

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-3-37-48

УДК 616.98:579.842.2

Г.А. Ерошенко, Л.М. Куклева

Факторы патогенности и взаимодействие возбудителя чумы с организмом теплокровных носителей*ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация*

Представлен обзор современных отечественных и зарубежных исследований по взаимодействию возбудителя чумы с теплокровными животными и человеком. Рассматриваются молекулярные основы способности *Yersinia pestis* к уклонению и подавлению факторов врожденного и адаптивного иммунитета. Приводятся сведения об основных факторах патогенности, действующих на разных этапах заболевания. Отмечена роль липополисахарида (ЛПС) и антигена рН6 в уклонении от иммунной системы хозяина на ранней стадии развития инфекции, а также способность возбудителя чумы преодолевать бактерицидное действие сыворотки и размножаться в условиях дефицита железа. Обсуждаются молекулярные механизмы противодействия возбудителя фагоцитозу, способности размножаться внутри макрофагов и экспрессировать факторы вирулентности, а также участие в этом процессе адгезинов Ail, Pla и антигенов фракция 1 и рН6. Подчеркнута роль системы секреции 3-го типа как ведущего фактора вирулентности *Y. pestis*. Показаны плеiotропные функции эффекторных белков системы секреции 3-го типа, способствующих замедлению фагоцитоза или отключению его механизма, ингибированию сигнальных путей врожденной иммунной системы, подавлению воспалительных реакций организма хозяина. Обсуждается способность *Y. pestis* подавлять адаптивный иммунный ответ через воздействие на дендритные клетки и Т-лимфоциты. Отмечена ведущая роль ЛПС в развитии токсического шока при чуме.

Ключевые слова: чума, возбудитель, носители, адгезия, фагоцитоз, иммунитет.

Корреспондирующий автор: Ерошенко Галина Александровна, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Ерошенко Г.А., Куклева Л.М. Факторы патогенности и взаимодействие возбудителя чумы с организмом теплокровных носителей. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; 3:37–48. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-3-37-48
Поступила 10.06.2025. Отправлена на доработку 18.06.2025. Принята к публикации 03.07.2025.

G.A. Eroshenko, L.M. Kukleva

Pathogenicity Factors and Interaction of the Plague Pathogen with the Organism of Warm-Blooded Carriers*Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation*

Abstract. This paper presents a review of modern domestic and foreign studies on the interaction of the plague pathogen with warm-blooded animals and humans. The molecular basis of the ability of *Yersinia pestis* to evade and suppress factors of innate and adaptive immunity is considered. Information on the main pathogenicity factors acting at different stages of the disease is provided. The role of lipopolysaccharide (LPS) and the pH6 antigen in evading the host's immune system at an early stage of infection development is noted, as well as the ability of the plague pathogen to overcome the bactericidal action of serum and reproduce under conditions of iron deficiency. The molecular mechanisms of the pathogen's counteraction to phagocytosis, the ability to reproduce inside macrophages and express virulence factors, as well as the participation of Ail, Pla adhesins and fraction 1 and pH6 antigens in this process are discussed. The role of the type 3 secretion system as the leading virulence factor of *Y. pestis* is emphasized. The pleiotropic functions of the effector proteins of the type 3 secretion system are shown. They contribute to the slowing down of phagocytosis or disabling its mechanism, inhibition of signaling pathways of the innate immune system, suppression of inflammatory reactions of the host organism. The ability of *Y. pestis* to suppress the adaptive immune response through the effect on dendritic cells and T-lymphocytes is discussed. The leading role of LPS in the development of toxic shock in case of plague is noted.

Key words: plague, pathogen, carriers, adhesion, phagocytosis, immunity.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Corresponding author: Galina A. Eroshenko, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Eroshenko G.A., Kukleva L.M. Pathogenicity Factors and Interaction of the Plague Pathogen with the Organism of Warm-Blooded Carriers. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 3:37–48. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-3-37-48
Received 10.06.2025. Revised 18.06.2025. Accepted 03.07.2025.

Eroshenko G.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5403-989X>

Kukleva L.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2438-8364>

Чума – зоонозная природно-очаговая особо опасная бактериальная инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. К носителям чумы относятся около 363 видов животных (грызуны, дикие и домашние жи-

вотные – верблюды, кошки, собаки), 5 видов птиц. Переносчиками являются 280 видов и подвидов блох, а также клещи и вши [1]. Существует несколько клинических форм чумы, отличающихся по месту первичного внедрения возбудителя в теплокровного

хозяина. Наиболее часто встречается бубонная чума (80–90 % от общего числа случаев), вызываемая укусом зараженной блохи или контактом с инфицированным животным. После попадания в ранку бактерии быстро распространяются из места инокуляции в дренирующие лимфатические узлы, размножаются в них с формированием бубонов и развитием бубонной формы заболевания. Из пораженных лимфоузлов клетки *Yersinia pestis* попадают в кровоток, размножаются в нем, вызывая вторично-септическую чуму. Возбудитель может быть занесен и непосредственно в кровь блохой или при укусе инфицированного животного с развитием первичной септической чумы (10–25 % случаев) без колонизации лимфатической системы, распространением возбудителя по всему организму и поражением таких органов, как селезенка, печень и легкие. Колонизация легких приводит к развитию вторичной легочной чумы и возможности передачи инфекции от человека к человеку. При передаче возбудителя капельно-воздушным путем развивается первичная легочная чума (5 % случаев). Смертность от нелеченой чумы колеблется от 30 % (бубонная форма) до 100 % (легочная форма). Зарегистрированы и другие формы чумы, в том числе исключительно редкие, такие как кожная, желудочно-кишечная чума (от употребления в пищу сырого зараженного мяса), чумной фарингит и чумной менингит [2].

Защита макроорганизма от патогена опирается на множество физических, химических и клеточных компонентов врожденного и адаптивного иммунитета. Компонентами врожденного иммунитета служат физические барьеры (кожа, слизистые оболочки и др.); ферменты; белки системы комплемента; антимикробные пептиды; клеточные рецепторы (поверхностные и цитоплазматические); клетки, продуцирующие цитокины и медиаторы воспаления (макрофаги, НК-клетки, дендритные клетки) и фагоциты (нейтрофилы, моноциты, макрофаги). Важнейшей функцией врожденной иммунной системы является обнаружение патогена, инициация процесса воспаления, поддержание иммунного гомеостаза.

Врожденный иммунитет распознает консервативные молекулярные структуры бактерий (PAMPs, *pathogen associated molecular patterns* – ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны) через ограниченное количество паттерн-распознающих рецепторов (PRR, *pattern recognition receptors*) хозяина, включая мембраносвязанные Toll-подобные рецепторы (TLR) и внутриклеточные Nod-подобные рецепторы (NLR). Распознавание через рецепторы приводит к активации иммунного ответа хозяина, рекрутированию иммунных клеток для развития адаптивного иммунного ответа, элиминации инфицированных клеток и возбудителя. Наиболее характерными и относительно консервативными лигандами для рецепторов врожденного иммунитета являются липополисахарид (ЛПС, LPS), флагеллин жгутиков и пептидогликан. Поэтому возбудители стремятся

препятствовать распознаванию именно этих молекул (рис. 1).

Уклонение возбудителя чумы от распознавания врожденным иммунитетом. Основным структурным компонентом внешней мембраны бактерий и важным фактором патогенности является липополисахарид. Наличие ЛПС обуславливает устойчивость бактерий к фагоцитозу и зависимому от комплемента киллингу бактерий, а также токсичность для макроорганизма. ЛПС бактерий состоит из трех структурных областей: липидный остов А, удерживающий ЛПС в мембране, коровый полисахарид и самый внешний домен – О-специфический антиген. Колонии грамотрицательных бактерий бывают гладкими или шероховатыми в зависимости от наличия или отсутствия О-антигена. Кластер генов О-антигена *Y. pestis* (20,5 т.п.н.) содержит 17 генов, участвующих в биосинтезе полисахарида, однако пять из этих генов в процессе эволюции были инактивированы либо вставкой, либо делецией одного нуклеотида и один ген содержит делецию в 62 нуклеотида [3]. Вследствие этих мутаций клетки *Y. pestis* лишены О-антигена и синтезируют ЛПС R-типа, что обуславливает культурально-морфологические особенности этой бактерии, образующей грубые шероховатые колонии и дающей агглютинативный рост в бульоне. Отсутствие разветвленных и высокоиммунных ветвей О-антигена на поверхности клеток способствует эффективному уклонению возбудителя чумы от иммунной системы макроорганизма.

Распознавание ЛПС бактерий осуществляет паттерн-распознающий рецептор TLR-4 (*Toll-like receptor 4*). Для уклонения от распознавания макроорганизмом возбудитель чумы использует изменение химического состава ЛПС и ремоделирование его структуры. Обычно входящий в состав ЛПС бактерий липид А (диглюкозамин с ковалентно присоединенными ацильными цепями) взаимодействует с рецепторным комплексом клетки-мишени, вызывая индукцию сигнальных путей, что приводит к развитию воспалительных реакций. В организме блох

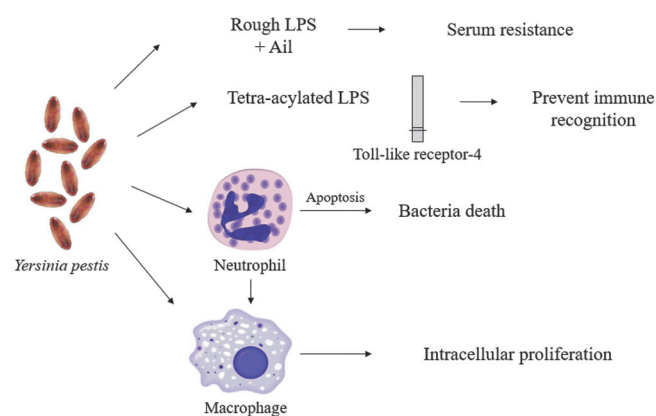


Рис. 1. Воздействие *Y. pestis* на компоненты врожденного иммунитета хозяина

Fig. 1. The effect of *Y. pestis* on components of host innate immunity

(21–26 °C) возбудитель чумы синтезирует типичный гексаацилированный липид А, который защищает бактерии от антимикробных пептидов и способствует выживанию возбудителя в блохах [4]. Однако после перехода из блохи в хозяина-млекопитающего (37 °C) *Y. pestis* сразу же начинает продуцировать тетраацилированный липид А, который не только не стимулирует TLR4, но и действует как антагонист гексаацилированной формы липида А. Эта тетраацилированная структура ЛПС препятствует активации макрофагов, секреции провоспалительных цитокинов, а также активации и созреванию дендритных клеток, необходимых для индукции адаптивного иммунитета. Регуляцию структуры ЛПС путем изменения количества ацильных цепей в молекуле в зависимости от температуры осуществляет ацилтрансфераза MsbB (LpxM) [5]. Еще одна ацилтрансфераза – PagP, которая участвует в формировании структуры липида А, у штаммов *Y. pestis* не функциональна (в отличие от возбудителя псевдотуберкулеза) вследствие замены единичного нуклеотида в гене *pagA*, что приводит к преждевременной остановке трансляции и образованию усеченного фермента. Отсутствие функционального PagP способствует увеличению выживаемости за счет уклонения от врожденного иммунного ответа. Потеря функций PagP стала важным этапом эволюции гипервирулентности *Y. pestis* [6].

