

О.Н.Подладчикова

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ ПАТОГЕНЕЗА ЧУМЫ

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

В обзоре проведен краткий анализ опубликованных за последние десять лет результатов исследований, посвященных изучению молекулярных механизмов действия известных на сегодняшний день факторов вирулентности возбудителя чумы *Yersinia pestis*. Проанализированы разные компоненты *Y. pestis*, синтезирующиеся бактериями на четырех этапах инфекционного процесса при бубонной форме чумы: в коже, лимфоузлах, паренхиматозных органах и крови. Описаны факторы и механизмы, которые лежат в основе защиты микробов от бактерицидного действия гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета хозяина, которые по-разному воздействуют на организм животных, стимулируя про- или противовоспалительную реакцию хозяина на инфекцию, и способствуют смене жизненного цикла бактерий внутри хозяина, обеспечивая переход от внутриклеточного размножения в фагоцитах на первых этапах инфекции к внеклеточному размножению в лимфоузле, селезенке, печени и крови на последующих. В обзоре рассматриваются только те факторы *Y. pestis*, взаимодействие которых с молекулами и клетками хозяина на разных этапах инфекционного процесса экспериментально доказано.

Ключевые слова: возбудитель чумы, *Yersinia pestis*, инфекционный процесс при бубонной чуме, факторы вирулентности, механизмы действия факторов вирулентности.

Корреспондирующий автор: Подладчикова Ольга Николаевна, e-mail: plague@aaanet.ru.

O.N.Podladchikova

Modern Views on Molecular Mechanisms of Plague Pathogenesis

Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

The review presents brief analysis of the published over the past decade results of investigations devoted to studies of currently known molecular action mechanisms of *Yersinia pestis* virulence factors. Analyzed are different *Y. pestis* components, synthesized by the bacteria at four stages of infectious process in case of bubonic plague: in derma, lymph nodes, parenchymal organs, and blood. Described are the factors and mechanisms that induce microbe protection from bactericidal action of humoral and cell factors of innate host immunity, which effect the organism of animals in different ways, stimulating pro- or anti-inflammatory reaction of a host to the infection, and contribute to the shift of bacterial life cycle inside the host, providing for the transfer from intracellular propagation in phagocytes at early stages to extracellular propagation in lymph node, spleen, liver and blood at later stages. Discussed are only those factors of *Y. pestis* the interaction of which with host molecules and cells at different stages of infectious process in case of bubonic plague is experimentally proved.

Key words: plague agent, *Yersinia pestis*, infectious process in case of bubonic plague, virulence factors, action mechanisms of virulence factors.

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

Corresponding author: Olga N. Podladchikova, e-mail: plague@aaanet.ru.

Citation: Podladchikova O.N. Modern Views on Molecular Mechanisms of Plague Pathogenesis. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2017; 3:33–40. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2017-3-33-40

Возбудитель чумы *Yersinia pestis* имеет комплексный жизненный цикл с чередованием существования в простейших, обеспечивающих его сохранение в межэпизоотийный период в насекомых, передающих его млекопитающим, у которых он вызывает острое системное заболевание. В зависимости от входных ворот возбудителя инфекционный процесс в организме млекопитающих может протекать в разных формах (бубонной, септической и легочной), но наиболее распространенной в природе является бубонная форма чумы у грызунов, которые заражаются возбудителем от кормящихся на них блох. На модели этой формы чумы, которая в экспериментах воспроизводится с помощью подкожного или внутрикожного заражения лабораторных животных, получено много данных о факторах вирулентности *Y. pestis*. Многие годы исследования были сосредоточены главным

образом на факторах, которые кодируются нестабильными генетическими элементами (плазмидами pMT1, pCD1, pPCP1 и хромосомным *pgm*-локусом). Анализ этих данных опубликован в многочисленных обзорах. За последние годы методический арсенал изучения *Y. pestis* пополнился новыми методами, такими как полногеномное секвенирование, биоинформатика, точечный мутагенез, определение экспрессии генов *in vivo*, протеомный и транскриптомный анализ экспрессии генов *in vitro* и *in vivo*, применение биолюминесценции для анализа развития инфекции, использование нокаутных лабораторных животных. С помощью этих методов обнаружено много генов, утрата которых приводит к снижению вирулентности *Y. pestis*. Это не только гены, кодирующие известные или новые факторы вирулентности, но и гены, кодирующие регуляторные молекулы, которые

осуществляют строгий контроль экспрессии генов *Y. pestis* на транскрипционном, трансляционном и пост-трансляционном уровне в ответ на конкретные сигналы в организме хозяина. В данном обзоре приведен краткий анализ опубликованных за последние годы исследований, посвященных механизмам действия известных факторов *Y. pestis*, взаимодействие которых с молекулами и клетками хозяина на разных этапах инфекционного процесса при бубонной чуме экспериментально доказано.

Инфекционный процесс при бубонной чуме условно можно разделить на четыре этапа, на которых внутриклеточное размножение бактерий в начале процесса сменяется внеклеточным размножением на последующих этапах. На разных этапах бактерии синтезируют разные факторы, которые стимулируют провоспалительную или противовоспалительную реакцию хозяина на инфекцию.

Первый этап инфекционного процесса в организме млекопитающих. Передача возбудителя чумы блохами зависит от способности бактерий выживать в насекомых [8]. Известно, что этому способствует синтезирующийся при 21–30 °С гексаацилированный липополисахарид (ЛПС), содержащий модификацию фосфатной группы 4-аминоарабинозой, а также фосфолипаза D – мышинный токсин. Многие годы считалось, что в основе передачи чумы млекопитающим лежит способность бактерий синтезировать экзополисахарид биопленок и блокировать преджелудок блох. При этом повышению эффективности передачи чумы заблокированными блохами способствует наличие у бактерий генов *cafI/MIA1*, способных обеспечивать синтез бактериями капсульного антигена Caf1 [36]. Недавние исследования показали, что наиболее вероятным способом распространения *Y. pestis* среди грызунов является передача ранней фазы, при которой не заблокированные блохи, сохраняющие бактерии в течение четырех дней, могут передавать возбудителя грызунам [50].

Этап пребывания в блохах важен для подготовки бактерий к инфицированию теплокровного хозяина, в кожу которого они попадают с укусом. Кожный этап инфекционного процесса, прежде всего из-за методических сложностей, исследован гораздо меньше, чем последующие этапы. В то же время очевидно, что способность противостоять защитным механизмам врожденного иммунитета хозяина в коже определяет дальнейшую судьбу инфекционного процесса. Как выяснилось, различия в сроках гибели животных при экспериментальной чуме определяются продолжительностью именно этого этапа инфекционного процесса, на котором происходит размножение бактерий [28]. Размножаются ли бактерии на этом этапе внутри тканевых фагоцитов или внеклеточные бактерии также способны к размножению в коже не установлено.

Резистентность к действию гуморальных факторов врожденного иммунитета хозяина необходима для выживания *Y. pestis* на первом этапе инфекции.

