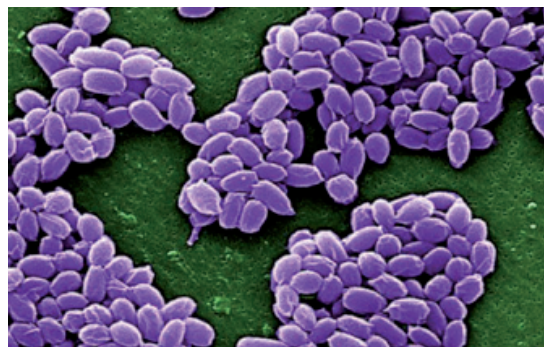


## Значение исследований по распространению факторов патогенности возбудителей болезней человека

**Р**иски в области обеспечения биологической безопасности в наибольшей степени связаны с возможностью появления новых патогенов в результате изменения климата, которое приводит к проявлению «законсервированных» на многие тысячи лет, например, в вечной мерзлоте, бактерий и вирусов, проникновением человека в ранее малодоступные среды – глубины океанов, горные массивы, места обитания неизвестных видов эукариот, имеющих собственные патогены. К этому можно отнести и малоизученный мир микробов в глубинных слоях земли, где они встречаются до глубины 5 км. Биомасса бактерий, которые никогда не поднимались на поверхность земли, составляет до 20 млрд т, они имеют собственный метаболизм и стратегию выживания – свои ферменты и токсины, как, например, сапрофитный организм, вырабатывающий смертельный для человека ботулотоксин.



В стратегии поиска новых патогенов следует выделить несколько значимых этапов: зарегистрированный клинический синдром, выделение чистой культуры или биологической структуры (посев на среды, культуры клеток, куриные эмбрионы), заражение лабораторных животных (трансгенных, нокаутных), метагеномный анализ (метагеномное или таргетное секвенирование), масс-спектрометрию, клеточный сортинг с моноклональными антителами и некоторые другие, вспомогательные.

Наиболее сложной разрабатываемой в настоящее время проблемой является поиск принципиально нового патогена, не имеющего аналогов. Для этих целей создаются и развиваются программы, предсказывающие наличие неизвестного патогена в материале по содержанию факторов вирулентности или близких к ним аналогов на основе данных прежде всего метагеномного анализа. Выявление, каталогизация и создание баз данных по таким факторам (генам и островам патогенности), которые в зарубежных научных публикациях в области биобезопасности именуют «последовательностями, вызывающими озбоченность», является приоритетной задачей многих групп исследователей.

Основные факторы вирулентности микроорганизмов вызывают различные типы повреждений органов и тканей организма человека, к которым следует отнести: цитотоксичность, или разрушение клеточной мембраны, деградацию тканей, инвалидизацию органов и воспаление. Наибольшее значение имеет влияние на иммунную систему организма человека, от которой во многом зависит возможность его выживания. К типам нарушения иммунной системы при действии факторов патогенности следует отнести: подавление иммунной сигнализации хозяина, сопротивление фагоцитозу, нейтрализацию комплемента хозяина, противодействие антимикробному пептиду, сопротивление окислительному уничтожению и нейтрализацию иммуноглобулина хозяина, повреждение цитокинов хозяина, ингибирование презентации антигена (Godbold GD, Hewitt FC, Kappell AD et al. (2023). *Front Bioeng Biotechnol.* 11:1124100. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1124100).

Например, если рассмотреть факторы вирулентности сибиреязвенного микроба, то их окажется достаточно много и с разными функциями. Аденозинсинтаза А ингибирует врожденный иммунитет, подавляет высвобождение воспалительных цитокинов. Антролизин О разрушает ткани, обеспечивает связывание с клеточной поверхностью, образует поры, способствует преодолению клеточных барьеров. Белки поверхности спор (BclA) обеспечивают сопротивление комплементу хозяина. Белки (BslA) S-слоя обеспечивают адгезию и связывание с ламинином, способствуют преодолению барьера при контакте с клеточной поверхностью. Протеаза ClpX способствует разрушению тканей, нарушает связывание антимикробного пептида. Иммунный ингибитор А металлопептидаза опосредует преодоление барьера, обеспечивая распространение патогена в организме хозяина. Фосфолипаза PI-PI.C нарушает сигнализацию толл-подобных рецепторов, подавляет активацию дендритных клеток, расщепляет мембранные фосфолипиды.