В уклонении *Y. pestis* от иммунной системы важную роль играет также поверхностный рН6-антиген, образующий пили адгезии и связывающий Fc-фрагмент иммуноглобулина G. При этом формируется «псевдоиммунный комплекс» с иммуноглобулинами IgG1, IgG2 и IgG3, что предотвращает распознавание возбудителя иммунной системой хозяина [7, 8]. Таким образом, уклонение от распознавания на ранней стадии после проникновения возбудителя в организм млекопитающего является критическим механизмом патогенеза *Y. pestis*, который препятствует своевременной индукции адаптивного иммунитета [9].

Получение железа в организме хозяина. Проникнув в организм млекопитающего, возбу-

дитель чумы оказывается в условиях дефицита ключевых биометаллов, таких как железо, цинк и марганец. В таких условиях способность получить доступ к ионам железа хозяина для своего роста и размножения определяет выживание и патогенность возбудителя. Системы *Y. pestis* для получения железа в организме млекопитающих можно разделить на два типа. Первый тип основан на сидерофорах или гемофорах, синтезируемых и высвобождаемых бактериями внеклеточно для сбора железа или гема (системы Hmu, Has и Ybt у *Y. pestis*). Второй тип предполагает прямой контакт между бактерией и экзогенными источниками железа/гема (системы Yfe и Yfu у *Y. pestis*) [10]. Доказано, что для проявления вирулентности возбудителем чумы необходимо наличие систем Ybt, Yfe и Feo, которые в совокупности эффективно функционируют в различных органах хозяина и могут накапливать железо на разных стадиях заражения чумой (рис. 2).

Транспортная система, зависящая от сидерофора иерсиниабактина (Ybt), который представляет собой низкомолекулярное соединение, специфичное для получения ионов трехвалентного железа, играет решающую роль в извлечении железа возбудителем чумы. Систему получения и транспорта железа с помощью сидерофора иерсиниабактина (Ybt) кодирует остров высокой патогенности (HPI, *high pathogenicity island*), расположенный в области пигментации возбудителя чумы и содержащий гены *irp1-irp2-ybtU-ybtT-ybtE*, *ybtP-ybtQ-ybtX-ybtS* и *psn*. В синтезе сидерофора Ybt участвуют белки Irp, YbtU, YbtE, YbtS и, вероятно, YbtT [11]. После завершения синтеза Ybt он экспортируется за пределы бактериальной клетки. Частью системы экспорта Ybt служит белок внутренней мембраны *Y. pestis* YbtX. Ybt извлекает железо из трансферрина и лактоферрина тканей организма хозяина и транспортирует из периплазмы в цитоплазму клетки возбудителя чумы с помощью TonB-зависимого рецептора внешней мембраны Psn. В транспорте комплекса Fe-Ybt, вероятно, в форме гетеродимера участвуют АВС-транспортёры внутренней мембраны YbtP/YbtQ. В цитоплазме Fe высвобождается из сидерофора за счет восстановления

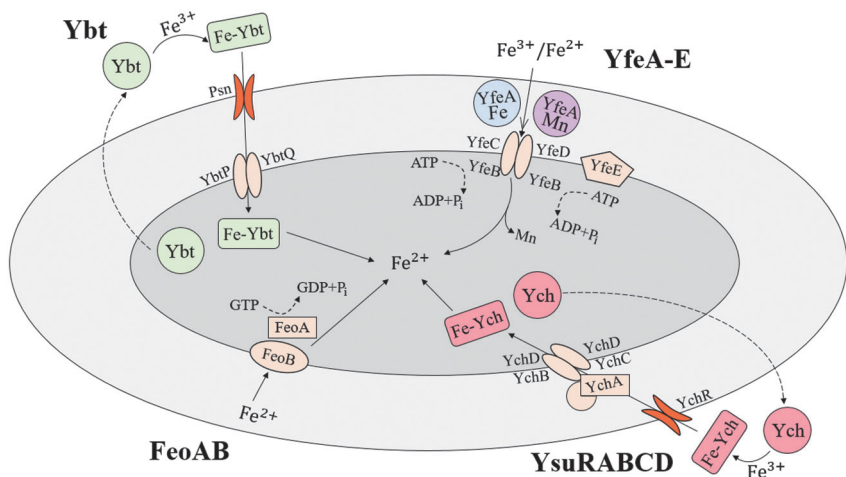


Рис. 2. Системы транспорта железа *Y. pestis*
Fig. 2. *Y. pestis* iron transport systems

ионов трехвалентного железа до ионов двухвалентного железа или за счет деградации Ybt. Транскрипция оперона *ybt*, кодируемого островом патогенности, регулируется белком YbtA, принадлежащим AraC семейству регуляторов транскрипции.

Регуляцию систем поглощения железа у *Y. pestis* осуществляет белок Fur (*ferric uptake regulator*). Fur подавляет экспрессию переносчиков железа, предотвращая накопление токсичных уровней железа внутри клетки возбудителя в условиях его избытка. В условиях недостатка железа Fur не препятствует экспрессии систем приобретения железа, позволяя бактериям поглощать железо из окружающей среды [10]. Сидерофор Ybt также участвует в получении цинка наряду с молекулой другого переносчика – ZnuABC. Помимо иерсиниабактина, у *Y. pestis* обнаружен сидерофор иерсиниахелин (Ych), который кодируется хромосомным локусом *ysu* (*Yersinia siderophore uptake*), содержащим гены биосинтеза сидерофоров (*ysuGHJIE*), рецептора наружной мембраны (*ysuR*), а также ген редуктазы (*ysuF*) [12, 13].

Другая система поглощения железа YfeABCDE (*Yersinia ferrum*) представляет собой типичный ABC-транспортер как для двухвалентного, так и для трехвалентного железа. YfeA служит периплазматическим связывающим белком, YfeC и YfeD – две пермеазы внутренней мембраны, а YfeB является АТФ-азой [10]. Транспортер Yfe ABC переносит железо, марганец, возможно, цинк и играет роль на поздних стадиях развития бубонной формы чумы. YfeE является белком внутренней мембраны, помогающим в транспорте железа. В поглощении двухвалентного железа в условиях бескислородного и/или внутриклеточного роста участвует система Feo ABC. FeoA взаимодействует с пермеазой FeoB, стимулируя активность ГТФазы и поглощение железа. Система Yfe способна транспортировать как Fe^{3+} , так и Fe^{2+} , поскольку она функционирует в аэробных условиях, где преобладает Fe^{3+} , и в микроаэробных условиях, в которых присутствует преимущественно Fe^{2+} . Другие системы получения железа YfuABC (*Yersinia ferrum uptake*) и YiuABCR (*Yersinia iron uptake*), а также Hmu (*haemin utilization system*) и Has (*heme acquisition system*), способные извлекать железо из гема и гем-содержащих белков, не имеют существенного значения для патогенеза чумы.

Чума является двухфазной инфекцией, при которой возбудитель на первом этапе (36–48 ч) размножается бессимптомно при отсутствии типичной воспалительной реакции. Затем происходит приток фагоцитов в инфицированные ткани и лимфатические узлы, запускается синтез противовоспалительных цитокинов, развивается воспаление, приводящее к некрозу тканей с последующей генерализацией инфекции [9, 14].

Фагоцитоз. Первой линией защиты организма млекопитающего служат «профессиональные» фагоциты – нейтрофилы и макрофаги, способные поглощать и уничтожать бактерии. Фагоцитоз представля-

ет собой организованный каскад событий, включающий распознавание частиц, передачу сигнала, перестройку цитоскелета, ремоделирование мембран и созревание фагосом. Процесс фагоцитоза начинается со связывания фагоцитарного рецептора с лигандами на поверхности возбудителей, что опосредует прикрепление бактерий к клеткам-мишеням [15]. После внедрения возбудителя в организм хозяина нейтрофилы и макрофаги рекрутируются в очаг инфекции, поглощают бактерии и ограничивают распространение возбудителя. Подавляющее большинство клеток возбудителя, попавших в нейтрофилы, погибают, однако 10–15 % из них способны выжить. Подавление бактерицидного действия нейтрофилов обусловлено наличием модифицированного 4-аминоарабинозой ЛПС, который обеспечивает резистентность к антимикробным пептидам. В нейтрофилах возбудитель чумы индуцирует продукцию раннего апоптотического маркера – фосфатидилсерина (PS), что способствует распознаванию и поглощению нейтрофилов макрофагами в процессе, получившем название эффероцитоза [16, 17].

Бактерии *Y. pestis* выживают в макрофагах, что является ключевым и необходимым этапом развития чумной инфекции. Это защищает бактерии от контакта с другими компонентами иммунной системы (нейтрофилы, комплемент), обеспечивает репликативную нишу, в которой бактерии могут адаптироваться к температуре 37 °C и экспрессировать детерминанты вирулентности, обеспечивающие устойчивость к последующему фагоцитозу. Сохранение в макрофагах позволяет избегать презентации антигенов и, следовательно, задерживать развитие специфического иммунного ответа. Кроме того, макрофаги обеспечивают транспортировку патогена от первичного очага инфекции к местному дренирующему лимфатическому узлу и в более глубокие ткани [14, 15].

