном цитопатогенных эффектов ЛПС чумного микроба является дозозависимая активация перекисного окисления липидов (ПОЛ). Об этом свидетельствует чрезмерное накопление продуктов ПОЛ в плазме крови и эритроцитах экспериментальных животных в динамике чумной интоксикации различной степени тяжести [5, 6, 44, 45]. Выявленные нарушения коррелируют со степенью выраженности аутоинтоксикации и изменением вязкостных свойств крови в динамике эндотоксемии [21, 45].

Приведенные данные литературы позволяют заключить, что эндотоксин является важнейшим фактором патогенности чумного микроба и обладает всеми свойствами ЛПС грамотрицательных бактерий, паразитирующих как в R- так и в S-фазе, в частности, рецептируется клетками крови и тканей различной морфофункциональной организации, играет иницирующую роль в формировании структурных, метаболических и функциональных нарушений на начальном этапе развития инфекции и интоксикации.

Ранняя диагностика и использование средств этиотропной терапии, позволяющей избежать летального исхода, не исключает взаимодействия эндотоксина с рецепторами различных клеток и индукции так называемых неспецифических биологических эффектов, типовых патологических реакций на клеточном, органном и системном уровнях, определяющих тяжесть течения, исход заболевания и требующих медикаментозной патогенетической коррекции.

Как указывалось выше, одним из значимых патогенетических факторов эндотоксикоза при чумной инфекции и интоксикации является формирование гипоксического состояния сложного генеза. Ведущим эффективным звеном дезинтеграции биологических мембран клеток в условиях гипоксии при чумной интоксикации является активация процессов свободнорадикального окисления. В связи с этим одним из перспективных патогенетически обоснованных принципов комплексной терапии чумной инфекции и интоксикации может быть использование антиоксидантов и антигипоксантов субстратного и регуляторного действия.