Супероксиддисмутаза, которых у сибиреязвенного микроба четыре, способствуют детоксикации свободных радикалов и обеспечивают сопротивление окислительному киллингу. Протективный антиген обеспечивает связывание с гликопротеином клеточной поверхности, вторжение в клетку макромолекулы и участвует в образовании пор. Отечный фактор модулирует синтез цАМФ и транскрипцию в клетке хозяина, подавляет высвобождение воспалительных цитокинов, вызывает активацию дендритных клеток, что в конечном итоге приводит к подавлению иммунной сигнализации хозяина и выведению из строя органа. Летальный фактор опосредует связывание с поверхностью клетки, преодоление барьера, подавляет высвобождение воспалительных цитокинов, сигнализацию MAPK, активацию дендритных клеток, усиливает активацию инфламмосомы, нарушает эпителиальный слой. Такие или подобные им факторы патогенности присутствуют и у других вирулентных бактерий, обеспечивая универсальные механизмы инвазии, распространения в организме и повреждения его органов и систем.

Если обобщить основные свойства факторов патогенности, то можно выделить несколько основных их типов. Повреждающий фактор усиливает патогенные свойства агента, может индуцировать у непатогена свойства как у условного патогена. Подрывающий иммунитет фактор усиливает патогенные свойства агента, нарушает иммунитет или эффективность вакцинации, может способствовать преодолению межвидового барьера, повышает восприимчивость хозяина к агенту, индуцирует у непатогена свойства как у условного патогена, может позволить непатогену заражать новых хозяев. Может повысить восприимчивость популяции хозяев к агенту. Фактор адгезии расширяет ареал хозяина или тропизм возбудителя, повышает восприимчивость популяции хозяина к возбудителю. Фактор инвазивности изменяет ареал обитания или тропизм патогена, повышает восприимчивость популяции хозяев к агенту. Диссеминирующий фактор (распространение) усиливает вредные последствия действия патогена, повышает трансмиссивность, способность к распространению, восприимчивость хозяев к патогену.

В настоящее время существуют базы данных факторов патогенности, в которых представлены основные гены вирулентности множества бактерий. Например, VFDB, virulence factors of pathogenic bacteria (<http://www.mgc.ac.cn/VFs/>) – база, позволяющая определять, как формировались современные патогенные бактерии в результате горизонтального переноса генов вирулентности путем обмена генетическим материалом и закрепления факторов, способствующих их паразитизму на конкретном хозяине, изучать наличие факторов вирулентности в геномных островах горизонтального происхождения и вне геномных островов. Однако такие базы далеко не полны и даже фрагментарны, что накладывает ограничения на их использование для прогнозирования наличия новых патогенов в исследуемом материале. В этой связи задачей для нас является создание отечественной полноценной базы факторов вирулентности патогенов.

Одним из важных направлений исследований патогенов является изучение возможности переноса генов вирулентности к сапрофитам. Недавно отечественными учеными показано, что при формировании поликультуральных биопленок происходит горизонтальный перенос генов, кодирующих факторы патогенности от *Yersinia pseudotuberculosis* и *Listeria monocytogenes* к морским сапротрофным бактериям. Установлена способность морских бактерий *Bacillus* sp. и *Pseudomonas japonica* к образованию биопленок с патогенами. Впервые у морского сапротрофного штамма *Bacillus* sp. выявлены проявления гиалуронидазной, протеолитической и гемолитической активности после культивирования в поликультуральной биопленке с листериями. Сделан вывод о том, что сапротрофные морские бактерии, получившие от патогенных энтеробактерий факторы вирулентности, включая гены устойчивости к антибиотикам, могут играть роль в изменении биологических свойств других членов морского микробного сообщества (Eskova AI, Andryukov BG, Yakovlev AA. BioTech. 2022;11:17. DOI: 10.3390/biotech11020017).

Эта работа показывает, какой резервуар факторов патогенности может создаваться на базе сапрофитов, например в курортных зонах, куда съезжаются миллионы людей, и какой высокий риск появления новых или усиления известных патогенов это может создавать. А между тем у сапрофитов никто не выявляет такие факторы – санэпидслужба выделяет только известные патогены, а специалисты общей микробиологии исследуют биологию и биохимию сапрофитных популяций.

К необходимым мерам по развитию детекции факторов патогенности и их идентификации следует отнести создание «Национального интерактивного каталога патогенных микроорганизмов и биотоксинов», который позволит выявлять весь спектр факторов патогенности у коллекционных штаммов, так как каталог содержит полный геном и соответствующую поисковую систему. При этом необходимо будет применять методы системной биологии учитывая большой массив данных.

Главный редактор журнала «Бактериология»,  
директор ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии»,  
академик РАН И.А.Дятлов