Возбудитель чумы способен адаптироваться к неблагоприятным условиям (температура, низкие значения pH, осмотическое давление, наличие активных форм кислорода) внутри фагоцитов и выживать в них. После поглощения макрофагами бактерий обычно происходит образование фагосомы, которая сливается с лизосомами клетки-фагоцита, где происходит киллинг бактерий. *Y. pestis* предотвращает слияние фагосом с лизосомами и формирует вакуоль YCV (*Yersinia-containing vacuole*). В вакуоль быстро рекрутируются ГТФазы организма хозяина Rab1b и Rab4a, которые используются для ингибирования закисления вакуолей. Эти данные демонстрируют, что *Y. pestis* манипулирует факторами хозяина, чтобы нарушить созревание фагосом и создать защитную репликативную нишу внутри макрофага. Способность защищать бактерии от реактивных соединений кислорода выявлена у сидерофора Ybt, а устойчивость к действию азота зависит от присутствия белка Rip [18, 19].

Для выживания *Y. pestis* в фагосомах макрофагов важное значение имеет активатор транскрипции

PhoP, который регулирует гены, способствующие устойчивости к антимикробным пептидам или условиям с низким содержанием Mg^{2+} , обнаруженным в фагосомах [20]. Для внутриклеточного выживания бактерий на ранних стадиях бубонной чумы необходим ген *umtI.66c*, кодирующий предполагаемую геликазу [21].

Адгезия и инвазия. Необходимым этапом инфекционного процесса является адгезия возбудителя к клеткам и тканям хозяина. У возбудителя чумы идентифицированы три основных адгезина: Ail, Pla и рН6, – причем их роль различна на разных этапах инфекции. На начальной стадии чумной инфекции ведущую роль в адгезии играет белок Ail, а распространение возбудителя обусловлено наличием протеазной активности Pla. Участие адгезина рН6 проявляется после выхода бактерий из макрофагов, на внеклеточной стадии существования возбудителя.

Белок Ail (*attachment-invasion locus*) служит ведущим адгезином возбудителя чумы, составляет около 30 % протеома наружной мембраны и является наиболее транскрибируемым белком при температуре хозяина млекопитающего. Уровень белка существенно ниже при температуре 28 °С и минимален при 6 °С [22]. Ail (17,5 кДа) представляет собой кодируемый хромосомой трансмембранный восьмицепочечный β-цилиндр, внеклеточная часть которого определяет адгезивную активность, обеспечивая взаимодействие с компонентами экстраклеточного матрикса – фибронектином, ламинином и гепаран-сульфат-протеогликанами, а также с С4b-связывающим белком системы комплемента. Ail проявляет полную биологическую активность только у возбудителя чумы, обладающего R-формой ЛПС, лишенной О-полисахаридной цепи. Ail является важным фактором вирулентности при развитии как бубонной, так и легочной чумы [22]. Утрата Ail приводит к резкому снижению вирулентности, показатель LD₅₀ штамма возрастает в 10 тысяч раз. Помимо своих адгезивных свойств, Ail также способствует выживанию в макрофагах и придает устойчивость к действию сыворотки крови. Ail также ингибирует выход полиморфноядерных лейкоцитов в очаг инфекции [7, 23].

В адгезии возбудителя чумы также участвуют поверхностные ауотранспортные белки YadB (105 кДа) и YadC (185 кДа), гомологичные адгезину YadA *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*. Гены *yadB* и *yadC* организованы в бицистронный оперон, что свидетельствует об их функциональной взаимосвязи в создании комплекса на бактериальной поверхности. Экспрессия YadB и YadC максимальна при 37 °С. Их присутствие влияет на адгезивную активность бактерий, причем это свойство повышает приживаемость бактерий в макроорганизме сразу после попадания в него после укуса блох [24]. Еще одним адгезином является белок внешней мембраны *Y. pestis* OmpX (17,4 кДа), который гомологичен Ail у *Y. enterocolitica* [24, 25].

Активатор плазминогена. Существенная роль в развитии патогенетического процесса при чуме принадлежит активатору плазминогена Pla (*plasminogen activator*). Pla является многофункциональным белком, который помимо активации плазминогена также участвует в уклонении от врожденного иммунитета организма хозяина. Значение Pla для патогенеза чумы определяется способом внедрения бактерий. При бубонной чуме Pla способствует распространению бактерий из первичного места инфекции в лимфатические узлы. При легочной чуме он необходим для локального размножения бактерий в дыхательных путях, приводящего к отеку легких, тяжелому повреждению тканей и развитию молниеносной пневмонии [26, 27]. Вирулентность штаммов *Y. pestis*, лишенных белка Pla, падает почти в миллион раз. Активатор плазминогена Pla (34,7 кДа) принадлежит к семейству протеаз наружных мембран и представляет собой β-цилиндрическую структуру, из десяти трансмембранных β-нитей с пятью петлями, выступающими в межклеточное пространство. Протеаза Pla детерминируется геном *pla*, расположенным на видоспецифической плазмиде пестициногенности pPst (синонимы – pPla, pYP, pPCP1). Отмечено, что ген *pla* – один из самых активно экспрессируемых клетками *Y. pestis*, содержащимися в чумном бубоне. Его транскрипция находится под контролем cAMP-рецепторного белка. Синтез Pla происходит в цитоплазме бактерии. После транслокации белка во внешнюю мембрану происходит изменение структуры каталитического центра в результате взаимодействия с ЛПС и активация фермента [27]. Температурный сдвиг от 20–25 до 37 °С при попадании чумного микроба из организма блохи в организм млекопитающего приводит к изменениям в структуре ЛПС, что, в свою очередь, влияет на функции Pla.

Pla также является адгезином, который способствует доставке эффекторных белков внешней мембраны Yop (*Yersinia outer proteins*) и инвазии клеток, причем наибольшая активность Pla отмечена при 37 °С и нейтральном pH [24]. Адгезивная активность Pla различна для разных типов эпителиальных и эндотелиальных клеток, а также макрофагов. Главной мишенью Pla является ламинин (один из основных компонентов внеклеточного матрикса) и, в меньшей степени, протеогликан наружной мембраны. Pla слабо взаимодействует с фибронектином (гликопротеин внеклеточного матрикса, который связывается с мембранными рецепторными белками) и коллагенами типа I, IV и V (основной компонент соединительной ткани) [27]. Установлено важное значение адгезивной активности Pla для развития легочной чумы [28].

Активатор плазминогена возбудителя чумы является единственным белком семейства омпитинов, для которого показана инвазивная активность. Pla способствует инвазии альвеолярных макрофагов через лектиновый рецептор C-типа, DEC-205 (CD205),

участвующий в процессе антиген-презентации [29]. В определенных условиях активатор плазминогена Pla способствует инвазии клеток HeLa и пневмоцитов I типа человека [27].

Основная роль белка Pla, не связанная с адгезивной и инвазивной активностями, состоит в использовании возбудителем чумы системы гемостаза организма хозяина (протромбин, фибриноген, плазминоген). Pla непосредственно расщепляет плазминоген до его активной формы – плазмина (сериновой протеазы), который разрушает фибриновые сгустки и способствует распространению *Y. pestis* в тканях хозяина, а также ингибирует привлечение иммунных клеток [24, 27]. Косвенное воздействие Pla на систему гемостаза связано с иницированием активаторов плазминогена и разрушением ингибиторов этих активаторов. Субстратами протеолитической активности белка Pla служат ингибитор активатора плазминогена PAI (*plasminogen activator inhibitor*), присутствующие в крови ингибиторы фибринолиза – α_2 -антиплазмин, α_2 -макроглобулин, а также активируемый тромбином ингибитор фибринолиза TAFI (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*) (рис. 3).

Особенностью Pla является его способность влиять как на фибринолиз, так и на противоположный процесс – коагуляцию плазмы крови. Pla индуцирует коагуляцию путем инактивации ингибитора пути тканевого фактора TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*), протеазы, которая ингибирует фактор (F) VII, иницирующий один из первых этапов свертывания крови. Образующийся вокруг бактерии фибриновый сгусток экранирует клеточную стенку бактерий от распознавания ЛПС Toll-like рецепторами 4-го типа. Возможно, что противоположное воздействие Pla на коагуляцию и фибринолиз определяется изменениями структуры ЛПС во время инфекции.

Помимо воздействия на систему гемостаза, протеолитическая активность Pla напрямую влияет на иммунный ответ хозяина. Субстратами Pla служат C3-и C5-компоненты комплемента, разрушение которых приводит к замедлению хемотаксиса и фаго-

цитоза, обеспечивая *Y. pestis* возможность эффективно ускользать от защитных сил организма [26, 27]. Инактивация протеазой Pla антимикробных катионных белков, обладающих хемоаттрактантными свойствами, снижает приток нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток в ответ на внедрение возбудителя.

Для проявления активности Pla необходимо присутствие низкоацилированного липида А в ЛПС, при этом пространственная близость коротких О-боковых цепей R-формы ЛПС возбудителя чумы и наружных петель молекулы белка Pla создает возможность влияния ЛПС на Pla. Критичным для проявления активности Pla является наличие полной коровой части ЛПС, а не его углеводная структура [30].

Устойчивость к сыворотке крови. После внедрения в организм теплокровного хозяина возбудитель чумы должен противостоять множеству внеклеточных факторов иммунитета, одним из которых является комплемент сыворотки. Его активация приводит к опсонизации патогенов или бактериолизу. В отличие от энтеропатогенных бактерий возбудитель чумы способен противостоять бактерицидному действию комплемента как при 25 °С, так и при 37 °С. Решающая роль в этом принадлежит белку Ail. Штаммы *Y. pestis*, лишенные Ail, почти полностью утрачивают резистентность к сыворотке [31]. Хотя точные механизмы резистентности *Y. pestis* с помощью белка Ail к комплемент-опосредованному киллингу до сих пор неизвестны, установлено, что Ail взаимодействует с такими регуляторами системы комплемента, как фактор H, C4-связывающий белок и витронектин, тем самым предотвращая сборку комплекса комплемента [9, 23]. Способность Ail обеспечивать устойчивость к сыворотке зависит от уникальных особенностей ЛПС *Y. pestis* (отсутствие О-антигена и специфический состав коровой части молекулы) [32]. Из-за небольшого размера Ail его активность обычно маскируется олигосахаридом внешнего ядра ЛПС и О-антигеном, поэтому Ail проявляет полную биологическую активность только у штаммов с R-формой ЛПС, таких как у *Y. pestis*. Блокирование путей активации комплемента способствует обеспечению высокой концентрации бактерий в крови млекопитающих во время чумной инфекции [22].