Вышесказанное свидетельствует о необходимости

сти разработки высокоэффективных методов патогенетической медикаментозной коррекции вторичных неспецифических расстройств при чумной инфекции и интоксикации, гарантирующих полную реабилитацию больного.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимов А.П. Факторы *Y. pestis*, обеспечивающие циркуляцию и сохранение возбудителя чумы в экосистемах природных очагов. Сообщение 1. Мол. генет., микробиол. и вирусол. 2002; 3:3–23.
2. Арутюнов Ю.И. Уроки эпидемии чумы в Индии. Эпидемиол. и инф. бол. 2004, 1:12–7.
3. Асеева Л.Е., Мишанькин М.Б., Гончаров Е.К. и др. Некоторые особенности действия «мышинного» токсина и антигенной фракции I *Y. pestis* на клетки чувствительных к чуме животных биол. эксп. биол. и мед. 1995; 2:193–5.
4. Асеева Л.Е., Мишанькин М.Б., Рублев В.Д. и др. Гемолитическая активность аденилатциклазы и ц-АМФ-связывающего белка *Y. pestis*. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1993; 6:10–1.
5. Афанасьева Г.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и принципы патогенетической коррекции вторичных метаболических расстройств в динамике чумной интоксикации [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Саратов; 1995.
6. Афанасьева Г.А., Чеснокова Н.П. Механизмы цитопатогенных эффектов эндотоксина *Y. pestis*. Успехи современного естествознания. 2007; 12(приложение):130.
7. Бахтеева И.В., Титарева Г.М., Шайхутдинова Р.З. и др. Изучение экспрессии TNF- $\alpha$  в сыворотке мышей при введении липоолигосахаридов (ЛОС) *Yersinia pestis*. В кн.: Сб. науч. тр., посв. 75-летию НИИ микробиологии МО РФ. Киров, 2003. С. 65–6.
8. Бахтеева И.В., Титарева Г.М., Шайхутдинова Р.З. и др. Способность липополисахарида *Yersinia pestis* вызывать эндотоксический шок. Успехи современного естествознания. 2003; 10:54.
9. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В., Веткова Л.Г. и др. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2004; 3:98–105.
10. Брюханова Г.Д. Актуальные аспекты эпидемиологии и микробиологии чумы в современных условиях [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Ставрополь; 2003.
11. Васильева Г.И., Иванова И.А., Беспалова И.А. и др. Сравнительная оценка нейтрофилокининдуцирующей активности липополисахаридов *Yersinia pestis* EV и *Escherichia coli*. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2001; 4:36–41.
12. Васильева Г.И., Беспалова И.А., Мишанькин М.Б. и др. Сравнительная оценка цитотоксического действия препаратов ЛПС *Yersinia pestis*, полученных разными методами. Фундаментальные исследования. 2005; 2:25.
13. Вейнблат В.И., Дальвадяну С.М., Веренков М.С. Методы получения и очистки капсульного антигена и эндотоксина возбудителя чумы. Лаб. дело. 1983; 12:37–9.
14. Домарадский И.В. Чума. М.: Медицина; 1998.
15. Дальвадяну С.М., Белобородов Р.А. Изучение токсических свойств антигена, изолированного из чумного микроба по методу Вестфала-Людеритца. Пробл. особо опасных инф. 1969; 2(6):138–42.
16. Дальвадяну С.М., Белобородов Р.А., Чуmachenko В.Д. Феномен местной тканевой реактивности Шварцмана при действии препаратов эндотоксина возбудителя чумы. Пробл. особо опасных инф. 1971; 2(18):40–1.
17. Дальвадяну С.М., Земцова И.Н., Белобородов Р.А. и др. Биологическая активность эндотоксина чумного микроба Пробл. особо опасных инф. Саратов, 1980. С. 31–3.
18. Дентовская С.В., Бахтеева И.В., Титарева Г.М. и др. Структурное разнообразие и эндотоксическая активность липополисахарида *Yersinia pestis*. Биохимия. 2008; 73(2):237–46.
19. Евлахова С.П., Мишанькин Б.Н. Очистка и некоторые свойства протеазы чумного микроба. Биотехнология. 1994; 8:21–4.
20. Заболотный Д.К. Научные результаты экспедиции. Легочная чума в Маньчжурии в 1910–1911 гг. Петроград. 1915. Т. 1. С. 6–11.
21. Инфекционный процесс. Под ред. Н.П.Чесноковой. М.: Академия естествознания; 2006. С. 37–56.
22. Лихолед В.Г., Кулешова Н.В., Сергеева Н.В. и др. Детекция эндотоксинов грамотрицательных бактерий по спектру частот электромагнитных излучений. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2007; 3:3–6.
23. Лобанов В.Н. Патологическая анатомия и патогенез чумы у человека. М.: Медгиз; 1956.
24. Мишанькин М.Б. Структурно-функциональная характеристика «мышинного» токсина чумного микроба [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Ростов н/Д; 1997.
25. Наумов А.В., Кузьмиченко И.А., Тараненко Т.М. Биохимические аспекты патогенности возбудителя чумы. Мед. паразитол. и паразитарн. бол. 1995; 4:17–22.
26. Николаев Н.И. Чума (клиника, диагностика, лечение, профилактика). М.: Медицина; 1968.
27. Пермяков Н.К., Аниховская И.А., Лихолед Н.В. и др. Иммуноморфологическая оценка резервов связывания эндотоксина полиморфноядерными лейкоцитами. Арх. патол. 1995; 2:4–7.
28. Понукалина Е.В. Состояние коагуляционного гемостаза при чумной интоксикации [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Саратов; 1990.
29. Попов Н.В., Безсмертный В.Е., Новиков Н.Л. и др. Современное состояние и прогноз эпизоотической активности природных очагов чумы Российской Федерации на 2007 год. Пробл. особо опасных инф. 2007; 1(93):11–6.
30. Поярков А.Ю., Сухоруков В.П., Романов В.Е. и др. Применение препарата инфукол ГЭК в комплексной терапии экспериментальной легочной чумы у обезьян павианов анубиусов на стадии эндотоксического шока. Вестник интенсивной терапии. 2004; 4:38–44.
31. Романов В.Е., Васильев Н.Т., Шабалин Б.А. и др. Изучение влияния антибактериальной терапии на эпидемическую опасность при экспериментальной легочной форме чумы у обезьян павианов гамадрилов. Антибиотики и химиотерапия. 2001; 46(4):16–8.
32. Рябиченко Е.В., Веткова Л.Г., Бондаренко В.М. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2004; 3:98–105.
33. Санкидзе Т.В., Тхилава Н.Г., Панава М.Б. и др. Роль свободных радикалов азота и кислорода в патогенезе ЛПС-индуцированной эндотоксемии. Бюл. эксп. биол. и мед. 2006; 2:172–6.
34. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления. Цитокины и воспаление. 2005; 4(1):3–10.
35. Сварь Аль А.В., Ценева Г.Я., Шендерович О.А. Липополисахарид иерсиний и его биологическая активность. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2006; 3:100–4.
36. Соколова Е.П. Механизмы активации токсических субстанций чумного микроба [автореф. дис. ... канд. биол. наук]. Ростов н/Д; 2002.
37. Соколова Е.П., Марченков В.И., Демидова Г.В. и др. Комплексы «мышинного» токсина чумного микроба с модифицированными формами липополисахарида *Yersinia pestis* и с липополисахаридами других бактерий. Биотехнология. 2001; 4:53–8.
38. Соколова Е.П., Гынянова В.И., Демидова Г.В. и др. Образование комплекса «мышинный» токсин – липополисахарид у *Yersinia pestis*. Биотехнология. 2000; 5:25–30.
39. Титарева Г.М. Влияние структуры полисахарида на устойчивость *Yersinia pestis* к бактерицидному действию катионных антимикробных пептидов и комплемента сыворотки крови [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. М.; 2008. 28 с.
40. Титарева Г.М., Фурсова Н.К., Бахтеева И.В. и др. Штаммовые отличия *Yersinia pestis* по чувствительности к бактерицидному действию полимиксина В. Успехи современного естествознания. 2003; 10:100.
41. Федорова В.А., Девдариани З.Л. Изучение антигенных детерминантов ЛПС *Yersinia pestis* с помощью моноклональных антител. Мол. генет., микробиол. и вирусол. 1998; 3:22–6.
42. Черкасова Г.Д., Шенелева Г.К., Венгров П.Р. и др. Простагландины и циклические нуклеотиды в динамике развития экспериментального синдрома интоксикации, вызываемого липополисахаридом *Yersinia pestis*. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1989; 1:3–6.
43. Черкасский Б.Л. Справочник по особо опасным инфекциям. М.: Медицина; 1996.
44. Чеснокова Н.П., Ледванов М.Ю. Активация свободнорадикального окисления – эфферентное звено типовых патологических процессов. Саратов; 2006.
45. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Афанасьева Г.А. Интегративные показатели реактогенности липополисахарида, полученного из вакцинного штамма EV *Yersinia pestis*. Мед. академ. журн. 2003; 3(3, приложение 4):86–7.
46. Шайхутдинова Р.З., Титарева Г.М., Баннов В.А. и др. Получение штаммов *Yersinia pestis*, чувствительных к полимиксину В, методом инсерционного мутагенеза. В кн.: Матер. 7 Межгос. науч.-практ. конф. государств-участников СНГ «Чрезвычайные ситуации межгосударственного значения в общественном здравоохранении в решениях Санкт-Петербургского саммита государств-участников «группы восьми» и санитарная охрана территорий государств-участников СНГ». Оболонск; 2006. С. 130–1.