Известно, что резистентность чумного микроба к комплементу обеспечивается интегральным белком наружной мембраны Ail, экспрессия и активность которого активируются при 37 °С [21]. Хотя механизм участия Ail в резистентности к сыворотке не исследован, по аналогии со сходными белками энтеропатогенных иерсиний (*Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*) предполагается, что Ail может связывать негативные регуляторы сборки комплемента (фактор H и белок, связывающий C4 компонент комплемента). Дополнительную роль в резистентности к комплементу играет поверхностная протеаза омпитинового типа, активатор плазминогена Pla, который разрушает C3 компонент комплемента. Для проявления активности Ail и Pla необходим характерный для *Y. pestis* слабоацилированный при 37 °С R-ЛПС [9].

ЛПС участвует и в резистентности бактерий к действию катионных антимикробных пептидов, с которыми микроб встречается не только в коже, но и внутри фагоцитов. Важную роль при этом играет наличие в ЛПС модификации фосфатных групп 4-аминоарабинозой, что приводит к уменьшению связывания бактерий с положительно заряженными пептидами [20]. Для осуществления этой модификации бактериям необходим белок GalU (уридилтрансфераза глюкозо-1-фосфата), отсутствие которой делает бактерии более чувствительными к антимикробным пептидам и менее способными выживать в макрофагах [19]. Резистентность бактерий к действию антимикробных пептидов связана и с наличием в олигосахаридном коре ЛПС концевой N-ацетилглюкозамина [17].

Еще одним гуморальным фактором врожденного иммунитета, с которым возбудитель чумы встречается на первом этапе инфекции, является липокалин-2, блокирующий размножение многих бактерий (но не *Y. pestis*), препятствуя ассимиляции ими железа за счет инактивации низкомолекулярных хелаторов железа – сидерофоров. Для ассимиляции железа, концентрация которого в организме хозяина резко снижается в ответ на инфекцию, возбудителю чумы необходим сидерофор иерсиниабактин (Ybt), который, в отличие от катехолятных сидерофоров энтеробактерий, не инактивируется липокалином-2. Благодаря этому на первых этапах инфекции Ybt эффективно обеспечивает бактерии железом [31]. Кроме того, Ybt принимает участие в ассимиляции меди [6] и цинка [5], которые необходимы для синтеза многих ферментов и размножения бактерий.

Возбудитель чумы обладает разной резистентностью к клеточным факторам врожденного иммунитета, причем бактерии, выделенные из блох, обладают большей резистентностью к фагоцитозу, чем бактерии, выращенные *in vitro* [47]. Попадая в кожу, бактерии привлекают к себе нейтрофилы, дендритные клетки и резидентные тканевые макрофаги [38, 39]. При этом бактерии не взаимодействуют с дендритными клетками, но активно поглощаются нейтрофилами и макрофагами.

В нейтрофилах, в отличие от макрофагов, основная часть бактерий погибает. Известно, что от фагоцитоза нейтрофилами на первом этапе инфекции бактерии защищают факторы, синтезирующиеся в блохах. Недавние исследования показали, что такими факторами могут быть белки мультимерного токсического комплекса, которые максимально синтезируются в блохах при температуре 21 °С [41]. Механизм действия этих белков, гомологичных по структуре, но не по функции, инсектицидному токсическому комплексу грамотрицательных бактерий, в настоящее время неизвестен, но предположительно комплекс может модифицировать актин клеточных мишеней, препятствуя их фагоцитарной активности. Способность снижать хемотаксис нейтрофилов в начале инфекции выявлена у поверхностных белков-аутопереносчиков, YadB и YadC, наличие которых у микроба способствует снижению экспрессии резидентными немиелоидными клетками хемоаттрактанта нейтрофилов CXCL1 [46]. Предполагается, что эти белки действуют опосредованно, за счет экранирования ЛПС. Несмотря на эти защитные механизмы, на первом этапе инфекции бактерии все же попадают в нейтрофилы, и в этом участвует iC3b компонент комплемента, опсонизирующий бактерии, и его рецептор CR3 на поверхности нейтрофилов [26]. За последние годы накопились сведения о том, что *Y. pestis* может не только выживать, но даже размножаться в нейтрофилах, бактерицидному действию которых микроб способен сопротивляться. Для этого бактериям важно иметь модифицированный 4-аминоарабинозой ЛПС [29], что необходимо для защиты бактерий от бактерицидного действия катионных пептидов нейтрофилов. Выжившие в нейтрофилах бактерии могут использовать их как временную нишу, обеспечивающую возможность микробам попасть в макрофаги путем эффероцитоза нейтрофилов [40].

Макрофаги являются репликативной нишей *Y. pestis*, поэтому на первом этапе инфекции бактериям важно попасть не в нейтрофилы, а в макрофаги. Что определяет выбор бактериями макрофагов не установлено. В прикреплении бактерий к макрофагам важную роль играют два синтезируемых микробом поверхностных белка – Pla и Ail [18]. Основным адгезином возбудителя чумы считается протеаза Pla, необходимая для взаимодействия бактерий с лектиновым рецептором DEC-205 на поверхности макрофагов [52]. Механизм участия протеазы в адгезии к клеткам хозяина оставался неизвестным, пока не выяснили, что Pla осуществляет пост-трансляционный процессинг белка-аутопереносчика YarpE, что приводит к появлению у последнего адгезивных свойств [25]. Поэтому можно предположить, что протеаза играет опосредованную роль в адгезии к макрофагам. Не менее важным адгезином является и белок Ail, у которого выявлена способность связывать *in vitro* эпителиальные клетки и моноциты [18]. Взаимодействие синтезирующих Ail бактерий с клетками хозяина зависит от структуры ЛПС, а так-

же от аутоагрегации бактерий. Механизм участия Ail в связи бактерий с макрофагами неизвестен, но предполагается, что этот процесс обусловлен способностью Ail связывать компоненты внеклеточного матрикса млекопитающих, обеспечивающие прикрепление бактерий к β -интегринам на поверхности фагоцитов и последующее поглощение бактерий [45].

Известно несколько синтезируемых микробом факторов, необходимых для выживания в макрофагах. Это и ЛПС, имеющий концевой N-ацетилглюкозамин в олигосахаридном коре [17] и содержащий модификацию фосфатных групп 4-аминоарабинозой [19], а также общий энтеробактериальный антиген [19]. Выживанию бактерий в макрофагах способствуют и белки, участвующие в прикреплении наружной мембраны к пептидогликану: OmpA [3], который у энтеробактерий образует неспецифические диффузионные каналы, и липопротейн Брауна (Lpp), способный тормозить апоптоз макрофагов [48]. Отсутствие у *Y. pestis* Lpp приводило к снижению экспрессии многих белков, в том числе и белка-шаперона теплового шока HtrA, который восстанавливал способность Δ lpp-мутанта выживать в макрофагах [11]. Выживанию Δ lpp-мутанта способствовала и протеаза Pla, хотя механизм ее действия не связан с активацией продукции HtrA [49].

Важным для выживания в макрофагах свойством *Y. pestis* является резистентность к бактерицидному действию фаголизосом, ацидификацию которых бактерии способны тормозить [34]. Какие продукты микроба обеспечивают нейтрализацию кислого pH фаголизосом в настоящее время неизвестно. Защиту бактерий от реактивных соединений азота обеспечивает белок RipA, бутирил-КоА-трансфераза, обеспечивающая образование масляной кислоты [44]. От реактивных соединений кислорода бактерии защищает сидерофор Ybt [30]. Кроме того, обнаруженная у Ybt способность связывать ионы меди [6] обуславливает толерантность бактерий к токсическому действию меди, накапливающейся в местах воспаления и внутри макрофагов. Влияние Ybt на внутриклеточное выживание бактерий может быть связано и с тем, что его комплекс с медью проявляет активность супероксид-дисмутазы, трансформирующей наиболее опасные радикалы в менее токсичную форму [7].

