30. Nathanson N. M. Regulation of neurokine receptor signaling and trafficking. Neurochemistry International, 2012, vol. 61, no. 6, pp. 874–878. doi: 10.1016/j.neuint.2012.01.018.

31. Nelson P. G., Kuddo T., Song E. Y., Dambrosia J. M., Kohler S., Satyanarayana G., Nelson K. B. Selected neurotrophins, neuropeptides, and cytokines: developmental trajectory and concentrations in neonatal blood of children with autism or Down syndrome. International Journal of Developmental Neuroscience, 2006, vol. 24, no. 1, pp. 73–80. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2005.10.003.

32. O'Leary P. D., Hughes R. A. Design of potent peptide mimetics of brain-derived neurotrophic factor. Journal of Biological Chemistry, 2003, vol. 278, no. 28, pp. 25738–25744. doi: 10.1074/jbc.M303209200.

33. Powson T. Protein modules and signalling network. Nature, 1995, vol. 373, no. 6515, pp. 573–580.

34. Price R. D., Milne S. A., Sharkey J., Matsuoka N. Advances in small molecules promoting neurotrophic function. Pharmacol. Ther., 2007, vol. 115, no. 1, pp. 292–306. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.03.005.

35. Schmid D. A., Yang T., Ogier M., Adams I., Mirakhur Y., Wang Q., Massa S. M., Longo F. M., Katz D. M. A TrkB small molecule partial agonist rescues TrkB phosphorylation deficits and improves respiratory function in a mouse model of Rett syndrome. Journal of Neuroscience, 2012, vol. 32, no. 5, pp. 1803–1810.

36. Szuhany K. L., Bugatti M., Otto M. W. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. Journal of Psychiatric Research, 2015, vol. 60, pp. 56–64.

37. Tanila H. The role of BDNF in Alzheimer's disease. Neurobiology of Disease, 2017, vol. 97, pp. 114–118. doi: 10.1016/j.nbd.2016.05.008.

38. Telegina D. V., Kozhevnikova O. S., Kolosova N. G. Molecular mechanisms of cell death in retina during development of age-related macular degeneration. Advances in Gerontology, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 17–24. doi: 10.1134/s207905701701015.

39. Van den Hove D. L., Steinbusch H. W., Scheepens A., Van de Berg W. D., Kooiman L. A., Boosten B. J. Prenatal stress and neonatal rat brain development. Neuroscience, 2006, vol. 137, no. 1, pp. 145–155.

40. Venero J. L., Knusel B., Beck K. D., Hefti F. Expression of neurotrophin and trk receptor genes in adult rats with fimbria transections: effect of intraventricular nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor administration. Neuroscience, 1994, vol. 59, no. 4, pp. 797–815. doi: 10.1016/0306-4522(94)90285-2.

41. Voutilainen M. H., Arumäe U., Airavaara M., Saarma M. Therapeutic potential of the endoplasmic reticulum located and secreted CDNF/MANF family of neurotrophic factors in Parkinson's disease. FEBS Letters. 2015. vol. 589, no. 24, pp. 3739–3748.

42. Weissmiller A. M., Wu C. Current advances in using neurotrophic factors to treat neurodegenerative disorders. Translational Neurodegeneration, 2012, vol. 1, no. 1. Published online 2012 Jul 26. doi: 10.1186/2047-9158-1-14.

43. Yochum C., Doherty-Lyon S., Hoffman C., Hossain M. M., Zelikoff J. T., Richardson J. R. Prenatal cigarette smoke exposure causes hyperactivity and aggressive behavior: role of altered catecholamines and BDNF. Experimental Neurology, 2014, vol. 254, pp. 145–152. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.01.016.

44. Yu X., Chen L., Wang C., Yang X., Gao Y., Tian Y. The role of cord blood BDNF in infant cognitive impairment induced by low-level prenatal manganese exposure: LW birth cohort, China. Chemosphere, 2016, vol. 163, pp. 446–451. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.07.095.

03.02.03 – Микробиология (медицинские науки)
14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки)

УДК 616.24-008.8-074
DOI 10.17021/2020.15.1.57.65
© А.В. Козлов, А.В. Лямин, О.В. Кондратенко, О.А. Гусякова,
А.В. Жестков, Д.Д. Исматуллин, А.В. Халиулин, 2020

МИКОБАКТЕРИОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ: ПРИЧИНА ИЛИ СЛЕДСТВИЕ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЕ

Козлов Андрей Владимирович, старший преподаватель кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-905-019-97-57, e-mail: kozlov.biochemistry@yandex.ru.