Антифагоцитарные свойства возбудителя чумы во внеклеточной среде. На поздней стадии инфекции бактерии чумы существуют в основном во внеклеточной среде. Механизм высвобождения из макрофагов, по-видимому, связан с апоптозом или некрозом. Через несколько дней после заражения бактерии *Y. pestis* выходят из макрофагов и распространяются во внеклеточное пространство, проявляя устойчивость к фагоцитозу как макрофагами, так и нейтрофилами и вызывая бактериемию. На этой стадии для противодействия фагоцитозу *Y. pestis* использует такие факторы вирулентности, как антигены F1 и rH6 и эффекторные белки системы секреции 3-го типа (Yops и V-антиген) [9, 18].

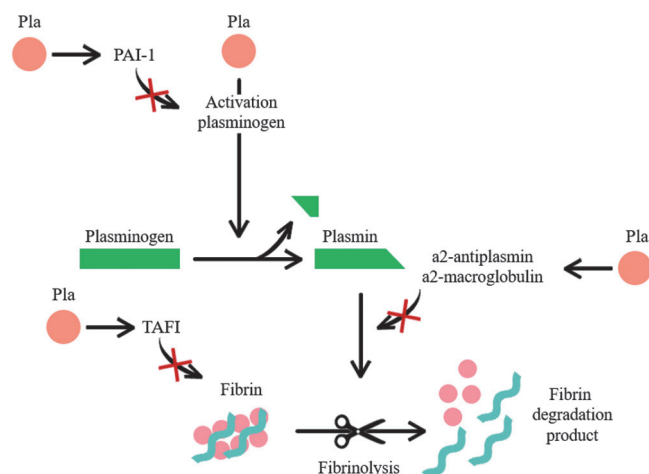


Рис. 3. Действие Pla на систему гемостаза макроорганизма

Fig. 3. The effect of Pla on the hemostasis system of the macroorganism

После инфицирования возбудитель воздействует на иммунный ответ хозяина с помощью таких механизмов, как индукция апоптоза, подавление продукции про-воспалительных цитокинов (например, TNF- α), ингибирование опосредованного Fс-рецептором фагоцитоза и предотвращение хемотаксиса нейтрофильных лейкоцитов [33].

рН6-антиген. На внеклеточной фазе развития инфекции важная роль в адгезии возбудителя чумы принадлежит антигену рН6 (15 кДа) (синонимы – Psa, антиген 4, L-антиген, пили адгезии). Этот полипептид кодируется хромосомным опероном *psa*, обеспечивающим синтез фимбрий внутри фаголизосом при 37 °C и рН 5,8–6,0. Оперон *psa* состоит из структурного гена *psaA* субъединицы рН6-антигена; генов *psaB* и *psaC*, кодирующих соответственно периплазматический шаперон и молекулярный ашер для транспортировки и сборки пилей на поверхности клетки; а также двух регуляторных генов *psaE* и *psaF*, ответственных за регуляцию транскрипции температурой и рН. рН6 покрывает бактериальную поверхность фибриллярным матриксом, формирует пили адгезии [34]. Клетки *Y. pestis*, неспособные синтезировать рН6-антиген, при подкожном заражении накапливаются в первичном сайте инфекции в большем количестве, чем клетки штамма «дикого» типа [35]. Антиген рН6 обладает адгезивной активностью из-за способности связываться с фосфатидилхолином или гликофинголипидами мембран клеток макроорганизма. Подобно другим адгезинам возбудителя чумы (Ail и Pla), рН6-антиген также участвует в транслокации эффекторных белков YopS системы секреции 3-го типа [36]. Антиген рН6 обладает также антифагоцитарными свойствами, причем его функционирование не зависит от эффекторных YOPs-белков и фракции 1. По-видимому, функция рН6-антигена как антифагоцитарного фактора состоит в препятствовании интернализации бактерий.

Фракция 1. Обеспечение антифагоцитарных свойств возбудителя чумы во многом зависит от капсульного антигена F1, кодируемого плазмидой pFra. Оперон *cafIM1A1*, детерминирующий синтез белка F1, состоит из четырех генов. Ген *cafI* кодирует синтез субъединицы размером 15,5 кДа, который происходит при температуре 37 °C при участии позитивного регулятора транскрипции, детерминируемого геном *cafIR*. Вывод белка F1 на поверхность клетки и образование полимера – белковой капсулы размером 2 МДа – осуществляет шаперон-ашерная система, кодируемая генами *cafIM/cafIA*. F1-субъединицы транслоцируются из цитоплазмы в периплазму, где они взаимодействуют с CafIM-шапероном и димеризуются перед выводом их на поверхность ашерным белком внешней мембраны CafIA. Дальнейшее присоединение димеров CafI приводит к образованию полимерной капсулы [37, 38]. Вместе с другими антифагоцитарными факторами F1 повышает устойчивость к последующему фагоцитозу, приводящему к поглощению патогена,

препятствуя взаимодействию «адгезин – рецептор». F1 также способствует внеклеточному выживанию *Y. pestis*. Таким образом, антиген F1 обеспечивает возбудителя чумы дополнительным инструментом блокирования фагоцитоза, отличным от механизма действия секреции 3-го типа [38].

Система секреции 3-го типа (ССЗТ) представляет собой макромолекулярную структуру, называемую инъектисомой, способную доставлять эффекторные белки Yop's (*Yersinia outer proteins*) в эукариотические клетки (рис. 4). ССЗТ кодирует уор-вирулон, расположенный на родоспецифической плазмиде pCad, которая, как и хромосомная область пигментации *pgm*, является обязательной детерминантой вирулентности возбудителя чумы [39, 40]. Основными клетками-мишенями бактериальной ССЗТ служат макрофаги, гранулоциты/нейтрофилы и дендритные клетки.

ССЗТ состоит из нескольких групп белков. Структурные белки Ysc DFJVVURTSNQ (*Yersinia secretion*), в том числе порообразующие белки YopB, YopD и белок LcrV (V-антиген), формируют аппарат секреции. Эффекторные функции выполняют белки YopH, YopE, YpkA, YopT, YopJ, YopK и YopM, которые транслоцируются через клеточную мембрану в цитоплазму клетки-мишени после контакта с бактериями. Регуляцию осуществляют белки VirF, YscB, SycN, YucA и YopN [39–41]. Отдельную группу представляют шапероны, цитоплазматические белки, которые связываются с одним или несколькими субстратами ССЗТ и способствуют их стабильности и/или секреции. Секретируемые эффекторы соединяются

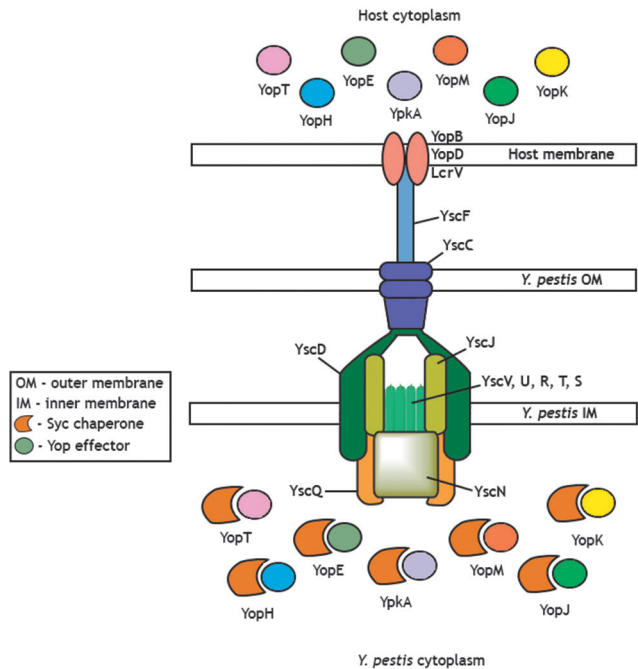


Рис. 4. Строение системы секреции 3-го типа (ССЗТ): OM – наружная мембрана; IM – внутренняя мембрана; Ysc – белки аппарата секреции; Yop – эффекторные белки; Yuc – шапероны

Fig. 4. The structure of the type 3 secretion system (SS3T): OM – outer membrane; IM – inner membrane; Ysc – secretion apparatus proteins; Yop – effector proteins; Yuc – chaperones

с соответствующими шаперонами Syc (*specific Yop chaperon*) и взаимодействуют со своими родственными субстратами. Шаперон SycD способен связываться с несколькими белками-транслокаторами и предотвращать преждевременную ассоциацию между YopB, YopD и LcrV. Шапероны ССЗТ могут также влиять на иерархию транслокации эффекторных белков [42].

Эффекторные белки Yops, которые транслируются в цитоплазму клетки организма млекопитающего, играют плейотропную роль во время инфекции (таблица). В настоящее время известно семь белков-эффекторов. Эффекторные белки-экзотоксины замедляют фагоцитоз (YopH, YopE, YopT и YpkA) или

отключают его механизм за счет разрушения актинового цитоскелета (YopE, YopT и YpkA). Эффекторы ингибируют сигнальные пути врожденной иммунной системы, подавляя продукцию цитокинов и воспалительные реакции (YopJ, YopM, YopH, LcrV), модулируют пути клеточной смерти (YopM, YopK) [42–45].