Резистентность к бактерицидным факторам макрофагов дает бактериям возможность размножаться в неактивированных макрофагах, вызывая их апоптоз, в то время как в активированных макрофагах на более поздних этапах инфекции бактерии индуцируют воспалительный механизм гибели фагоцитов путем пироптоза [4]. Способность вызывать гибель макрофагов обеспечивает распространение бактерий по лимфатическим сосудам из кожи в дренирующий лимфоузел, где живые бактерии могут наблюдаться уже через 10–60 мин после заражения животных [13, 38]. Сведения о том, каким образом происходит транспорт бактерий в лимфоузлы, противоречивы. Принято считать, что микробы попадают в лимфо-

узел в составе фагоцитов (макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов). Это мнение нашло подтверждение в экспериментах, продемонстрировавших участие в транспорте бактерий моноцитов и дендритных клеток, на поверхности которых присутствует рецептор сфингозин-1-фосфата [43]. Этот же рецептор необходим и для транспорта бактерий в составе этих хозяйских клеток во вторичные лимфоузлы, а его блокирование в фагоцитах приводит к торможению этого процесса и неспособности бактерий к диссеминации из дренирующего лимфоузла. Другие исследователи [12, 13] не получили экспериментального подтверждения того, что после внутрикожного заражения животных бактерии попадают в лимфоузел в составе фагоцитов, а регистрировали бактерии в свободном состоянии в лимфатических сосудах и в самом начале инфицирования дренирующего лимфоузла. Более того, установлено, что после размножения в коже лишь часть бактерий, способная попасть в лимфатические сосуды, транспортируется в дренирующий лимфоузел, и именно попавшие туда бактерии способствуют дальнейшему распространению инфекции [12]. Этими авторами высказана гипотеза, что сниженная адгезивная активность части микробов может способствовать их быстрому выходу из кожи. Для попадания в лимфоузел микробам необходима протеаза Pla, взаимодействующая с факторами коагуляции и фибринолиза в организме хозяина и способствующая диссеминации возбудителя чумы из кожи [22].

Второй этап инфекционного процесса. В лимфоузле бактерии *Y. pestis* активно поглощаются макрофагами, в которых происходит интенсивное размножение бактерий и синтез многих факторов вирулентности возбудителя чумы [13]. Во время внутриклеточного размножения в макрофагах бактерии синтезируют ряд анти-фагоцитарных факторов, которые защищают микробы от последующего поглощения фагоцитами (макрофагами, дендритными клетками, нейтрофилами) и обеспечивают дальнейшее внеклеточное существование микроба в организме хозяина [18]. Внутри макрофагов у бактерий индуцируется синтез капсульного антигена CafI, который препятствует попаданию бактерий внутрь фагоцитов за счет экранирования адгезинов (Ail, Pla) на поверхности бактерий. Еще один антиген, который синтезируется при 37 °C и кислом pH в фаголизосомах – PsaA (pH6 антиген), который образует пили на поверхности бактерий и связывает гликофинголипиды, присутствующие на разных типах клеток эукариотов. Хотя PsaA является адгезином и способствует связыванию бактерий с разными клетками хозяина, он обладает антифагоцитарными свойствами за счет связывания липопротеинов хозяина на поверхности бактерий и экранирования других адгезинов (Ail, Pla), необходимых для контакта бактерий с макрофагами.

Находясь внутри макрофагов, бактерии синтезируют компоненты системы секреции третьего типа (T3SS), которые многие годы были и остаются объ-

ектом пристального внимания ученых [32, 33]. T3SS, кодируемая плазмидой кальций-зависимости (pCD1), состоит из 25 белков, которые образуют подобную шприцу инъектисому, пронизывающую обе мембраны и образующую иглу на поверхности бактерий. На вершине иглы расположен «транслокон», образованный порообразующими белками YopB и YopD и белком LcrV, который регулирует и направляет действие белков T3SS, а также взаимодействует с TLR-2 рецептором на поверхности клеток хозяина [2]. Белки T3SS представлены структурными белками аппарата секреции (Ysc F, P, N, Q; Yop B, D; LcrV), белками-эффекторами (Yop E, H, T, J, M; YpkA) и регуляторными белками (VirF, YscB, SycN, YueA и YopN). Сигналом для синтеза этих белков является температура 37 °C и сниженная концентрация кальция внутри фагоцитов. Транслокация эффекторов в цитоплазму клеток хозяина включается после контакта с клетками-мишенями, которыми служат фагоциты. В результате этого происходит модуляция иммунного ответа, блокировка фагоцитоза и гибель клеток хозяина. Токсичность эффекторов связана с их способностью нарушать сигнальные системы (Yop E, H, J, M, T и YpkA), цитоскелет (Yop E, H, T; YpkA) и цитокин-индуцирующую активность фагоцитов (Yop M, J). Одним из механизмов является ферментативная активность эффекторов (тирозин-фосфатазная у YopH и треонин-киназная у YpkA), действующих на белки фагоцитов, активность которых зависит от фосфорилирования. Другой механизм обнаружен у белка YopM, который не обладает ферментативной активностью, но образует внутри клеток хозяина комплексы со многими белками, которые в результате этого не выполняют свои функции [16].

Функционирование T3SS зависит от контакта бактерий с клетками-мишенями хозяина. Первичный контакт обеспечивается двумя полифункциональными поверхностными белками-адгезинами: белком Ail и протеазой Pla [18, 27]. Дополнительную роль в адгезии к фагоцитам для реализации антифагоцитарного действия T3SS могут играть и белки ауто-транспортеры YopC и YopE [10, 24], и гипотетические фимбрии, гены которых имеются в хромосоме *Y. pestis* [14]. В результате контакта с бактериями на клетках-мишенях формируется пора, через которую в фагоциты впрыскиваются токсичные эффекторный белки. Благодаря белкам, которые действуют на фагоциты извне, а также CafI и PsaA, которые препятствуют контакту бактерий с фагоцитами, не происходит дальнейшего поглощения микробов фагоцитами, и бактерии размножаются внеклеточно.

Размножение бактерий в макрофагах приводит к их разрушению. Является ли разрушение макрофагов пассивным процессом, связанным только с размножением бактерий, или же для этого необходим какой-либо продукт микроба, пока неизвестно. После выхода из макрофагов бактерии переходят от внутриклеточного к внеклеточному образу жизни. Таким образом, в регионарном лимфоузле происходит пе-

реход от фазы внутриклеточного к внеклеточному размножению бактерий, которое преимущественно сохраняется и на последующих этапах инфекции. Основной причиной смены образа жизни бактерий считается то, что после выхода из макрофагов бактерии экипированы антифагоцитарными факторами, защищающими их от поглощения фагоцитами (Caf1, PsaA) и разрушающими макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки (белки-эффекторы Yop).