Лямин Артем Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

Кондратенко Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-927-200-55-00, e-mail: helga1983@yandex.ru.

Гусякова Оксана Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 337-04-63, e-mail: bio-sam@yandex.ru.

Жестков Александр Викторович, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: zhestkovav2015@yandex.ru.

Исматуллин Данир Дамирович, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: danirhalitov@mail.ru.

Халиулин Алмаз Вадимович, старший преподаватель кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 337-04-63, e-mail: bio-sam@yandex.ru.

В обзорной статье приведены актуальные данные о состоянии микробиологического биоценоза бронхолегочной системы у пациентов с муковисцидозом. Отражены основные этиопатогенетические звенья развития патологического процесса при муковисцидозе, описаны основные возбудители бактериальных осложнений. Охарактеризованы особенности микробного пейзажа легочной ткани при указанной врожденной генетической патологии, показана взаимосвязь возможных инфекционных осложнений с имеющимся фоновым патологическим процессом. Описана роль железа как фактора, с одной стороны, усугубляющего течение инфекционного процесса, а с другой – позволяющего объяснить возникающие микроэкологические нарушения, возникающие при микст-инфекции на фоне муковисцидоза, приводящие к развитию серьезных, часто жизнеугрожающих осложнений. Описаны фундаментальные биохимические процессы, регулирующие доставку железа в микробные клетки, представлены возможные новые терапевтические подходы борьбы с инфекционными осложнениями, которые могут в дальнейшем улучшить прогноз течения основного заболевания для данной группы пациентов.

Ключевые слова: *микобактериоз, нетуберкулезные микобактерии, неферментирующие грамотрицательные бактерии, муковисцидоз, железо, микробиологическая диагностика.*

MYCOBACTERIOSIS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: THE CAUSE OR EFFECT OF MICROECOLOGICAL CHANGES IN THE BRONCHOPULMONARY SYSTEM

Kozlov Andrey V., Senior teacher, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-905-019-97-57, e-mail: kozlov.biochemistry@yandex.ru.

Lyamin Artem V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (8846) 260-33-61, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

Kondratenko Olga V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-927-200-55-00, e-mail: helga1983@yandex.ru.

Gusyakova Oksana A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 337-04-63, e-mail: bio-sam@yandex.ru.

Zhestkov Aleksandr V., honored scientist of the Russian Federation, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 260-33-61, e-mail: zhestkovav2015@yandex.ru.

Ismatullin Danir D., Assistant of the Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 260-33-61, e-mail: danirhalitov@mail.ru.

Khaliulin Almaz V., Senior teacher, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 337-04-63, e-mail: bio-sam@yandex.ru.

This review article provides relevant data on the state of the microbiological biocenosis of the bronchopulmonary system in patients with cystic fibrosis. The main etiopathogenetic links of the development of the pathological process in cystic fibrosis are reflected, the main pathogens of bacterial complications are described. Besides, the characteristics of the microbial landscape of the lung tissue with the indicated congenital genetic pathology are characterized, the relationship of possible infectious complications with the existing background pathological process is shown. The role of iron as a factor is described, on the one hand, exacerbating the course of the infectious process, and on the other, allowing explaining the emerging microecological disturbances arising from mixed infections with cystic fibrosis, leading to the development of serious, often life-threatening complications. The fundamental biochemical processes that regulate the delivery of iron to microbial cells are described, as well as possible new therapeutic approaches to combat infectious complications that can further improve the prognosis of the course of the underlying disease for this group of patients, are presented.

Key words: *mycobacteriosis, non-tuberculous mycobacteria, non-fermenting gram-negative bacteria, cystic fibrosis, iron, microbiological diagnosis.*

Долгое время при упоминании термина «микобактерии» в первую очередь возникала ассоциация с хорошо известными возбудителями из *Mycobacterium tuberculosis* complex, что, безусловно, небезосновательно, так как во многих регионах мира, включая Российскую Федерацию, туберкулез остается социально и эпидемиологически значимой инфекцией. Однако последние десятилетия все чаще встречаются случаи инфицирования нетуберкулезными микобактериями (НТМ), что может быть связано прежде всего с повышением числа пациентов с иммуносупрессивнымии коморбидными состояниями, а также с появлением новых диагностических возможностей в бактериологии. Однако ситуация с проблемой диагностики инфекций, вызванных НТМ, остается актуальной в большинстве регионов Российской Федерации. Это обусловлено спецификой возбудителей – сложностями культивирования и видовой идентификации данных микроорганизмов, их редким выявлением в рутинной практике бактериолога, а также недостаточной информацией об особенностях распространения, метаболизма и культуральных свойств микобактерий. Вследствие сказанного в ближайшем будущем количество случаев инфицирования и летальности, вызванных НТМ, может значительно возрасти [5, 7].