Основными внешними факторами, регулирующими функционирование *yop*-вирулона, служат температура 37 °С и контакт с эукариотической клеткой (низкое содержание кальция в цитоплазме). Секретция Yops контролируется целым рядом регуляторных белков (VirF, YscB, SycN, YaeA и YopN) [40]. После того как эффекторы были обнаружены на бак-

Свойства эффекторных белков системы секреции 3-го типа *Y. pestis*

Yop-эффектор	Мол. масса (кДа)	Энзиматическая активность	Мишень (субстрат)	Клеточный эффект
YpkA	80	Серин/треонин киназа	Rho ГТФазы – белки суперсемейства Ras	Разрушение актинового цитоскелета
YopE	23	GTP-аза активирующий белок	Rho ГТФазы – белки суперсемейства Ras	Разрушение актинового цитоскелета; ингибирование активации каспазы-1 и созревания провоспалительных цитокинов IL-18 и IL-1β; пироптоз
YopH	50	Протеин тирозин фосфатаза	FAK (Focal Adhesion Kinase – киназа фокальной адгезии); PRAM (PML-retinoic acid receptor alpha regulated adaptor molecule – PML-рецептор ретиновой кислоты альфа-регулируемой адаптерной молекулы); Fyb (Fyn-binding protein – Fyn-связывающий белок)	Разрушение комплексов фокальной адгезии и актиновых волокон; ингибирование продукции реактивных соединений кислорода; ингибирование адгезии; ингибирование провоспалительных цитокинов и продукции моноцитарного хемотаксического белка
YopJ	34	Ацетилтрансфераза с деубиквитиназной активностью и предполагаемой функцией цистеиновой протеазы	MAPK (mitogen-activated protein kinase – митоген-активируемая протеинкиназа); NFκB (nuclear factor kappa-B – ядерный фактор «каппа-би»); RICK (receptor-interacting protein-like interacting caspase-like apoptosis-regulatory protein kinase – рецептор-взаимодействующая белок-подобная апоптоз-регулирующая протеинкиназа)	Ингибирование адгезии, образования хемокинов; активация каспазы-1 и провоспалительных цитокинов IL-18 и IL-1β; индукция пироптоза
YopT	35,5	Цистеинпротеаза	Rho ГТФазы – белки суперсемейства Ras	Разрушение актинового цитоскелета; ингибирование сигнального пути NFκB; ингибирование активации инфламмосомы и каспазы-1
YopM	41	Белок, богатый лейциновыми повторами, локализуется в цитоплазме и ядре клетки убиквитин лигаза	RSK (Ribosomal S6 protein kinase – рибосомальная S6 протеинкиназа); PRK (Protein kinase C-related kinase isoform – изоформа киназы, родственная протеинкиназе C); caspase-1 – каспаза-1; IQGAP (IQ motif containing GTPase activating protein – GTPаза активирующий белок, содержащий IQ-мотив)	Ингибирование образования провоспалительных цитокинов; ингибирование активации каспазы-1; индукция апоптоза; индукция образования противовоспалительного цитокина IL-10, некроз клеток
YopK	21	Не выявлены функционально активные домены	MATN2 (Matrilin 2, extracellular matrix adaptor protein matrilin-2 – белок-адаптер внеклеточного матрикса матрилин-2); YopB/D – порообразующие белки ССЗТ	Регуляция переноса Yop-эффекторов в эукариотические клетки путем изменения размера пор; препятствие активации каспазы-1 и последующей активации инфламмосомы; ингибирование адгезии
LcrV	37,3	Гидрофильный транслокатор ССЗТ	TLR 2 (Toll-like receptor 2 – Toll-подобный рецептор 2)	Подавление иммунного ответа за счет увеличения экспрессии IL-10 и последующего подавления факторов воспаления TNF-α и IFN-γ; стимулирование регуляторных Т-клеток, поддерживающих иммунную толерантность

Properties of effector proteins of the type 3 secretion system of *Y. pestis*

Yop effector	Mol. mass (kDa)	Enzymatic activity	Target (substrate)	Cellular effect
YpkA	80	Serine/threonine kinase	Rho GTPases – proteins of superfamily Ras	Destruction of the actin cytoskeleton
YopE	23	GTP-ase activating protein	Rho GTPases – proteins of superfamily Ras	Distruction of actin cytoskeleton; inhibition of caspase-1 activation and maturation of proinflammatory cytokines IL-18 and IL-1β; pyroptosis
YopH	50	Protein tyrosine phosphatase	FAK (Focal Adhesion Kinase) PRAM (PML-retinoic acid receptor alpha regulated adaptor molecule) Fyb (Fyn-binding protein)	Destruction of focal adhesion complexes and actin fibers; inhibition of reactive oxygen compound production; inhibition of adhesion; inhibition of proinflammatory cytokines and production of monocyte chemotactic protein
YopJ	34	Acetyltransferase with deubiquitinase activity and putative cysteine protease function	MAPK (mitogen-activated protein kinase); NFκB (nuclear factor kappa-B); RICK (receptor-interacting protein-like interacting caspase-like apoptosis-regulatory protein kinase)	Inhibition of adhesion, chemokine formation; activation of caspase-1 and proinflammatory cytokines IL-18 and IL-1β; induction of pyroptosis
YopT	35,5	Cysteine protease	Rho GTPases – proteins of superfamily Ras	Distruction of actin cytoskeleton; inhibition of NFκB signaling pathway; inhibition of inflammasome and caspase-1 activation
YopM	41	Leucine repeat rich protein localized in the cytoplasm and nucleus of the cell ubiquitin ligase	RSK (Ribosomal S6 protein kinase); PRK (Protein kinase C-related kinase isoform); caspase-1 ; IQGAP (IQ motif containing GTPase activating protein)	Inhibition of the formation of proinflammatory cytokines; inhibition of caspase-1 activation; induction of apoptosis; induction of the formation of anti-inflammatory cytokine IL-10, cell necrosis
YopK	21	No functionally active domains identified	MATN2 (Matrilin 2, extracellular matrix adaptor protein matrilin-2); YopB/D – pore-forming proteins CC3T	Regulation of Yop effector transfer into eukaryotic cells by altering pore size; inhibition of caspase-1 activation and subsequent inflammasome activation; inhibition of adhesion
LcrV	37,3	Hydrophilic translocator CC3T	TLR 2 (Toll-like receptor 2)	Suppression of the immune response due to increasing IL-10 expression and subsequent suppression of inflammatory factors TNF-α and IFN-γ; stimulation of regulatory T cells that maintain immune tolerance

териальной поверхности, высказано предположение, что их транслокация в клетку-мишень происходит в два этапа, подобно модели АВ-токсинов. В настоящее время сформулирована гипотеза, согласно которой способность *Yersinia* spp. транслоцировать связанные с поверхностью эффекторы может быть механизмом для транслокации Yops, оказавшихся снаружи клетки, а доставка эффекторов путем прямой инъекции потенциально является основным механизмом [42].

Преодоление адаптивного иммунитета. Адаптивный иммунитет служит «второй линией защиты», которая активизируется после врожденного иммунитета. В зависимости от механизмов защиты различают два вида иммунитета – гуморальный и клеточный. Клеточный иммунитет направлен на уничтожение внутриклеточных патогенов, и эффекторными клетками в данном случае выступают Т-лимфоциты. Гуморальный ответ направлен на истребление внеклеточных микробов и их токсинов В-лимфоцитами, трансформирующимися в плазматические клетки и вырабатывающими антитела. Адаптивная иммунная система активируется после распознавания чужеродных пептидов на поверхности антигенпрезентирующих клеток, в качестве которых выступают дендритные клетки, макрофаги

и Т-лимфоциты. Адаптивный иммунитет характеризуется антигенспецифичностью и долговременной иммунологической памятью. Возбудитель чумы способен снижать адаптивный иммунный ответ, влияя на индукцию цитокинов/хемокинов (снижая уровень интерферона-γ – IFN-γ и фактора некроза опухолей – TNF-α), а также воздействуя непосредственно (через Yops) на иммунные клетки, участвующие в специфических иммунных реакциях.

Ключевая роль в защите от патогена на стыке врожденного и адаптивного иммунитета принадлежит дендритным клеткам (ДК), являющимся мощными антигенпрезентирующими клетками. После контакта ДК осуществляют захват и деградацию бактерий, стимуляцию паттерн-распознающих рецепторов, индукцию процесса созревания и миграции ДК в дренирующие лимфатические узлы, представление бактериального антигена Т-лимфоцитам [46]. Во время чумной инфекции ДК являются одной из первых мишеней для эффекторов системы секреции 3-го типа [14]. Возбудитель чумы подавляет миграцию ДК за счет нарушения функции перестройки цитоскелета под действием эффекторов YopM, YopE, YpkA. Этот эффект может быть разрушительным для функции ДК в презентации антигенов *Y. pestis* [47]. В регуляции адаптивного иммунного ответа участвуют

НК-клетки (*Natural killer cells*). Это цитотоксические лимфоциты, распознающие и уничтожающие инфицированные клетки макроорганизма. Возбудитель чумы вызывает глобальное истощение НК-клеток, ингибирование киллинга бактерий в макрофагах и снижает секрецию цитокина IFN- γ , что приводит к уменьшению продукции макрофагами активных реакционноспособных соединений азота, обладающих антимикробной активностью. Причиной этих анти-НК-эффектов является эффектор YopM, возможно, за счет его воздействия на экспрессию IL-15 и его рецептора [48]. Возбудитель чумы способен также влиять на адаптивный иммунитет путем прямого подавления активации Т-лимфоцитов. Тирозинфосфатаза YopH ингибирует адаптивный иммунный ответ, подавляя как продукцию Т-клеточных цитокинов, так и экспрессию В-клеточного ко-стимулирующего рецептора B7.2 [14]. Это подавление передачи сигналов вызвано дефосфорилированием остатков тирозина в белках комплексов рецепторов как Т-, так и В-клеток [49]. Внедрение YopH в Т-лимфоциты приводит к запрограммированной клеточной смерти и невозможности восстановления клеток для обеспечения защитного иммунного ответа [39, 50].

Действие возбудителя чумы на оба звена иммунитета (врожденный и адаптивный) приводит к массивной септицемии, возникающей в крови больного животного. Количество бактерий в крови может достигать значений 10^7 – 10^8 м.к./мл, что обеспечивает возможность дальнейшей передачи чумы переносчиками [51].