В лимфоузле бактерии стимулируют синтез значительного количества провоспалительных цитокинов и фибрина, вызывают образование геморрагий, а также тромбоз сосудов и некротические изменения ткани узла. Эти изменения приводят к образованию бубона, более выраженного у крыс, чем у мышей. Какие факторы стимулируют провоспалительную реакцию организма на этом этапе в настоящее время неизвестно. Одним из возможных кандидатов является более токсичный гексаацилированный ЛПС, который синтезируется при низкой температуре в блохах (или при выращивании бактерий *in vitro*), и часть которого может присутствовать у бактерий в лимфоузле. Несмотря на провоспалительный характер второго этапа инфекции, в бубонах наблюдается мало нейтрофилов, количество которых резко возрастает у мутантов, не синтезирующих белок Ail [15]. Что лежит в основе действия этого белка на торможение хемотаксиса нейтрофилов неизвестно. Недавние исследования показали, что торможению миграции в лимфоузлы нейтрофилов способствует белок-эффектор T3SS, YopJ, который подавляет синтез интерлейкина-8 (IL-8), способствующего привлечению и активации нейтрофилов [42].

Третий этап инфекционного процесса. Третий этап инфекционного процесса начинается, когда в результате размножения и разрушения макрофагов бактерии из лимфоузла попадают в кровь. При этом резистентность микроба к действию комплемента, которая обеспечивается белками наружной мембраны Ail и Pla, способствует выживанию бактерий в крови. Из крови бактерии быстро фильтруются селезенкой и печенью. Транзитный этап инфекционного процесса в крови животных может быть важен для опсонизации микроба C3/iC3b компонентом комплемента. Недавние исследования показали, что связывание этого компонента белком Ail на поверхности бактерий способствует их адгезии к нейтрофилам [26]. Это определяет выбор бактериями нейтрофилов, на поверхности которых присутствует рецептор комплемента CR3, как основной мишени для инъекции эффекторов T3SS в селезенке.

В селезенке и печени не наблюдается видимых проявлений воспаления: отсутствует инфильтрация фагоцитов и снижен синтез провоспалительных цитокинов. Известную роль в снижении воспалительного ответа играет изменение структуры липида А при 37 °С с преобладанием тетра-ацилированной формы, которая обладает слабой способностью связываться с рецепторным комплексом TLR4/MD2

и стимулировать воспалительную реакцию [20]. Отсутствие инфильтрации провоспалительных клеток в печени и селезенке (активированных макрофагов, дендритных клеток, NK-клеток) также может быть связано с действием белка YopM, который способен попадать в фагоциты как с помощью T3SS, так и самостоятельно [16]. YopM подавляет миграцию провоспалительных дендритных клеток в селезенку, а в печени вызывает апоптоз нейтрофилов и макрофагов [51]. Одной из мишеней действия YopM является цистеиновая протеаза каспаза-1, инактивация которой препятствует созреванию инфламмосомы и освобождению провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 [23]. Недавно установлено, что подавление экспрессии этих цитокинов обусловлено кооперативным действием белков YopM и YopJ [35].

Отсутствие воспалительной реакции хозяина во время пребывания *Y. pestis* в селезенке и печени приводит к массивному размножению бактерий. В результате клетки этих органов практически полностью разрушаются и служат питательной средой для бактерий. При этом высвобождается огромное количество микробов, которые попадают в кровь. По-видимому, на этом этапе происходит переход инфекционного процесса из противовоспалительной фазы в провоспалительную, приводящую к развитию инфекционно-токсического шока. Какие молекулярные механизмы лежат в основе этого перехода в настоящее время неизвестно.

Четвертый, терминальный, этап инфекционного процесса. На терминальной стадии инфекционного процесса возбудитель чумы попадает в кровь и развивается массивная септицемия (10^7 – 10^8 м.к./мл), которая необходима для передачи *Y. pestis* блохами следующему животному [8]. При этом наблюдается генерализованная воспалительная реакция организма, сопровождающаяся экстремально высокими концентрациями провоспалительных цитокинов. Молекулярные механизмы, лежащие в основе реализации этого этапа инфекции, исследованы гораздо меньше, чем другие этапы. Ранее многие ученые предполагали, что основной причиной гибели хозяина является дисфункция печени и селезенки, а также выброс большого количества провоспалительных цитокинов в ответ на продукты разрушения клеток хозяина. В настоящее время причиной гибели животных на терминальной фазе инфекционного процесса считается развитие инфекционно-токсического шока, в реализации которого, несомненно, принимают участие и продукты *Y. pestis*. Общеизвестно, что основным токсическим компонентом возбудителя чумы является ЛПС, однако механизм токсического действия ЛПС на терминальной фазе инфекции исследован слабо. Известно, что при температуре тела животных 37 °С ЛПС чумного микроба синтезируется в тетра- и три-ацилированной форме, обладающей слабой цитокин-индуцирующей активностью.

На модели ряда энтеробактерий показано, что компонент наружной мембраны, липопротеин Брауна

(Lpp), обладает синергичным действием с ЛПС при индукции септического шока. О возможном сходном действии этих молекул при чуме свидетельствуют результаты анализа двойных мутантов *Y. pestis*, не синтезирующих Lpp и MsbB, ацилтрансферазу, катализирующую присоединение к ЛПС лауриновой кислоты. Такие двойные мутанты на поздних этапах инфекции (72 ч) индуцировали гораздо меньше провоспалительных цитокинов, чем одиночные мутанты и родительские штаммы [37]. Механизм этого явления пока не ясен. Известно, что снижение при 37 °C количества и/или активности синтезируемого *Y. pestis* MsbB способствует синтезу бактериями малотоксичного гипоацилированного ЛПС, обладающего слабой цитокин-индуцирующей активностью. Вопрос о том, может ли продукция MsbB активироваться в животных на терминальной стадии инфекции и приводить к синтезу гексаацилированного ЛПС, стимулирующего продукцию провоспалительных цитокинов, нуждается в дальнейшем изучении.

Возможный механизм, который позволяет ЛПС из малотоксичной формы, синтезируемой бактериями при 37 °C, переходить в высокотоксичную форму продемонстрирован в ряде работ [1]. В модельных экспериментах с ЛПС, выделенным из выращенных при 37 °C бактерий, установлено, что этот переход связан с изменением конформации ЛПС, которое может происходить как под влиянием гликолипида, имеющегося в селезенке, печени и эритроцитах животных, так и при взаимодействии ЛПС с синтезируемым бактериями мышинным токсином Ymt. Предполагается, что такая активация ЛПС, приводящая к интенсивному синтезу провоспалительных цитокинов, может иметь место на терминальной фазе инфекционного процесса и вызывать токсический шок и гибель животных. Могут ли в процессе активации ЛПС принимать участие и другие компоненты *Y. pestis* (например Ail, Pla), которые связаны с ЛПС в клеточной стенке бактерий, пока неизвестно.

На терминальной фазе инфекции, близкой к гибели животного, септицемия приводит к распространению бактерий по всем органам. Так, у павших, но не у живых, животных бактерии присутствуют не только в лимфоузле, печени и селезенке, но и в тех органах, где их не было на предыдущих этапах (кишечник, легкие, почки) развития бубонной формы чумы [28]. Таким образом, высокая способность бактерий распространяться по вторичным лимфоидным органам способствует быстрому развитию инфекции, приводящему к смертельной септицемии.