НТМ широко распространены в окружающей среде, большинство их представителей считаются сапрофитными и условно-патогенными бактериями. В литературе нетуберкулезные микобактерии классифицируют в виде следующих основных комплексов: *M. avium* complex, *M. fortuitum* complex, *M. terrae* complex, *M. abscessus* complex, *M. simiae* complex, *M. mucogenicum* complex, *M. smegmatis* complex, однако современные исследования и новые подходы к терапии подразумевают выделение дополнительных комплексов. И, хотя большинство НТМ, окружающих человека, не представляют опасности, возрастает число пациентов с различными нозологиями, при которых микобактериозы являются клинически значимыми. К ним относятся пациенты с ВИЧ-инфекцией, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), иммуносупрессией различной этиологии, муковисцидозом (МВ) [3].

На сегодняшний день МВ (кистозный фиброз) является одним из наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний в Европе, Северной Америке и России. В странах Европы частота встречаемости в среднем составляет 1 : 3 000 новорожденных, в России – приблизительно 1 : 10 000. Патология обусловлена мутацией гена CFTR, расположенного в длинном плече седьмой хромосомы, и передается по аутосомно-рецессивному принципу наследования. Ген CFTR кодирует одноименный белок-переносчик хлора эпителиальных клеток – CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), который в норме регулирует транспорт электролитов между клеткой и межклеточной жидкостью. Этиопатогенез МВ связан либо с нарушением синтеза, либо с нарушением функции белка CFTR, что приводит к нарушению реабсорбции натрия и хлоридов эпителиальными клетками, выстилающими выводные протоки желез внешней секреции. В результате возникает дегидратация и изменение электролитного состава секрета желез, он становится густым и вязким, что приводит к нарушению функционирования ряда органов и систем: поджелудочной железы, печени, кишечника, легких, репродуктивных органов у мальчиков. Наиболее опасными для жизни пациентов с МВ являются осложнения со стороны бронхолегочной системы, так как ввиду особенностей патогенеза заболевания, приводящих к секреции густой, вязкой, трудно отделяемой мокроты и нарушению мукоцилиарного клиренса, именно в нижних дыхательных путях формируется благоприятная среда для присоединения инфекционного агента. При этом зачастую микрофлора дыхательных путей пациентов с МВ представлена нетривиальными микроорганизмами, в том числе НТМ, редко встречающимися в повседневной практике врача-бактериолога и клиницистов. По данным литературы, наиболее патогмоничное значение для пациентов

с МВ имеют комплексы *M. avium* complex и *M. abscessus* complex [10, 12].

Распространенность НТМ среди пациентов с МВ широко варьируется от 1,3 до 32,7 % в различных регионах Европы и США [11]. В России на сегодняшний день официальные данные по НТМ среди пациентов с МВ отсутствуют, так же как и какие-либо нормативные документы по лабораторной диагностике и лечению МВ [2]. Представлены лишь единичные исследования, показывающие, что порядка 10 % пациентов с МВ инфицированы НТМ [1], что актуализирует работу бактериологической службы в этом направлении.

Симптомы легочной микобактериозной инфекции включают в себя хронический кашель с выделением мокроты, кровохарканье, боль в груди, одышку, а также менее специфичные конституциональные симптомы: недомогание, лихорадку и потерю веса [17]. Такие клинические проявления встречаются и при других состояниях, связанных с МВ. Однако при проведении спирометрии и оценке объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) достоверно отмечается более выраженное ухудшение функции внешнего дыхания у пациентов, дыхательные пути которых инфицированы нетуберкулезными микобактериями, по сравнению с больными, страдающими от хронической инфекции респираторного тракта, вызванной другими значимыми возбудителями – неферментирующими грамотрицательными бактериями (НФГОБ), такими как *Pseudomonas aeruginosa* и представителями *Burkholderia cepacia* complex [22].

Нижние дыхательные пути пациентов с МВ ввиду особенностей этиопатогенеза заболевания формируют своего рода особую «экологическую нишу» с определенными особенностями, которые могут подходить для жизнедеятельности нетривиальных микроорганизмов, в том числе НТМ. Одна из таких особенностей – изменение электролитного состава секретов дыхательных путей. Смоделированные in vitro условия показали, что различные концентрации соли в окружающей среде могут поразному влиять на адаптацию микобактерий, что может быть значимо при возможном инфицировании респираторного тракта пациентов с МВ. Например, концентрация соли выше 3 % приводит к прекращению роста *M. tuberculosis* и *M. cannetti*, в то же время представители нетуберкулезных микобактерий (*M. avium, M. intracellulare)* могут сохранять жизнеспособность при 5 %, а для некоторых из них (*M. abscessus, M. fortuitum*) ингибирующая концентрация NaCl составляет 7–8 % [6, 15]. Учитывая изменение электролитного состава на поверхности эпителиоцитов, а также частое применение ингаляционных гипертонических растворов, для пациентов с МВ возможен дополнительный триггер колонизации НТМ дыхательных путей.