47. *Achtman M., Morelli G., Zhu P. et al.* Microevolution and history of the plague bacillus *Yersinia pestis*. PNAS; 2004. 101:17837–42.
48. *Brade H.* Endotoxin in Health and Disease. N.Y.–Basel; 1999.
49. *Gutsmann T., Larrick J., Seydel U. et al.* Molecular mechanisms of rabbit CAP18 with outer membranes of gram-negative bacteria. Biochemistry. 1999; 38:13643–53.
50. *Heumann D.* CD14 and LPB in endotoxemia and infections caused by Gram-negative bacteria. J. Endotox. Res. 2001; 7(6):439–41.
51. *Hou L., Sasaki H., Stashenko P.* Toll-like receptor 4-deficient mice have reduced bone destruction following mixed anaerobic infection. Infect. Immun. 2000; 68(8):4681–7.
52. *Hurley J.C., Levin J.* The relevance of endotoxin detection in sepsis. In: Endotoxin in Health and Disease. H.Brade *et al.* (ed.). N.Y.–Basel; 1999. P. 841–854.
53. *Knirel A., Dentovskaya S., Senchenkova S. et al.* Structural features and structural variability of the lipopolysaccharide of *Yersinia pestis*, the cause of plague. J. Endotoxin Res. 2006; 12(6):3–9.
54. *Knirel Y., Kocharova N.A., Senchenkova S. et al.* A role of the lipopolysaccharide structure in the resistance of *Yersinia pestis* to the bactericidal of polymyxin b and serum. In: Abstracts of the 2006 NIAID Research Conference. Opatija, Croatia; 2006. P. 27.
55. *Lippi D., Conti A.* Plague, policy, saints and terrorists: a historical survey. J. Infect. 2002; 44(4):226–8.
56. *Minka S., Bruneteau M.* Isolation and chemical characterization of type R lipopolysaccharides of a hypovirulent strain of *Yersinia pestis*. Can. J. Microbiol. 1998; 44(5):477–81.
57. *Nicado H.* Outer membrane. In: Neidhardt F.C., Curtiss III R., Ingraham J.L. *et al.* *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*, Cellular and Molecular Biology. 2d ed. Washington, DC: American Society for Microbiology. 1996. P. 29–47.
58. *Nicado H.* Permeability of the lipid domains of bacterial membranes. In: Aloia R.C., Curtiss C.C., Gordon L.M. Membrane Transport and Information Storage. Advances in Membrane Fluidity. N.Y.: Alan Riss. 1990; 4:165–90.
59. *Proktor R.* Handbook of endotoxin. Elsevier Press, Amsterdam–N.Y.–Oxford, 1984.
60. *Savidge T.C., Newman P.G., Pan W.H.* Lipopolysaccharide-induced human enterocyte tolerance to cytokine mediated interleukin-8 production may occur independently of TLR-4/MD-2 signaling. Pediatr. Res. 2006; 59(1):89–95.
61. *Vita N., Lefort S., Sozzani P.* Detection and biochemical characteristics of the receptor for complexes of soluble CD14 and bacterial lipopolysaccharide. J. Immunol. 1997; 158(7):3457–62.
62. *Whitby M., Ruff T.A., Street A.C. et al.* Biological agents as weapons 2: anthrax and plague. Med. J. Austral. 2002, 176(12):605–8.
63. *Zahringer U., Lindner B., Rietschel E.* Chemical structure of lipid A: recent advances in structural analysis of biologically active molecules. In: Endotoxin in Health and Disease. H.Brade *et al.* (ed.). N.Y.–Basel; 1999. P. 93–114.
64. *Zhou Z., Jones B.* The vascular response to adrenergic stimulation in pithed rats following endotoxin. Circulat. Shock. 1990; 32:5566.