Анализ публикаций последних десяти лет свидетельствует о том, что несмотря на интенсивные исследования молекулярных механизмов патогенеза чумы, остается еще много вопросов, особенно касающихся первой и последней фазы инфекционного процесса. Что определяет выбор бактериями макрофагов для внутриклеточного размножения на первом этапе инфекции? Каков механизм выхода бактерий из макрофагов? Что способствует переключению ин-

фекции из противовоспалительной фазы в селезенке и печени в провоспалительную фазу в крови на терминальном этапе инфекционного процесса? Ответы на эти вопросы, несомненно, будут найдены в будущих исследованиях.

Конфликт интересов. Автор подтверждает отсутствие конфликта интересов, связанных с написанием данного обзора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тынянова В.И., Зюзина В.П., Демидова Г.В., Соколова Е.П. Специфичность иммуномодулирующего действия эндотоксина *Yersinia pestis*. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2016; 3:104–12.
2. Abramov V.M., Khlebnikov V.S., Vasiliev A.M., Kosarev I.V., Vasilenko R.N., Kulikova N.L., Khodyakova A.V., Evstigneev V.I., Uversky V.N., Motin V.L., Smirnov G.B., Brubaker R.R. Attachment of LcrV from *Yersinia pestis* at dual binding sites to human TLR-2 and human IFN-gamma receptor. *J. Proteome Res.* 2007; 6:2222–31.
3. Bartra S.S., Gong X., Lorica C.D., Jain C., Nair M.K., Schifferli D., Qian L., Li Z., Plano G.V., Schesser K. The outer membrane protein A (OmpA) of *Yersinia pestis* promotes intracellular survival and virulence in mice. *Microb. Pathog.* 2012; 52(1):41–6. DOI: 10.1016/j.micpath.2011.09.009.
4. Bergsbaken T., Cookson B.T. Macrophage activation redirects *Yersinia*-infected host cell death from apoptosis to caspase-1-dependent pyroptosis. *PLoS Pathog.* 2007; 3(11):e161.
5. Bobrov A.G., Kirillina O., Fetherston J.D., Miller M.C., Burlison J.A., Perry R.D. The *Yersinia pestis* siderophore, yersiniabactin, and the ZnuABC system both contribute to zinc acquisition and the development of lethal septicemic plague in mice. *Mol. Microbiol.* 2014; 93:759–75. DOI: 10.1111/mmi.12693.
6. Chaturvedi K.S., Hung C.S., Crowley J.R., Stapleton A.E., Henderson J.P. The siderophore yersiniabactin binds copper to protect pathogens during infection. *Nat. Chem. Biol.* 2012; 8:731–6. DOI: 10.1038/nchembio.
7. Chaturvedi K.S., Hung C.S., Giblin D.E., Urushidani S., Austin A.M., Dinauer M.C., Henderson J.P. Cupric yersiniabactin is a virulence-associated superoxide dismutase mimic. *ACS Chem. Biol.* 2014; 9:551–6. DOI: 10.1021/cb400658k.
8. Chouikha I., Hinnebusch B.J. *Yersinia*-flea interactions and the evolution of the arthropod-borne transmission route of plague. *Curr. Opin. Microbiol.* 2012; 15(3):239–46. DOI: 10.1016/j.mib.2012.02.003.
9. Eren E., van den Berg B. Structural basis for activation of an integral membrane protease by lipopolysaccharide. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(28):23971–76. DOI: 10.1074/jbc.M112.376418.
10. Felek S., Lawrenz M.B., Krukons E.S. The *Yersinia pestis* autotransporter YapC mediates host cell binding, autoaggregation and biofilm formation. *Microbiology.* 2008; 154(6):1802–12. DOI: 10.1099/mic.0.2007/010918-0.
11. Galindo C.L., Sha J., Moen S.T., Agar S.L., Kirtley M.L., Foltz S.M., McIver L.J., Kozlova E.V., Garner H.R., Chopra A.K. Comparative global gene expression profiles of wild-type *Yersinia pestis* CO2 and its braun lipoprotein mutant at flea and human body temperatures. *Comp. Funct. Genomics.* 2010; 342168. DOI:10.1155/2010/342168.
12. Gonzalez R.J., Miller V.L. A Deadly path: bacterial spread during bubonic plague. *Trends Microbiol.* 2016; 24(4):239–41. DOI:10.1016/j.tim.2016.01.010.
13. Gonzalez R.J., Lane M.C., Wagner N.J., Weening E.H., Miller V.L. Dissemination of a highly virulent pathogen: tracking the early events that define infection. *PLoS Pathog.* 2015; 11(1):e1004587. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004587. eCollection 2015.
14. Hatkoff M., Runco L.M., Pujol C., Jayatilaka I., Furie M.B., Bliska J.B., Thanassi D.G. Roles of chaperone/usher pathways of *Yersinia pestis* in a murine model of plague and adhesion to host cells. *Infect. Immun.* 2012; 80(10):3490–500. DOI: 10.1128/IAI.00434-12.
15. Hinnebusch B.J., Jarrett C.O., Callison J.A., Gardner D., Buchanan S.K., Plano G.V. Role of the *Yersinia pestis* Ail protein in preventing a protective polymorphonuclear leukocyte response during bubonic plague. *Infect. Immun.* 2011; 79(12):4984–89. DOI: 10.1128/IAI.05307-11.
16. Höfling S., Grabowski B., Norkowski S., Schmidt M.A., Rüter C. Current activities of the *Yersinia* effector protein YopM. *Int. J. Med. Microbiol.* 2015; 305(3):424–32. DOI: 10.1016/j.ijmm.2015.03.009.
17. Houppert A.S., Bohman L., Merritt P.M., Cole C.B., Caulfield A.J., Latham W.W., Marketon M.M. RfaL is required for