Другая интересная особенность – повышение концентрации свободного железа в секрете и на поверхности эпителиальных клеток респираторного тракта. Уровень железа в мокроте у пациентов с МВ достоверно повышается в несколько раз по сравнению с пациентами с пневмонией или хронической обструктивной болезнью легких [25]. И причина таких изменений может стать предметом для обсуждения: повышение железа в дыхательных путях пациентов с МВ – проявление патогенетических особенностей заболевания или последствие воздействия специфичной микрофлоры? Для этого необходимо понять, насколько важен этот микроэлемент для бактерий, вовлеченных в инфекционно-воспалительный процесс нижних дыхательных путей пациентов с МВ.

Железо является эссенциальным фактором для роста, жизнедеятельности и размножения большинства микроорганизмов, и НТМ не являются исключением. Благодаря способности легко менять свою валентность, железо эволюционно стало необходимым кофактором для ферментов-оксидоредуктаз, обеспечивающих окислительно-восстановительные реакции в клетке микроорганизма. Например, для работы рибонуклеотидредуктаз, катализирующих синтез нуклеиновых кислот и деление микробной клетки, наличие железа является необходимым. Кроме того, ввиду аэробного типа дыхания микобактерий железо обеспечивает постоянную работу цитохромов и синтез энергии при участии кислорода, и в то же время – предохраняет бактериальную клетку от оксидативных стрессов и прямого влияния активных форм кислорода, обусловливая работу ферментов-антиоксидантов – каталазы и супероксиддисмутазы. Очевидно, что постоянный источник железа из окружающей среды является одним из определяющих условий существования микобактерий. При этом его количество должно быть оптимальным, потому что избыток этого микроэлемента, например, при культивировании, потенциально опасен для бактерии, так как может катализировать реакцию Фентона, которая приводит к образованию токсичных кислородных радикалов из нормальных продуктов аэробного метаболизма. С другой стороны – дефицит железа, с которым микобактерии могут столкнуться в физиологических средах макроорганизма также может привести к бактериостатическому эффекту, поскольку железо в организме человека находится либо в связанном с различными белками состоянии, либо заключено во внутриклеточном пуле, в то время как эпителиальные поверхности тканей обычно

бедны на наличие свободного железа. Таким образом, формируются предпосылки к возникновению и развитию способов приобретения столь ценного микроэлемента бактериями из окружающей среды, один из них – синтез высокоаффинных хелатирующих молекул – сидерофоров.

Изучены три основных вида сидерофоров, выделяемых микобактериями: экзохелин, микобактин, карбоксимикобактин. При этом синтез микобактина и карбоксимикобактина преобладает у патогенных микобактерий (включая *M. tuberculosis*), а экззохелина у условно-патогенных и сапрофитных [4]. Другие микроорганизмы, контаминирующие респираторный тракт пациентов с МВ, также активно используют механизмы по высвобождению железа и продуцируют свои сидерофоры. В первую очередь речь идет о бактериях из *Burkholderia cepacia* complex и *Pseudomonas aeruginosa*. Данные НФГОБ вырабатывают целый ряд факторов патогенности, способствующих деструкции тканей, стимулируя воспаление и высвобождение железа из белков и клеток. Формируется среда, богатая железом, что может быть важно в патогенезе воспаления, так как известны примеры конкуренции среди разных микроорганизмов за железо и даже случаи «обкрадывания», когда бактерии могут использовать чужие сидерофоры для усвоения железа [19, 26, 28, 30]. Таким образом, возможно формирование условий, при которых микобактерии могут попасть уже в богатую железом среду. Но и при дефиците этого металла микобактерии могут его добывать из структур окружающих их тканей. Одним из основных источников железа для микобактерий в тканях человека являются фагоциты, однако как представители *M. tuberculosis* complex, так и НТМ могут секретировать гемолизины, обеспечивающие высвобождение железа из гема [27]. Также в некоторых случаях сидерофоры могут связывать железо из трансферрина и внеклеточного ферритина макроорганизма [9]. Далее комплексы сидерофоров, связанных с железом, транспортируются в бактериальную клетку через специальные белки – порины. После этого часть железа включается в различные метаболические процессы, происходящие в бактерии, а часть связывается с белками для предотвращения развития негативных окислительных процессов. Механизм депонирования железа бактериальной клеткой интересен своей схожестью с таковым у человека – микобактерии синтезируют два белка для сохранения железа: бактериоферритин (BfrA) и ферритин-подобный белок (BfrB). Оба белка состоят из 24 субъединиц, способных концентрировать необычайно большое количество атомов железа – до 2 400 каждый [23, 24]. Для сравнения ферритин человека также состоит из 24 субъединиц и связывает до 4 600 атомов железа. Также у этих белков отмечены различия в функции: BfrA обеспечивает бактериальную клетку железом в условиях дефицита его поступления из окружающей среды, тогда как BfrB обладает более высокой способностью к депонированию и хранению железа, а также является основным защитным белком от окислительных процессов в условиях избыточного содержания железа [14].