Возбудитель чумы в процессе эволюции взаимоотношений с организмами хозяина и переносчика выработал механизм патогенности, который позволяет ему вызывать смертельно опасную системную инфекцию и успешно передаваться с помощью блох. Формирование вида *Y. pestis* произошло в результате целого ряда событий приобретения и утраты генов, что привело к образованию патогена с принципиально отличным от предшественника – *Y. pseudotuberculosis* – механизмом развития инфекции и способом трансмиссии. Широко распространенный во внешней среде микроорганизм, переживший масштабные генетические изменения, превратился из кишечного патогена млекопитающих в возбудителя трансмиссивного заболевания, способного паразитировать на артроподах. Возбудитель чумы обладает комплексом факторов патогенности (колонизация, инвазия, защита от фагоцитоза, токсичность), которые позволяют ему преодолевать защитные барьеры врожденного и адаптивного иммунитета хозяина и безудержно размножаться в нем при разных формах развития инфекционного процесса. Способность *Y. pestis* избегать распознавания иммунной системой организма хозяина, быстрая адаптация, активное размножение и синтез факторов вирулентности на внутриклеточной стадии в фагоцитах, переход на внеклеточный этап пролиферации в органах и тканях носителя обеспечивают развитие

молниеносной летальной инфекции. Возбудитель чумы является превосходной моделью для изучения молекулярных механизмов быстрой эволюции высокопатогенных бактерий.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

1. Mahmoudi A., Kryštufek B., Sludsky A., Schmid B.V., de Almeida A.M.P., Lei X., Ramasindrazana B., Bertherat E., Yeszhanov A., Stenseth N.C., Mostafavi E. Plague reservoir species throughout the world. *Integr. Zool.* 2021; 16(6):820–33. DOI: 10.1111/1749-4877.12511.
2. Ansari I., Grier G., Byers M. Deliberate release: Plague – A review. *J. Biosaf. Biosecur.* 2020; 2(1):10–22. DOI: 10.1016/j.job.2020.02.001.
3. Skurnik M., Bengoechea J.A. The biosynthesis and biological role of lipopolysaccharide O-antigens of pathogenic *Yersinia*. *Carbohydr. Res.* 2003; 338(23):2521–9. DOI: 10.1016/S0008-6215(03)00305-7.
4. Aoyagi K.L., Brooks B.D., Bearden S.W., Monteneri J.A., Gage K.L., Fisher M.A. LPS modification promotes maintenance of *Yersinia pestis* in fleas. *Microbiology (Reading)*. 2015; 161(Pt. 3):628–38. DOI: 10.1099/mic.0.000018.
5. Rebeil R., Ernst R.K., Jarrett C.O., Adams K.N., Miller S.I., Hinnebusch J.J. Characterization of late acyltransferase genes of *Yersinia pestis* and their role in temperature-dependent lipid A variation. *J. Bacteriol.* 2006; 188(4):1381–8. DOI: 10.1128/JB.188.4.1381-1388.2006.
6. Chandler C.E., Harberts E.M., Pelletier M.R., Thaipsittikul I., Jones J.W., Hajjar A.M., Sahl J.W., Goodlett D.R., Pride A.C., Rasko D.A., Trent M.S., Bishop R.E., Ernst R.K. Early evolutionary loss of the lipid A modifying enzyme PagP resulting in innate immune evasion in *Yersinia pestis*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2020; 117(37):22984–91. DOI: 10.1073/pnas.1917504117.
7. Atkinson S., Williams P. *Yersinia* virulence factors – a sophisticated arsenal for combating host defences. *F1000Res.* 2016; 5:F1000 Faculty Rev-1370. DOI: 10.12688/f1000research.8466.1.
8. Li P., Wang X., Smith C., Shi Y., Wade J.T., Sun W. Dissecting *psa* locus regulation in *Yersinia pestis*. *J. Bacteriol.* 2021; 203(19):e0023721. DOI: 10.1128/JB.00237-21.
9. Seabaugh J.I., Anderson D.M. Pathogenicity and virulence of *Yersinia*. *Virulence*. 2024; 15(1):2316439. DOI: 10.1080/21505594.2024.2316439.
10. Perry R.D., Bobrov A.G., Fetherston J.D. The role of transition metal transporters for iron, zinc, manganese, and copper in the pathogenesis of *Yersinia pestis*. *Metallomics*. 2015; 7(6):965–78. DOI: 10.1039/c4mt00332b.
11. Chaaban T., Mohsen Y., Ezzeddine Z., Ghseini G. Overview of *Yersinia pestis* metallophores: yersiniabactin and yersinopine. *Biology (Basel)*. 2023; 12(4):598. DOI: 10.3390/biology12040598.
12. Rakin A., Schneider L., Podladchikova O. Hunger for iron: the alternative siderophore iron scavenging systems in highly virulent *Yersinia*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2012; 2:151. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00151.
13. Кузнецова Д.А., Водопьянов А.С., Трухачев А.Л., Рыкова В.А., Подладчикова О.Н. Анализ генетических детерминантов сидерофора иерсиниахелина иерсиний. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; (3):126–32. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-3-126-132.
14. Bi Y. Immunology of *Yersinia pestis* infection. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 918:273–92. DOI: 10.1007/978-94-024-0890-4_10.
15. Uribe-Querol E., Rosales C. Phagocytosis. *Methods Mol. Biol.* 2024; 2813:39–64. DOI: 10.1007/978-1-0716-3890-3_3.
16. Spinner J.L., Winfree S., Starr T., Shannon J.G., Nair V., Steele-Mortimer O., Hinnebusch B.J. *Yersinia pestis* survival and replication within human neutrophil phagosomes and uptake of infected neutrophils by macrophages. *J. Leukoc. Biol.* 2014; 95(3):389–98. DOI: 10.1189/jlb.1112551.
17. O'Loughlin J.L., Spinner J.L., Minnich S.A., Kobayashi S.D. *Yersinia pestis* two-component gene regulatory systems promote survival in human neutrophils. *Infect. Immun.* 2010; 78(2):773–82. DOI: 10.1128/IAI.00718-09.
18. Connor M.G., Pulsifer A.R., Chung D., Rouchka E.C., Ceresa B.K., Lawrenz M.B. *Yersinia pestis* targets the host endosome recycling pathway during the biogenesis of the *Yersinia*-containing vacuole to avoid killing by macrophages. *mBio*. 2018; 9(1):e01800-17. DOI: 10.1128/mBio.01800-17.