- Yersinia pestis* type III secretion and virulence. *Infect. Immun.* 2013; 81(4):1186–97. DOI: 10.1128/IAI.01417-12.
18. Ke Y, Chen Z, Yang R. *Yersinia pestis*: mechanisms of entry into and resistance to the host cell. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013; 3:106. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00106. eCollection 2013.
19. Klein K.A., Fukuto H.S., Pelletier M., Romanov G., Grabenstein J.P., Palmer L.E., Ernst R., Bliska J.B. A transposon site hybridization screen identifies galU and wecBC as important for survival of *Yersinia pestis* in murine macrophages. *J. Bacteriol.* 2012; 194(3):653–62. DOI: 10.1128/JB.06237-11.
20. Knirel Y.A., Anisimov A.P. Lipopolysaccharide of *Yersinia pestis*, the cause of plague: structure, genetics, biological properties. *Acta Naturae.* 2012; 4:46–58.
21. Kolodziejek A.M., Hovde C.J., Minnich S.A. *Yersinia pestis* Ail: multiple roles of a single protein. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2012; 2:103. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00103. eCollection 2012.
22. Korhonen T.K., Haiko J., Laakkonen L., Jarvinen H.M., Westerlund-Wikstrom B. Fibrinolytic and coagulative activities of *Yersinia pestis*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013; 3:35. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00035. eCollection 2013.
23. LaRock C.N., Cookson B.T. The *Yersinia* virulence effector YopM binds caspase-1 to arrest inflammasome assembly and processing. *Cell Host Microbe.* 2012; 12(6):799–805. DOI: 10.1016/j.chom.2012.10.020.
24. Lawrenz M.B., Lenz J.D., Miller V.L. A novel autotransporter adhesin is required for efficient colonization during bubonic plague. *Infect. Immun.* 2009; 77(1):317–26. DOI: 10.1128/IAI.01206-08.
25. Lawrenz M.B., Pennington J., Miller V.L. Acquisition of omptin reveals cryptic virulence function of autotransporter YapE in *Yersinia pestis*. *Mol. Microbiol.* 2013; 89(2):276–87. DOI: 10.1111/mmi.12273.
26. Merritt P.M., Nero T., Bohman L., Felek S., Krukonis E.S., Marketon M.M. *Yersinia pestis* targets neutrophils via complement receptor 3. *Cell. Microbiol.* 2015; 17(5):666–87. DOI: 10.1111/cmi.12391.
27. Mikula K.M., Kolodziejczyk R., Goldman A. *Yersinia* infection tools – characterization of structure and function of adhesins. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013; 2:169. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00169. eCollection 2012.
28. Nham T., Filali S., Danne C., Derbise A., Carniel E. Imaging of bubonic plague dynamics by *in vivo* tracking of bioluminescent *Yersinia pestis*. *PLoS ONE.* 2012; 7(4):e34714. DOI: 10.1371/journal.pone.0034714.
29. 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.
30. Paauw A., Leverstein-van Hall M.A., van Kessel K.P.M., 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.
31. Perry R., Fetherston J. Yersiniabactin iron uptake: mechanisms and role in *Yersinia pestis* pathogenesis. *Microbes Infect.* 2011; 13(10):808–17. DOI: 10.1016/j.micinf.2011.04.008.
32. 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.
33. Plano G.V., Schesser K. The *Yersinia pestis* type III secretion system: expression, assembly and role in the evasion of host defenses. *Immunol. Res.* 2013; 57(1–3):237–45. DOI: 10.1007/s12026-013-8454-3.
34. Pujol C., Klein K.A., Romanov G.A., Palmer L.E., Cirota C., Zhao Z., Bliska J.B. *Yersinia pestis* can reside in autophagosomes and avoid xenophagy in murine macrophages by preventing vacuole acidification. *Infect. Immun.* 2009; 77(6):2251–61. DOI: 10.1128/IAI.00068-09.
35. Ratner D., Orning M.P., Starheim K.K., Marty-Roix R., Proulx M.K., Goguen J.D., Lien E. Manipulation of interleukin-1 β 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.
36. Sebbane F., Jarrett C., Gardner D., Long D., Hinnebusch B.J. The *Yersinia pestis* caf1M1A1 fibrillar capsule operon promotes transmission by flea bite in a mouse model of bubonic plague. *Infect. Immun.* 2009; 77(3):1222–29. DOI: 10.1128/IAI.00950-08.
37. Sha J., Kirtley M.L., van Lier C.J., Wang S., Erova T.E., Kozlova E.V., Cao A., Cong Y., Fitts E.C., Rosenzweig J.A., Chopra A.K. Deletion of the Braun lipoprotein-encoding gene and altering the function of lipopolysaccharide attenuate the plague bacterium. *Infect. Immun.* 2013; 81(3):815–28. DOI: 10.1128/IAI.01067-12.
38. 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.
39. Shannon J.G., Hasenkrug A.M., Dorward D.W., Nair V., Carmody A.B., Hinnebusch B.J. *Yersinia pestis* subverts the dermal neutrophil response in a mouse model of bubonic plague. *mBio.* 2013; 4(5):e00170–13. DOI: 10.1128/mBio.00170-13.
40. 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.
41. Spinner J.L., Carmody A.B., Jarrett C.O., Hinnebusch B.J. Role of *Yersinia pestis* toxin complex family proteins in resistance to phagocytosis by polymorphonuclear leukocytes. *Infect. Immun.* 2013; 81(11):4041–52. DOI: 10.1128/IAI.00648-13.
42. Spinner J.L., Hasenkrug A.M., Shannon J.G., Kobayashi S.D., Hinnebusch B.J. Role of the *Yersinia* YopJ protein in suppressing interleukin-8 secretion by human polymorphonuclear leukocytes. *Microbes Infect.* 2016; 18(1):21–9. DOI: 10.1016/j.micinf.2015.08.015.
43. St John A.L., Ang W.X., Huang M.N., Kunder C.A., Chan E.W., Gunn M.D., Abraham S.N. S1P-Dependent trafficking of intracellular *Yersinia pestis* through lymph nodes establishes Buboes and systemic infection. *Immunity.* 2014; 41(3):440–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.07.013.
44. Torres R., Lan B., Latif Y., Chim N., Goulding C.W. Structural snapshots along the reaction pathway of *Yersinia pestis* RipA, a putative butyryl-CoA transferase. *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* 2014; 70(4):1074–85. DOI: 10.1107/S1399004714000911.
45. Tsang T.M., Felek S., Krukonis E.S. Ail binding to fibronectin facilitates *Yersinia pestis* binding to host cells and Yop delivery. *Infect. Immun.* 2010; 78(8):3358–68. DOI: 10.1128/IAI.00238-10.
46. Uittenbogaard A.M., Myers-Morales T., Gorman A.A., Welsh E., Wulff C., Hinnebusch B.J., Korhonen T.K., Straley S.C. Temperature-dependence of yadBC phenotypes in *Yersinia pestis*. *Microbiolgy.* 2014; 160(2):396–405. DOI: 10.1099/mic.0.073205-0.
47. Vadyvaloo V., Jarrett C., Sturdevant D.E., Sebbane F., Hinnebusch B.J. Transit through the flea vector induces a pretransmission innate immunity resistance phenotype in *Yersinia pestis*. *PLoS Pathog.* 2010; 6(2):e1000783. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000783.
48. van Lier C.J., Sha J., Kirtley M.L., Cao A., Tiner B.L., Erova T.E., Cong Y., Kozlova E.V., Popov V.L., Baze W.B., Chopra A.K. Deletion of Braun lipoprotein and plasminogen-activating protease-encoding genes attenuates *Yersinia pestis* in mouse models of bubonic and pneumonic plague. *Infect. Immun.* 2014; 82(6):2485–503. DOI: 10.1128/IAI.01595-13.
49. van Lier C.J., Tiner B.L., Chauhan S., Motin V.L., Fitts E.C., Huante M.B., Endsley J.J., Ponnusamy D., Sha J., Chopra A.K. Further characterization of a highly attenuated *Yersinia pestis* CO92 mutant deleted for the genes encoding Braun lipoprotein and plasminogen activator protease in murine alveolar and primary human macrophages. *Microb. Pathog.* 2015; 80:27–38. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.02.005.
50. Vetter S.M., Eisen R.J., Schotthoefer A.M., Monteneri J.A., Holmes J.L., Bobrov A.G., Bearden S.W., Perry R.D., Gage K.L. Biofilm formation is not required for early-phase transmission of *Yersinia pestis*. *Microbiology.* 2010; 56(7):2216–25. DOI: 10.1099/mic.0.037952-0.
51. Ye Z., Gorm A.A., Uittenbogaard A.M., Myers-Morales T., Kaplan A.M., Cohen D.A., Straley S.C. Caspase-3 mediates the pathogenic effect of *Yersinia pestis* YopM in liver of C57BL/6 mice and contributes to YopM's function in spleen. *PLoS ONE.* 2014; 9(11):e110956. DOI: 10.1371/journal.pone.0110956. eCollection 2014.
52. Zhang S., Park C.G., Zhang P., Bartra S.S., Plano G.V., Klens J.D., Skurnik M., Hinnebusch B.J., Chen T. The 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.