Для метаболизма микобактерий железо играет критическую роль, его отсутствие в окружающей среде приведет к неминуемой гибели микроорганизма. Было подсчитано, что для поддержания роста микобактериям необходимо от 7 до 64 мкг железа на один грамм бактериальной клеточной массы [8]. В организме млекопитающих работают физиологические процессы, опосредованные специфическими белками-регуляторами гепсидином и липокалином-2, обеспечивающие гипоферремию при длительном инфекционно-воспалительном процессе, вызванном микобактериями, что рядом авторов считается защитным бактериостатическим механизмом. Гепсидин является пептидом, синтезируемым в печени, увеличение его количества индуцируется воспалительными реакциями, в частности выделением цитокинов (IL-6). Гепсидин ингибирует работу ферропортина, ограничивая тем самым транспорт железа в клетки и ингибируя его выход из макрофагов, что приводит к железодефициту в организме [20, 21]. Липокалин-2 выделяется нейтрофилами, макрофагами и эпителиальными клетками, может связывать микобактины и потенцировать активность нейтрофилов по отношению к микобактериям [13, 18]. Возникает предположение о позитивном влиянии железодефицита в организме и возможности его использования в борьбе с микобактериозной инфекцией. Действительно, с одной стороны ограничение поступления железа в бактериальную клетку даст бактериостатический эффект, но с другой – это ограничение не должно быть создано ценой ресурсов макроорганизма, так как искусственно вызванный дефицит железа в окружающей среде может спровоцировать агрессивный ответ у микроорганизмов в виде усиленного синтеза сидерофоров и других факторов патогенности, причем со стороны не только НТМ, но и другой значимой флоры, например, НФГОБ. Также железо выполняет функцию защиты клеток путем катализа окислительных процессов, губительных для микобактерий, а также обеспечения синтеза бактерицидных железосодержащих белков, таких как лактоферрин. Поэтому стратегии лечения, основанные на создании железодефицита в микобактериальной клетке, требуют учета всех последствий для пациента, которые могут возникнуть во время инфекционно-воспалительного процесса и иммунного ответа организма. Как возможный вариант

в будущем можно рассматривать терапевтический подход к лечению микобактериозов при помощи соединений, ингибирующих ключевые ферменты синтеза сидерофоров, подавляющих гены их экспрессии, либо стимулирующих образование эндогенных лигандов сидерофоров – липокалинов [16]. Такой вектор терапии наиболее благоприятен для пациентов, поскольку не нарушает метаболизм железа в организме и минимизирует потребность в классических антибактериальных препаратах, снижая вероятность развития возможных осложнений, включая появление штаммов микобактерий с широкой и множественной лекарственной устойчивостью [29].

Многие аспекты метаболизма микобактерий остаются недостаточно изученными и представляют интерес для различного рода исследований. При этом уже имеющиеся данные могут быть использованы для разработки альтернативных тест-систем и новых подходов к выделению и видовой идентификации нетуберкулезных микобактерий из клинического материала, в том числе и пациентов с муковисцидозом.

Список литературы

1. Ларионова, Е. Е. Микробиологическая диагностика сопутствующей микобактериальной инфекции при кистозном фиброзе (муковисцидозе) / Е. Е. Ларионова, И. Ю. Андриевская, С. Н. Андреевская, Т. Г. Смирнова, Л. Н. Черноусова // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 8. – С. 65–68. doi: 10.25694/URMJ.2018.05.54.

2. Соломай, Т. В. Эпидемиологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями / Т. В. Соломай // Санитарный врач. – 2015. – № 3. – С. 30–36.