G.A.Afanasyeva, N.P.Chesnokova, S.M.Dalvadyantc, V.V.Kutyrev

**Endotoxin of *Yersinia pestis*:  
Structural Peculiarities, Mechanisms of Reception  
and Induction of Cytopathogenic Effects**

State Medical University, Saratov;

Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov

Modern data on the *Y. pestis* lipopolysaccharide (LPS) structure and mechanisms of LPS reception by the host cells are reviewed. LPS is considered as a toxic pathogenicity factor produced by the plague microbe. Mechanisms of structural, metabolic and functional imbalance induced by the *Y. pestis* LPS at the initial stage of plague infection and intoxication are discussed. Clinical manifestations of cytopathogenic effects of LPS are cytokine-mediated and increase as hypoxic syndrome and free radical-induced destabilization of biological membranes develop.

*Key words:* *Yersinia pestis*, endotoxin, lipopolysaccharide (LPS), cytokines, hypoxia, lipoperoxidation.

**Об авторах:**

*Афанасьева Г.А.* (доцент), *Чеснокова Н.П.* (профессор). Саратовский государственный медицинский университет, кафедра патогенной микробиологии. 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112. Тел.: (845-2) 66-97-91. E-mail: gafanaseva@yandex.ru

*Кутырев В.В.* (директор), *Дальвадянтц С.М.* (вед.н.с.). Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. Тел. (845-2) 73-46-48. E-mail: microbe@san.ru

Поступила 10.07.08.