References

1. Tynyanova V.I., Zyuzina V.P., Demidova G.V., Sokolova E.P. [Specificity of immune-modulating effect of *Yersinia pestis* endotoxin]. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2016; 3:104–12.
2. Abramov V.M., Khlebnikov V.S., Vasiliev A.M., Kosarev I.V., Vasilenko R.N., Kulikova N.L., Khodyakova A.V., Evstigneev V.I., Uversky V.N., Motin V.L., Smirnov G.B., Brubaker R.R. Attachment of LcrV from *Yersinia pestis* at dual binding sites to human TLR-2 and human IFN-gamma receptor. *J. Proteome Res.* 2007; 6:2222–31.
3. Bartra S.S., Gong X., Lorica C.D., Jain C., Nair M.K., Schifferli D., Qian L., Li Z., Plano G.V., Schesser K. The outer membrane protein A (OmpA) of *Yersinia pestis* promotes intracellular survival and virulence in mice. *Microb. Pathog.* 2012; 52(1):41–6. DOI: 10.1016/j.micpath.2011.09.009.
4. Bergsbaken T., Cookson B.T. Macrophage activation redirects *Yersinia*-infected host cell death from apoptosis to caspase-1-dependent pyroptosis. *PLoS Pathog.* 2007; 3(11):e161.
5. Bobrov A.G., Kirillina O., Fetherston J.D., Miller M.C., Burlison J.A., Perry R.D. The *Yersinia pestis* siderophore, yersiniabactin, and the ZnuABC system both contribute to zinc acquisition and the development of lethal septicemic plague in mice. *Mol. Microbiol.* 2014; 93:759–75. DOI: 10.1111/mmi.12693.