3. Эргешов, А. Э. Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование) / А. Э. Эргешов, Е. И. Шмелев, М. Н. Ковалевская, Е. Е. Ларионова, Л. Н. Черноусова // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 303–308.

4. Agoro, R. Iron Supplementation Therapy, A Friend and Foe of Mycobacterial Infections? / R. Agoro, C. Mura // Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. 75. doi: 10.3390/ph12020075.

5. Alcolea-Medina, A. An improved simple method for the identification of Mycobacteria by MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption- Ionization mass spectrometry) / A. Alcolea-Medina, M. T. C. Fernandez, N. Montiel, M. P. L. García, C. D. Sevilla, N. North, M. J. M. Lirola, M. Wilks // Scientific reports. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 20216. doi: 10.1038/s41598-019-56604-7.

6. Asmar, S. Inverse correlation between salt tolerance and host-adaptation in mycobacteria / S. Asmar, M. Sassi, M. Phelippeau, M. Drancourt // BMC Research Notes. – 2016. – Vol. 9. – P. 249. doi: 10.1186/s13104-016-2054-y.

7. Chin, K. L. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections : current state and future management / K. L. Chin, M. E. Sarmiento, N. Alvarez-Cabrera, M. N. Norazmi, A. Acosta // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2019. doi: 10.1007/s10096-019-03771-0.

8. De Voss, J. J. Iron acquisition and metabolism by mycobacteria / J. J. De Voss, K. Rutter, B. G. Schroeder, C. E. Barry 3rd. // Journal of Bacteriology. – 1999. – Vol. 181, № 15. – P. 4443–4451.

9. De Voss, J. J. The salicylate-derived mycobactinsiderophores of Mycobacterium tuberculosis are essential for growth in macrophages / J. J. De Voss, K. Rutter, B. G. Schroeder, H. Su, Y. Zhu, C. E. Barry 3rd. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2000. – Vol. 97, № 3. – P. 1252–1257. doi: 10.1073/pnas.97.3.1252.

10. Degiacomi, G. Mycobacterium abscessus, an emerging and worrisome pathogen among cystic fibrosis patients / G. Degiacomi, J. C. Sammartino, L. R. Chiarelli, O. Riabova, V. Makarov, M. R. Pasca // International journal of molecular sciences. – 2019. – Vol. 20, № 23. – P. 5868.

11. Floto, R. A. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis / R. A. Floto, K. N. Olivier, L. Saiman, C. L. Daley, J. L. Herrmann, J. A. Nick, P. G. Noone, D. Bilton, P. Corris, R. L. Gibson, S. E. Hempstead, K. Koetz, K. A. Sabadosa, I. Sermet-Gaudelus, A. R. Smyth, J. van Ingen, R. J. Wallace, K. L. Winthrop, B. C. Marshall, C. S. Haworth // Thorax. – 2016. – Vol. 71. – P. 1–22.

12. Friedman, D. Z. P. Non-tuberculous mycobacteria in lung transplant recipients : prevalence, risk factors, and impact on survival and chronic lung allograft dysfunction / D. Z. P. Friedman, C. Cervera, K. Halloran, G. Tyrrell, K. Doucette // Transplant infectious disease. – 2019. – P. e13229. doi: 10.1111/tid.13229.

13. Holmes, M. A. Siderocalin (Lcn 2) also binds carboxymycobactins, potentially defending against mycobacterial infections through iron sequestration / M. A. Holmes, W. Paulsene, X. Jide, C. Ratledge, R. K. Strong // Structure. – 2005. – Vol. 13, № 1. – P. 29–41. doi: 10.1016/j.str.2004.10.009.

14. Khare, G. Differential Roles of Iron Storage Proteins in Maintaining the Iron Homeostasis in Mycobacterium tuberculosis / G. Khare, P. Nangpal, A. K. Tyagi // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. e0169545. doi: 10.1371/journal.pone.0169545.

15. Khatri, B. High throughput phenotypic analysis of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis strains' metabolism using biolog phenotype microarrays / B. Khatri, M. Fielder, G. Jones, W. Newell, M. Abu-Oun, P. R. Wheeler // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e52673. doi: 10.1371/journal.pone.0052673.

16. Lamb, A. L. Breaking a pathogen's iron will : Inhibiting siderophore production as an antimicrobial strategy / A. L. Lamb // Biochimica et biophysica acta. – 2015. – Vol. 1854, № 8 – P. 1054–1070. doi: 10.1016/j.bbapap.2015.05.001.