19. Pauw A., Leverstein-van Hall M.A., van Kessel K.P., Verhoef J., Fluit A.C. Yersiniabactin reduces the respiratory oxidative stress response of innate immune cells. *PLoS One*. 2009; 4(12):e8240. DOI: 10.1371/journal.pone.0008240.
20. Fukuto H.S., Viboud G.I., Vadyvaloo V. The diverse roles of the global transcriptional regulator PhoP in the lifecycle of *Yersinia pestis*. *Pathogens*. 2020; 9(12):1039. DOI: 10.3390/pathogens9121039.
21. Pradel E., Lemaître N., Merchez M., Ricard I., Reboul A., Dewitte A., Sebbane F. New insights into how *Yersinia pestis* adapts to its mammalian host during bubonic plague. *PLoS Pathog*. 2014; 10(3):e1004029. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004029.
22. Kolodziejek A.M., Hovde C.J., Minnich S.A. Contributions of *Yersinia pestis* outer membrane protein Ail to plague pathogenesis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2022; 35(3):188–95. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000830.
23. Thomson J.J., Plecha S.C., Krukons E.S. Ail provides multiple mechanisms of serum resistance to *Yersinia pestis*. *Mol. Microbiol.* 2019; 111(1):82–95. DOI: 10.1111/mmi.14140.
24. Chauhan N., Wrobel A., Skurnik M., Leo J. *Yersinia* adhesins: An arsenal for infection. *Proteomics Clin. Appl.* 2016; 10(9–10):949–63. DOI: 10.1002/prca.201600012.
25. Трунякова А.С., Вагайская А.С., Дентовская С.В. Адгезины патогенных иерсиний. *Бактериология*, 2020; 5(4):39–51. DOI: 10.20953/2500-1027-2020-4-39-51.
26. Zimmler D.L., Schroeder J.A., Eddy J.L., Latham W.W. Early emergence of *Yersinia pestis* as a severe respiratory pathogen. *Nat. Commun.* 2015; 6:7487. DOI: 10.1038/ncomms8487.
27. Sebbane F., Uversky V.N., Anisimov A.P. *Yersinia pestis* plasminogen activator. *Biomolecules*. 2020; 10(11):1554. DOI: 10.3390/biom10111554.
28. Banerjee S.K., Crane S.D., Pechous R.D. A dual role for the plasminogen activator protease during the preinflammatory phase of primary pneumonic plague. *J. Infect. Dis.* 2020; 222(3):407–16. DOI: 10.1093/infdis/jiaa094.
29. Zhang S.S., Park C.G., Zhang P., Bartra S.S., Plano G.V., Klena J.D., Skurnik M., Hinnebusch B.J., Chen T. Plasminogen activator Pla of *Yersinia pestis* utilizes murine DEC-205 (CD205) as a receptor to promote dissemination. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(46):31511–21. DOI: 10.1074/jbc.M804646200.
30. Eren E., van den Berg B. Structural basis for activation of an integral membrane protease by lipopolysaccharide. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(28):23971–6. DOI: 10.1074/jbc.M112.376418.
31. Krukons E.S., Thomson J.J. Complement evasion mechanisms of the systemic pathogens *Yersiniae* and *Salmonellae*. *FEBS Lett.* 2020; 594(16):2598–620. DOI: 10.1002/1873-3468.13771.
32. Singh C., Lee H., Tian Y., Schesser Bartra S., Hower S., Fujimoto L.M., Yao Y., Ivanov S.A., Shaikhutdinova R.Z., Anisimov A.P., Plano G.V., Im W., Marassi F.M. Mutually constructive roles of Ail and LPS in *Yersinia pestis* serum survival. *Mol. Microbiol.* 2020; 114(3):510–20. DOI: 10.1111/mmi.14530.
33. Derbise A., Pierre F., Merchez M., Pradel E., Laouami S., Ricard I., Sirard J.-C., Fritz J., Lemaître N., Akinbi H., Boneca I.G., Sebbane F. Inheritance of the lysozyme inhibitor Ivy was an important evolutionary step by *Yersinia pestis* to avoid the host innate immune response. *J. Infect. Dis.* 2013; 207(10):1535–43. DOI: 10.1093/infdis/jit057.
34. Водопьянов С.О., Мишанькин Б.Н. Пили адгезии у *Yersinia pestis*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1985; (6):13–7.
35. Li P., Wang X., Smith C., Shi Y., Wade J.T., Sun W. Dissecting *psa* locus regulation in *Yersinia pestis*. *J. Bacteriol.* 2021; 203(19):e0023721. DOI: 10.1128/JB.00237-21.
36. Bao R., Nair M.K., Tang W.K., Esser L., Sadhukhan A., Holland R.L., Xia D., Schifferli D.M. Structural basis for the specific recognition of dual receptors by the homopolymeric pH 6 antigen (Psa) fimbriae of *Yersinia pestis*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013; 110(3):1065–70. DOI: 10.1073/pnas.1212431110.
37. Кадникова Л.А., Копылов П.Х., Дентовская С.В., Анисимов А.П. Капсульный антиген чумного микроба. *Инфекция и иммунитет*. 2015; 5(3): 201–18. DOI: 10.15789/2220-7619-2015-3-201-218.
38. Peters D.T., Reifs A., Alonso-Caballero A., Madkour A., Waller H., Kenny B., Perez-Jimenez R., Lakey J.H. Unraveling the molecular determinants of the anti-phagocytic protein cloak of plague bacteria. *PLoS Pathog*. 2022; 18(3):e1010447. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010447.
39. Pha K., Navarro L. *Yersinia* type III effectors perturb host innate immune responses. *World J. Biol. Chem.* 2016; 7(1):1–13. DOI: 10.4331/wjbc.v7.i1.1.
40. Manisha Y., Srinivasan M., Jobichen C., Rosenshine I., Sivaraman J. Sensing for survival: specialised regulatory mechanisms of Type III secretion systems in Gram-negative pathogens. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2024; 99(3):837–63. DOI: 10.1111/brv.13047.
41. Souza C.A., Richards K.L., Park Y., Schwartz M., Torruellas Garcia J., Schesser Bartra S., Plano G.V. The YscE/YscG chaperone and YscF N-terminal sequences target YscF to the *Yersinia pestis* type III secretion apparatus. *Microbiology (Reading)*. 2018; 164(3):338–348. DOI: 10.1099/mic.0.000610.
42. Deng W., Marshall N.C., Rowland J.L., McCoy J.M., Worrall L.J., Santos A.S., Strynadka N.C.J., Finlay B.B. Assembly, structure, function and regulation of type III secretion systems. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15(6):323–37. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.20.
43. Mares C.A., Lugo F.P., Albataineh M., Goins B.A., Newton I.G., Isberg R.R., Bergman M.A. Heightened virulence of *Yersinia* is associated with decreased function of the YopJ protein. *Infect. Immun.* 2021; 89(12):e0043021. DOI: 10.1128/IAI.00430-21.
44. Tan Y., Liu W., Zhang Q., Cao S., Zhao H., Wang T., Qi Z., Han Y., Song Y., Wang X., Yang R., Du Z. *Yersinia pestis* YopK inhibits bacterial adhesion to host cells by binding to the extracellular matrix adaptor protein matrilin-2. *Infect. Immun.* 2017; 85(8):e01069-16. DOI: 10.1128/IAI.01069-16.
45. Wei T., Gong J., Qu G., Wang M., Xu H. Interactions between *Yersinia pestis* V-antigen (LcrV) and human Toll-like receptor 2 (TLR2) in a modelled protein complex and potential mechanistic insights. *BMC Immunol.* 2019; 20(1):48. DOI: 10.1186/s12865-019-0329-5.
46. Rai R., Das B., Choudhary N., Talukdar A., Rao D.N. MAP of F1 and V antigens from *Yersinia pestis* strides innate and adaptive immune response. *Microb. Pathog.* 2015; 87:13–20. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.07.012.
47. Shannon J.G., Bosio C.F., Hinnebusch B.J. Dermal neutrophil, macrophage and dendritic cell responses to *Yersinia pestis* transmitted by fleas. *PLoS Pathog*. 2015; 11(3):e1004734. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004734.
48. Ratner D., Orning M.P., Starheim K.K., Marty-Roix R., Proulx M.K., Goguen J.D., Lien E. Manipulation of interleukin-1-beta and interleukin-18 production by *Yersinia pestis* effectors YopJ and YopM and redundant impact on virulence. *J. Biol. Chem.* 2016; 291(19):9894–905. DOI: 10.1074/jbc.M115.697698.
49. Yang R., Atkinson S., Chen Z., Cui Y., Du Z., Han Y., Sebbane F., Slavov P., Song Y., Yan Y., Wu Y., Xu L., Zhang C., Zhang Y., Hinnebusch B.J., Stenseth N.C., Motin V.L. *Yersinia pestis* and Plague: some knowns and unknowns. *Zoonoses*. 2023; 3(1):5. DOI: 10.15212/zoonoses-2022-0040.
50. Zhang J., Brodsky I.E., Shin S. *Yersinia* deploys type III-secreted effectors to evade caspase-4 inflammasome activation in human cells. *mBio*. 2023; 14(5):e0131023. DOI: 10.1128/mbio.01310-23.
51. Hinnebusch B.J., Jarrett C.O., Bland D.M. “Fleaing” the plague: adaptations of *Yersinia pestis* to its insect vector that lead to transmission. *Annu. Rev. Microbiol.* 2017; 71:215–32. DOI: 10.1146/annurev-micro-090816-093521.

References

1. Mahmoudi A., Kryštufek B., Sludsky A., Schmid B.V., de Almeida A.M.P., Lei X., Ramasindrazana B., Bertherat E., Yeszhanov A., Stenseth N.C., Mostafavi E. Plague reservoir species throughout the world. *Integr. Zool.* 2021; 16(6):820–33. DOI: 10.1111/1749-4877.12511.
2. Ansari I., Grier G., Byers M. Deliberate release: Plague – A review. *J. Biosaf. Biosecur.* 2020; 2(1):10–22. DOI: 10.1016/j.job.2020.02.001.
3. Skurnik M., Bengoechea J.A. The biosynthesis and biological role of lipopolysaccharide O-antigens of pathogenic *Yersiniae*. *Carbohydr. Res.* 2003; 338(23):2521–9. DOI: 10.1016/s0008-6215-(03)00305-7.
4. Aoyagi K.L., Brooks B.D., Bearden S.W., Monteneri J.A., Gage K.L., Fisher M.A. LPS modification promotes maintenance of *Yersinia pestis* in fleas. *Microbiology (Reading)*. 2015; 161(Pt. 3):628–38. DOI: 10.1099/mic.0.000018.
5. Reibel R., Ernst R.K., Jarrett C.O., Adams K.N., Miller S.I., Hinnebusch J.J. Characterization of late acyltransferase genes of *Yersinia pestis* and their role in temperature-dependent lipid A variation. *J. Bacteriol.* 2006; 188(4):1381–8. DOI: 10.1128/JB.188.4.1381-1388.2006.
6. Chandler C.E., Harberts E.M., Pelletier M.R., Thaipisuttikul I., Jones J.W., Hajjar A.M., Sahl J.W., Goodlett D.R., Pride A.C., Rasko D.A., Trent M.S., Bishop R.E., Ernst R.K. Early evolutionary loss of the lipid A modifying enzyme PagP resulting in innate immune evasion in *Yersinia pestis*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2020; 117(37):22984–91. DOI: 10.1073/pnas.1917504117.
7. Atkinson S., Williams P. *Yersinia* virulence factors – a sophisticated arsenal for combating host defences. *F1000Res*. 2016; 5:F1000 Faculty Rev-1370. DOI: 10.12688/f1000research.8466.1.
8. Li P., Wang X., Smith C., Shi Y., Wade J.T., Sun W. Dissecting *psa* locus regulation in *Yersinia pestis*. *J. Bacteriol.* 2021; 203(19):e0023721. DOI: 10.1128/JB.00237-21.
9. Seabaugh J.I., Anderson D.M. Pathogenicity and virulence of *Yersinia*. *Virulence*. 2024; 15(1):2316439. DOI: 10.1080/21505594.2024.2316439.
10. Perry R.D., Bobrov A.G., Fetherston J.D. The role of transition metal transporters for iron, zinc, manganese, and copper in the pathogenesis of *Yersinia pestis*. *Metallomics*. 2015; 7(6):965–78. DOI: 10.1039/c4mt00332b.