6. Chaturvedi K.S., Hung C.S., Crowley J.R., Stapleton A.E., Henderson J.P. The siderophore yersiniabactin binds copper to protect pathogens during infection. *Nat. Chem. Biol.* 2012; 8:731–6. DOI: 10.1038/nchembio.
7. Chaturvedi K.S., Hung C.S., Giblin D.E., Urushidani S., Austin A.M., Dinauer M.C., Henderson J.P. Cupric yersiniabactin is a virulence-associated superoxide dismutase mimic. *ACS Chem. Biol.* 2014; 9:551–6. DOI: 10.1021/cb400658k.
8. Chouikha I., Hinnebusch B.J. *Yersinia*-flea interactions and the evolution of the arthropod-borne transmission route of plague. *Curr. Opin. Microbiol.* 2012; 15(3):239–46. DOI: 10.1016/j.mib.2012.02.003.
9. Eren E., van den Berg B. Structural basis for activation of an integral membrane protease by lipopolysaccharide. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(28):23971–76. DOI: 10.1074/jbc.M112.376418.
10. Felek S., Lawrenz M.B., Krukoni E.S. The *Yersinia pestis* autotransporter YopC mediates host cell binding, autoaggregation and biofilm formation. *Microbiology*. 2008; 154(6):1802–12. DOI: 10.1099/mic.0.2007/010918-0.
11. Galindo C.L., Sha J., Moen S.T., Agar S.L., Kirtley M.L., Foltz S.M., McIver L.J., Kozlova E.V., Garner H.R., Chopra A.K. Comparative global gene expression profiles of wild-type *Yersinia pestis* CO92 and its braun lipoprotein mutant at flea and human body temperatures. *Comp. Funct. Genomics*. 2010; 342168. DOI: 10.1155/2010/342168.
12. Gonzalez R.J., Miller V.L. A Deadly path: bacterial spread during bubonic plague. *Trends Microbiol.* 2016; 24(4):239–41. DOI: 10.1016/j.tim.2016.01.010.
13. Gonzalez R.J., Lane M.C., Wagner N.J., Weening E.H., Miller V.L. Dissemination of a highly virulent pathogen: tracking the early events that define infection. *PLoS Pathog.* 2015; 11(1):e1004587. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004587. eCollection 2015.
14. Hatkoff M., Runco L.M., Pujol C., Jayatilaka I., Furie M.B., Bliska J.B., Thanassi D.G. Roles of chaperone/usher pathways of *Yersinia pestis* in a murine model of plague and adhesion to host cells. *Infect. Immun.* 2012; 80(10):3490–500. DOI: 10.1128/IAI.00434-12.
15. Hinnebusch B.J., Jarrett C.O., Callison J.A., Gardner D., Buchanan S.K., Plano G.V. Role of the *Yersinia pestis* Ail protein in preventing a protective polymorphonuclear leukocyte response during bubonic plague. *Infect. Immun.* 2011; 79(12):4984–89. DOI: 10.1128/IAI.05307-11.
16. Höfling S., Grabowski B., Norkowski S., Schmidt M.A., Rüter C. Current activities of the *Yersinia* effector protein YopM. *Int. J. Med. Microbiol.* 2015; 305(3):424–32. DOI: 10.1016/j.ijmm.2015.03.009.
17. Houppert A.S., Bohman L., Merritt P.M., Cole C.B., Caulfield A.J., Latham W.W., Marketon M.M. RfaL is required for *Yersinia pestis* type III secretion and virulence. *Infect. Immun.* 2013; 81(4):1186–97. DOI: 10.1128/IAI.01417-12.
18. Ke Y., Chen Z., Yang R. *Yersinia pestis*: mechanisms of entry into and resistance to the host cell. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013; 3:106. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00106. eCollection 2013.
19. Klein K.A., Fukuto H.S., Pelletier M., Romanov G., Grabenstein J.P., Palmer L.E., Ernst R., Bliska J.B. A transposon site hybridization screen identifies galU and wecBC as important for survival of *Yersinia pestis* in murine macrophages. *J. Bacteriol.* 2012; 194(3):653–62. DOI: 10.1128/JB.06237-11.
20. Klinkner Y.A., Anisimov A.P. Lipopolysaccharide of *Yersinia pestis*, the cause of plague: structure, genetics, biological properties. *Acta Naturae*. 2012; 4:46–58.
21. Kolodziejek A.M., Hovde C.J., Minnich S.A. *Yersinia pestis* Ail: multiple roles of a single protein. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2012; 2:103. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00103. eCollection 2012.
22. Korhonen T.K., Haiko J., Laakkonen L., Jarvinen H.M., Westerlund-Wikstrom B. Fibrinolytic and coagulative activities of *Yersinia pestis*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013; 3:35. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00035. eCollection 2013.
23. LaRock C.N., Cookson B.T. The *Yersinia* virulence effector YopM binds caspase-1 to arrest inflammasome assembly and processing. *Cell Host Microbe*. 2012; 12(6):799–805. DOI: 10.1016/j.chom.2012.10.020.
24. Lawrenz M.B., Lenz J.D., Miller V.L. A novel autotransporter adhesin is required for efficient colonization during bubonic plague. *Infect. Immun.* 2009; 77(1):317–26. DOI: 10.1128/IAI.01206-08.
25. Lawrenz M.B., Pennington J., Miller V.L. Acquisition of omptin reveals cryptic virulence function of autotransporter YopE in *Yersinia pestis*. *Mol. Microbiol.* 2013; 89(2):276–87. DOI: 10.1111/mmi.12273.
26. Merritt P.M., Nero T., Bohman L., Felek S., Krukoni E.S., Marketon M.M. *Yersinia pestis* targets neutrophils via complement receptor 3. *Cell. Microbiol.* 2015; 17(5):666–87. DOI: 10.1111/cmi.12391.
27. Mikula K.M., Kolodziejczyk R., Goldman A. *Yersinia* infection tools – characterization of structure and function of adhesins. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013; 2:169. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00169. eCollection 2012.
28. Nham T., Filali S., Danne C., Derbise A., Carniel E. Imaging of bubonic plague dynamics by *in vivo* tracking of bioluminescent *Yersinia pestis*. *PLoS ONE*. 2012; 7(4):e34714. DOI: 10.1371/journal.pone.0034714.
29. 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.
30. Paauw A., Leverstein-van Hall M.A., van Kessel K.P.M., 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.
31. Perry R., Fetherston J. Yersiniabactin iron uptake: mechanisms and role in *Yersinia pestis* pathogenesis. *Microbes Infect.* 2011; 13(10):808–17. DOI: 10.1016/j.micinf.2011.04.008.
32. 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.
33. Plano G.V., Schesser K. The *Yersinia pestis* type III secretion system: expression, assembly and role in the evasion of host defenses. *Immunol. Res.* 2013; 57(1–3):237–45. DOI: 10.1007/s12026-013-8454-3.
34. Pujol C., Klein K.A., Romanov G.A., Palmer L.E., Ciota C., Zhao Z., Bliska J.B. *Yersinia pestis* can reside in autophagosomes and avoid xenophagy in murine macrophages by preventing vacuole acidification. *Infect. Immun.* 2009; 77(6):2251–61. DOI: 10.1128/IAI.00068-09.
35. Ratner D., Orning M.P., Starheim K.K., Marty-Roix R., Proulx M.K., Goguen J.D., Lien E. Manipulation of interleukin-1 β 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.
36. Sebbane F., Jarrett C., Gardner D., Long D., Hinnebusch B.J. The *Yersinia pestis* caf1M1A1 fimbrial capsule operon promotes transmission by flea bite in a mouse model of bubonic plague. *Infect. Immun.* 2009; 77(3):1222–29. DOI: 10.1128/IAI.00950-08.
37. Sha J., Kirtley M.L., van Lier C.J., Wang S., Erova T.E., Kozlova E.V., Cao A., Cong Y., Fitts E.C., Rosenzweig J.A., Chopra A.K. Deletion of the Braun lipoprotein-encoding gene and altering the function of lipopolysaccharide attenuate the plague bacterium. *Infect. Immun.* 2013; 81(3):815–28. DOI: 10.1128/IAI.01067-12.
38. 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.
39. Shannon J.G., Hasenkrug A.M., Dorward D.W., Nair V., Carmody A.B., Hinnebusch B.J. *Yersinia pestis* subverts the dermal neutrophil response in a mouse model of bubonic plague. *mBio*. 2013; 4(5):e00170–13. DOI: 10.1128/mBio.00170-13.
40. 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.
41. Spinner J.L., Carmody A.B., Jarrett C.O., Hinnebusch B.J. Role of *Yersinia pestis* toxin complex family proteins in resistance to phagocytosis by polymorphonuclear leukocytes. *Infect. Immun.* 2013; 81(11):4041–52. DOI: 10.1128/IAI.00648-13.
42. Spinner J.L., Hasenkrug A.M., Shannon J.G., Kobayashi S.D., Hinnebusch B.J. Role of the *Yersinia* YopJ protein in suppressing interleukin-8 secretion by human polymorphonuclear leukocytes. *Microbes Infect.* 2016; 18(1):21–9. DOI: 10.1016/j.micinf.2015.08.015.
43. St John A.L., Ang W.X., Huang M.N., Kunder C.A., Chan E.W., Gunn M.D., Abraham S.N. S1P-Dependent trafficking of intracellular *Yersinia pestis* through lymph nodes establishes Buboes and systemic infection. *Immunity*. 2014; 41(3):440–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.07.013.
44. Torres R., Lan B., Latif Y., Chim N., Goulding C.W. Structural snapshots along the reaction pathway of *Yersinia pestis* RipA, a putative butyryl-CoA transferase. *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* 2014; 70(4):1074–85. DOI: 10.1107/S1399004714000911.
45. Tsang T.M., Felek S., Krukoni E.S. Ail binding to fibronectin facilitates *Yersinia pestis* binding to host cells and Yop delivery. *Infect. Immun.* 2010; 78(8):3358–68. DOI: 10.1128/IAI.00238-10.
46. Uittenbogaard A.M., Myers-Morales T., Gorman A.A., Welsh E., Wulff C., Hinnebusch B.J., Korhonen T.K., Straley S.C. Temperature-dependence of yadBC phenotypes in *Yersinia pestis*. *Microbiol. J.* 2014; 160(2):396–405. DOI: 10.1099/mic.0.073205-0.
47. Vadyvaloo V., Jarrett C., Sturdevant D.E., Sebbane F., Hinnebusch B.J. Transit through the flea vector induces a pretransmission innate immunity resistance phenotype in *Yersinia pestis*. *PLoS Pathog.* 2010; 6(2):e1000783. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000783.
48. van Lier C.J., Sha J., Kirtley M.L., Cao A., Tiner B.L., Erova T.E., Cong Y., Kozlova E.V., Popov V.L., Baze W.B., Chopra A.K. Deletion of Braun lipoprotein and plasminogen-activating protease-encoding genes attenuates *Yersinia pestis* in mouse models of bubonic and pneumonic plague. *Infect. Immun.* 2014; 82(6):2485–503. DOI: 10.1128/IAI.01595-13.
49. van Lier C.J., Tiner B.L., Chauhan S., Motin V.L., Fitts E.C., Huante M.B., Endsley J.J., Ponnusamy D., Sha J., Chopra A.K. Further characterization of a highly attenuated *Yersinia pestis* CO92 mutant deleted for the genes encoding Braun lipoprotein and plasminogen activator protease in murine alveolar and primary human macrophages. *Microb. Pathog.* 2015; 80:27–38. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.02.005.
50. Vetter S.M., Eisen R.J., Schotthoefner A.M., Monteneri J.A., Holmes J.L., Bobrov A.G., Bearden S.W., Perry R.D., Gage K.L. Biofilm formation is not required for early-phase transmission of *Yersinia pestis*. *Microbiology*. 2010; 56(7):2216–25. DOI: 10.1099/mic.0.037952-0.
51. Ye Z., Gorm A.A., Uittenbogaard A.M., Myers-Morales T., Kaplan A.M., Cohen D.A., Straley S.C. Caspase-3 mediates the pathogenic effect of *Yersinia pestis* YopM in liver of C57BL/6 mice and contributes to YopM's function in spleen. *PLoS ONE*. 2014; 9(11):e110956. DOI: 10.1371/journal.pone.0110956. eCollection 2014.
52. Zhang S., Park C.G., Zhang P., Bartra S.S., Plano G.V., Klena J.D., Skurnik M., Hinnebusch B.J., Chen T. The 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.

Authors:

Podladchikova O.N. Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute. 117/40, M.Gor'kogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation. E-mail: plague@aanet.ru.

Об авторах:

Подладошкова О.Н. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М.Горького, 117/40. E-mail: plague@aanet.ru.

Получила 14.06.17.