17. Lu, M. Disease caused by non-tuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis / M. Lu, V. Saddi, P. N. Britton, H. Selvadurai, P. D. Robinson, C. Pandit, B. J. Marais, D. A. Fitzgerald // Paediatric Respiratory Reviews. – 2019. – Vol. 29. – P. 42–52. doi: 10.1016/j.prrv.2018.05.001.

18. Martineau, A. R. Neutrophil-mediated innate immune resistance to mycobacteria / A. R. Martineau, S. M. Newton, K. A. Wilkinson, B. Kampmann, B. M. Hall, N. Nawroly, G. E. Packe, R. N. Davidson, C. J. Griffiths, R. J. Wilkinson // The Journal of clinical investigation. – 2007. – Vol. 117, № 7. – P. 1988–94. doi: 10.1172/JCI31097.

19. Nairz, M. The struggle for iron a metal at the host–pathogen interface / M. Nairz, A. Schroll, T. Sonnweber, G. Weiss // Cellular Microbiology. – 2010. – Vol. 12, № 12. – P.1691–1702. doi: 10.1111/j.1462-5822.2010.01529.x.

20. Nicolas, G. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation / G. Nicolas, C. Chauvet, L. Viatte, J. L. Danan, X. Bigard, I. Devaux, C. Beaumont, A. Kahn, S. Vaulont // The Journal of clinical investigation. – 2002. – Vol. 110, № 7. – P. 1037–1044. doi: 10.1172/JCI15686.

21. Pigeon, C. New mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload / C. Pigeon, G. Ilyin, B. Courselaud, P. Leroyer, B. Turlin, P. Brissot, O. A. Loréal // The Journal of Biological Chemistry. – 2001. – Vol. 276, № 11. – P. 7811–7819. doi:10.1074/jbc.M008923200.

22. Qvist, T. Comparing the harmful effects of nontuberculous mycobacteria and Gram negative bacteria on lung function in patients with cystic fibrosis / T. Qvist, D. Taylor-Robinson, E. Waldmann, H. V. Olesen, C. R. Hansen, I. H. Mathiesen, N. Høiby, T. L. Katzenstein, R. L. Smyth, P. J. Diggle, T. Pressler // Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 380–385. doi:10.1016/j.jcf.2015.09.007.

23. Reddy, P. Iron storage proteins are essential for the survival and pathogenesis of Mycobacterium tuberculosis in THP-1 macrophages and the guinea pig model of infection / P. Reddy, R. V. Puri, A. Khera, A. K. Tyagi // Journal of bacteriology. – 2012. – Vol. 194, № 3. – P. 567–575. doi: 10.1128/JB.05553-11.

24. Sritharan, M. Iron homeostasis in Mycobacterium tuberculosis : mechanistic insights into siderophore-mediated iron uptake / M. Sritharan // Journal of bacteriology. – 2016. – Vol. 198, № 18. – P. 2399–2409. doi: 10.1128/JB.00359-16.

25. Stites, S. W. Increased iron and ferritin content of sputum from patients with cystic fibrosis or chronic bronchitis / S. W. Stites, B. Walters, A. R. O'Brien-Ladner, K. Bailey, L. J. Wesselius // Chest. – 1998. – Vol. 114, № 3. – P. 814–819.

26. Thomas, M. S. Iron acquisition mechanisms of the Burkholderia cepacia complex / M. S. Thomas // Biometals. – 2007. – Vol. 20, № 3–4. – P. 431–452. doi:10.1007/s10534-006-9065-4.

27. Tullius, M. V. Discovery and characterization of a unique mycobacterial heme acquisition system / M. V. Tullius, C. A. Harmston, C. P. Owens, N. Chim, R. P. Morse, L. M. McMath, A. Iniguez, J. M. Kimmey, M. R. Sawaya, J. P. Whitelegge, M. A. Horwitz, C. W. Goulding // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2011. – Vol. 108, № 12. – P. 5051–5056. doi:10.1073/pnas.1009516108.

28. Wiens, J. R. Iron-regulated expression of alginate production, mucoid phenotype, and biofilm formation by Pseudomonas aeruginosa / J. R. Wiens, A. I. Vasil, M. J. Schurr, M. L. Vasil // MBio. – 2014. – Vol. 5, № 1. – e01010-13. doi: 10.1128/mBio.01010-13.

29. Wilschanski, M. Novel Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis / M. Wilschanski // Discovery medicine. – 2013. – Vol. 15, № 81. – P. 127–133.

30. Wolz, C. Iron release from transferrin by pyoverdin and elastase from Pseudomonas aeruginosa / C. Wolz, K. Hohloch, A. Ocaktan, K. Poole, R. W. Evans N. Rochel, A. M. Albrecht-Gary, M. A. Abdallah, G. Döring // Infection and Immunity. – 1994. – Vol. 62, № 9. – P. 4021–4027.