11. Chaaban T., Mohsen Y., Ezzeddine Z., Ghsssein G. Overview of *Yersinia pestis* metallophores: yersiniabactin and yersinopine. *Biology (Basel)*. 2023; 12(4):598. DOI: 10.3390/biology12040598.
12. Rakin A., Schneider L., Podladchikova O. Hunger for iron: the alternative siderophore iron scavenging systems in highly virulent *Yersinia*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2012; 2:151. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00151.
13. Kuznetsova D.A., Vodop'yanov A.S., Trukhachev A.L., Rykova V.A., Podladchikova O.N. [Analysis of the genetic determinants of yersiniachelin siderophore of *Yersinia*]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; (3):126–32. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-3-126-132.
14. Bi Y. Immunology of *Yersinia pestis* infection. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 918:273–92. DOI: 10.1007/978-94-024-0890-4_10.
15. Uribe-Querol E., Rosales C. Phagocytosis. *Methods Mol. Biol.* 2024; 2813:39–64. DOI: 10.1007/978-1-0716-3890-3_3.
16. Spinner J.L., Winfree S., Starr T., Shannon J.G., Nair V., Steele-Mortimer O., Hinnebusch B.J. *Yersinia pestis* survival and replication within human neutrophil phagosomes and uptake of infected neutrophils by macrophages. *J. Leukoc. Biol.* 2014; 95(3):389–98. DOI: 10.1189/jlb.1112551.
17. O'Loughlin J.L., Spinner J.L., Minnich S.A., Kobayashi S.D. *Yersinia pestis* two-component gene regulatory systems promote survival in human neutrophils. *Infect. Immun.* 2010; 78(2):773–82. DOI: 10.1128/IAI.00718-09.
18. Connor M.G., Pulsifer A.R., Chung D., Rouchka E.C., Ceresa B.K., Lawrenz M.B. *Yersinia pestis* targets the host endosome recycling pathway during the biogenesis of the *Yersinia*-containing vacuole to avoid killing by macrophages. *mBio*. 2018; 9(1):e01800-17. DOI: 10.1128/mBio.01800-17.
19. Paauw A., Leverstein-van Hall M.A., van Kessel K.P., Verhoef J., Fluit A.C. Yersiniabactin reduces the respiratory oxidative stress response of innate immune cells. *PLoS One*. 2009; 4(12):e8240. DOI: 10.1371/journal.pone.0008240.
20. Fukuto H.S., Viboud G.I., Vadyvaloo V. The diverse roles of the global transcriptional regulator PhoP in the lifecycle of *Yersinia pestis*. *Pathogens*. 2020; 9(12):1039. DOI: 10.3390/pathogens9121039.
21. Pradel E., Lemaître N., Merchez M., Ricard I., Reboul A., Dewitte A., Sebbane F. New insights into how *Yersinia pestis* adapts to its mammalian host during bubonic plague. *PLoS Pathog.* 2014; 10(3):e1004029. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004029.
22. Kolodziejek A.M., Hovde C.J., Minnich S.A. Contributions of *Yersinia pestis* outer membrane protein Ail to plague pathogenesis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2022; 35(3):188–95. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000830.
23. Thomson J.J., Plecha S.C., Krukons E.S. Ail provides multiple mechanisms of serum resistance to *Yersinia pestis*. *Mol. Microbiol.* 2019; 111(1):82–95. DOI: 10.1111/mmi.14140.
24. Chauhan N., Wrobel A., Skurnik M., Leo J. *Yersinia* adhesins: An arsenal for infection. *Proteomics Clin. Appl.* 2016; 10(9-10):949–63. DOI: 10.1002/prca.201600012.
25. Trunyakova A.S., Vagayskaya A.S., Dentovskaya S.V. [Adhesins of pathogenic *Yersinia*]. *Bakteriologiya [Bacteriology]*. 2020; 5(4):39–51. DOI: 10.20953/2500-1027-2020-4-39-51.
26. Zimble D.L., Schroeder J.A., Eddy J.L., Latham W.W. Early emergence of *Yersinia pestis* as a severe respiratory pathogen. *Nat. Commun.* 2015; 6:7487. DOI: 10.1038/ncomms8487.
27. Sebbane F., Uversky V.N., Anisimov A.P. *Yersinia pestis* plasminogen activator. *Biomolecules*. 2020; 10(11):1554. DOI: 10.3390/biom10111554.
28. Banerjee S.K., Crane S.D., Pechous R.D. A dual role for the plasminogen activator protease during the preinflammatory phase of primary pneumonic plague. *J. Infect. Dis.* 2020; 222(3):407–16. DOI: 10.1093/infdis/jiaa094.
29. Zhang S.S., Park C.G., Zhang P., Bartra S.S., Plano G.V., Klena J.D., Skurnik M., Hinnebusch B.J., Chen T. Plasminogen activator Pla of *Yersinia pestis* utilizes murine DEC-205 (CD205) as a receptor to promote dissemination. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(46):31511–21. DOI: 10.1074/jbc.M804646200.
30. Eren E., van den Berg B. Structural basis for activation of an integral membrane protease by lipopolysaccharide. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(28):23971–6. DOI: 10.1074/jbc.M112.376418.
31. Krukons E.S., Thomson J.J. Complement evasion mechanisms of the systemic pathogens *Yersinia* and *Salmonella*. *FEBS Lett.* 2020; 594(16):2598–620. DOI: 10.1002/1873-3468.13771.
32. Singh C., Lee H., Tian Y., Schesser Bartra S., Hower S., Fujimoto L.M., Yao Y., Ivanov S.A., Shaikhutdinova R.Z., Anisimov A.P., Plano G.V., Im W., Marassi F.M. Mutually constructive roles of Ail and LPS in *Yersinia pestis* serum survival. *Mol. Microbiol.* 2020; 114(3):510–20. DOI: 10.1111/mmi.14530.
33. Derbise A., Pierre F., Merchez M., Pradel E., Laouami S., Ricard I., Sirard J.-C., Fritz J., Lemaître N., Akinbi H., Boneca I.G., Sebbane F. Inheritance of the lysozyme inhibitor Ivy was an important evolutionary step by *Yersinia pestis* to avoid the host innate immune response. *J. Infect. Dis.* 2013; 207(10):1535–43. DOI: 10.1093/infdis/jit057.
34. Vodopyanov S.O., Mishankin B.N. [Adhesion molecules in *Yersinia pestis*]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 1985; (6):13–7.
35. Li P., Wang X., Smith C., Shi Y., Wade J.T., Sun W. Dissecting *psa* locus regulation in *Yersinia pestis*. *J. Bacteriol.* 2021; 203(19):e0023721. DOI: 10.1128/JB.00237-21.
36. Bao R., Nair M.K., Tang W.K., Esser L., Sadhukhan A., Holland R.L., Xia D., Schifferli D.M. Structural basis for the specific recognition of dual receptors by the homopolymeric pH 6 antigen (Psa) fimbriae of *Yersinia pestis*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013; 110(3):1065–70. DOI: 10.1073/pnas.1212431110.
37. Kadnikova L.A., Kopylov P.K., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P. [Capsular antigen of the plague microbe]. *Infektsiya i Immunitet [Infection and Immunity]*. 2015; 5(3):201–18. DOI: 10.15789/2220-7619-2015-3-201-218.
38. Peters D.T., Reifs A., Alonso-Caballero A., Madkour A., Waller H., Kenny B., Perez-Jimenez R., Lakey J.H. Unraveling the molecular determinants of the anti-phagocytic protein cloak of plague bacteria. *PLoS Pathog.* 2022; 18(3):e1010447. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010447.
39. Pha K., Navarro L. *Yersinia* type III effectors perturb host innate immune responses. *World J. Biol. Chem.* 2016; 7(1):1–13. DOI: 10.4331/wjbc.v7.i1.1.
40. Manisha Y., Srinivasan M., Jobichen C., Rosenshine I., Sivaraman J. Sensing for survival: specialised regulatory mechanisms of Type III secretion systems in Gram-negative pathogens. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2024; 99(3):837–63. DOI: 10.1111/brv.13047.
41. Souza C.A., Richards K.L., Park Y., Schwartz M., Torruellas Garcia J., Schesser Bartra S., Plano G.V. The YscE/YscG chaperone and YscF N-terminal sequences target YscF to the *Yersinia pestis* type III secretion apparatus. *Microbiology (Reading)*. 2018; 164(3):338–348. DOI: 10.1099/mic.0.000610.
42. Deng W., Marshall N.C., Rowland J.L., McCoy J.M., Worrall L.J., Santos A.S., Strynadka N.C.J., Finlay B.B. Assembly, structure, function and regulation of type III secretion systems. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15(6):323–37. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.20.
43. Mares C.A., Lugo F.P., Albatineh M., Goins B.A., Newton I.G., Isberg R.R., Bergman M.A. Heightened virulence of *Yersinia* is associated with decreased function of the YopJ protein. *Infect. Immun.* 2021; 89(12):e0043021. DOI: 10.1128/IAI.00430-21.
44. Tan Y., Liu W., Zhang Q., Cao S., Zhao H., Wang T., Qi Z., Han Y., Song Y., Wang X., Yang R., Du Z. *Yersinia pestis* YopK inhibits bacterial adhesion to host cells by binding to the extracellular matrix adaptor protein matrilin-2. *Infect. Immun.* 2017; 85(8):e01069-16. DOI: 10.1128/IAI.01069-16.
45. Wei T., Gong J., Qu G., Wang M., Xu H. Interactions between *Yersinia pestis* V-antigen (LcrV) and human Toll-like receptor 2 (TLR2) in a modelled protein complex and potential mechanistic insights. *BMC Immunol.* 2019; 20(1):48. DOI: 10.1186/s12865-019-0329-5.
46. Rai R., Das B., Choudhary N., Talukdar A., Rao D.N. MAP of F1 and V antigens from *Yersinia pestis* astride innate and adaptive immune response. *Microb. Pathog.* 2015; 87:13–20. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.07.012.
47. Shannon J.G., Bosio C.F., Hinnebusch B.J. Dermal neutrophil, macrophage and dendritic cell responses to *Yersinia pestis* transmitted by fleas. *PLoS Pathog.* 2015; 11(3):e1004734. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004734.
48. Ratner D., Orning M.P., Starheim K.K., Marty-Roix R., Proulx M.K., Goguen J.D., Lien E. Manipulation of interleukin-1-beta and interleukin-18 production by *Yersinia pestis* effectors YopJ and YopM and redundant impact on virulence. *J. Biol. Chem.* 2016; 291(19):9894–905. DOI: 10.1074/jbc.M115.697698.
49. Yang R., Atkinson S., Chen Z., Cui Y., Du Z., Han Y., Sebbane F., Slavov P., Song Y., Yan Y., Wu Y., Xu L., Zhang C., Zhang Y., Hinnebusch B.J., Stenseth N.C., Motin V.L. *Yersinia pestis* and Plague: some knowns and unknowns. *Zoonoses*. 2023; 3(1):5. DOI: 10.15212/zoonoses-2022-0040.
50. Zhang J., Brodsky I.E., Shin S. *Yersinia* deploys type III-secreted effectors to evade caspase-4 inflammasome activation in human cells. *mBio*. 2023; 14(5):e0131023. DOI: 10.1128/mbio.01310-23.
51. Hinnebusch B.J., Jarrett C.O., Bland D.M. "Fleaing" the plague: adaptations of *Yersinia pestis* to its insect vector that lead to transmission. *Annu. Rev. Microbiol.* 2017; 71:215–32. DOI: 10.1146/annurev-micro-090816-093521.

Authors:

Eroshenko G.A., Kukleva L.M. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Об авторах:

Ерошенко Г.А., Куклева Л.М. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.