References

1. Larionova E. E., Andrievskaya I. Yu., Andreevskaya S. N., Smirnova T. G., Chernousova L. N. Mikrobiologicheskaya diagnostika soputstvuyushchey mikobakterial'noy infektsii pri kistoznom fibroze (mukovistsidoze) [Microbiological diagnosis of concomitant mycobacterial infection with cystic fibrosis]. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal [Ural Medical Journal], 2018, no. 8, doi: 10.25694/URMJ.2018.05.54.

2. Solomay, T. V. Epidemiologicheskie osobennosti mikobakteriozov, vyzvannykh netuberkuleznymi mikobakteriyami [Epidemiological features of mycobacteriosis caused by non-tuberculous mycobacteria]. Sanitarnyy vrach [Sanitary doctor], 2015, no. 3, pp. 30–36.

3. Ergeshov A. E., Shmelev E. I., Kovalevskaya M. N., Larionova E. E., Chernousova L. N. Netuberkuleznye mikobakterii u patsientov s zabolevaniyami organov dykhaniya (kli-niko-laboratornoe issledovanie) [Non-tuberculous mycobacteria in patients with respiratory diseases (clinical and laboratory research]. Pul'monologiya [Pulmonology], 2016, vol. 26, no. 3, pp. 303–308.

4. Agoro R., Mura C. Iron Supplementation Therapy, A Friend and Foe of Mycobacterial Infections? Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2019, vol. 12, no. 2, pp. 75. doi: 10.3390/ph12020075.

5. Alcolea-Medina A., Fernandez M. T. C., Montiel N., García M. P. L., Sevilla C. D., North N., Lirola M. M. J., Wilks M. An improved simple method for the identification of Mycobacteria by MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption- Ionization mass spectrometry). Scientific reports, 2019, vol. 9, no. 1, p. 20216. doi: 10.1038/s41598-019-56604-7.

6. Asmar S., Sassi M., Phelippeau M., Drancourt M. Inverse correlation between salt tolerance and host-adaptation in mycobacteria. BMC Research Notes, 2016, vol. 9, pp. 249. doi: 10.1186/s13104-016-2054-y.

7. Chin K. L., Sarmiento M. E., Alvarez-Cabrera N., Norazmi M. N., Acosta A. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections: current state and future management. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2019. doi: 10.1007/s10096-019-03771-0.

8. De Voss J. J., Rutter K., Schroeder B. G., Barry C. E. 3rd. Iron acquisition and metabolism by mycobacteria. Journal of Bacteriology, 1999, vol. 181, no. 15. pp. 4443–4451.

9. De Voss J. J., Rutter K., Schroeder B. G., Su H., Zhu Y., Barry C. E. 3rd. The salicylate-derived mycobactinsiderophoresof Mycobacterium tuberculosis are essential for growth in macrophages. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2000, vol. 97, no. 3, pp. 1252–1257. doi: 10.1073/pnas.97.3.1252.

10. Degiacomi G., Sammartino J. C., Chiarelli L. R., Riabova O., Makarov V., Pasca M. R. Mycobacterium abscessus, an emerging and worrisome pathogen among cystic fibrosis patients. International journal of molecular sciences, 2019, vol. 20, no. 23, p. 5868.

11. Floto R. A., Olivier K. N., Saiman L., Daley C. L., Herrmann J. L., Nick J. A., Noone P. G., Bilton D., Corris P., Gibson R. L., Hempstead S. E., Koetz K., Sabadosa K. A., Sermet-Gaudelus I., Smyth A. R., van Ingen J., Wallace R. J., Winthrop K. L., Marshall B. C., Haworth C. S. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. Thorax, 2016, vol. 71, pp. 1–22.

12. Friedman D. Z. P., Cervera C., Halloran K., Tyrrell G., Doucette K. Non-tuberculous mycobacteria in lung transplant recipients: prevalence, risk factors, and impact on survival and chronic lung allograft dysfunction. Transplant infectious disease, 2019, p. e13229. doi: 10.1111/tid.13229.

13. Holmes M. A., Paulsene W., Jide X., Ratledge C., Strong R. K. Siderocalin (Lcn 2) also binds carboxymycobactins, potentially defending against mycobacterial infections through iron sequestration. Structure. 2005, vol. 13, no. 1, pp. 29–41. doi: 10.1016/j.str.2004.10.009.

14. Khare G., Nangpal P., Tyagi A. K. Differential Roles of Iron Storage Proteins in Maintaining the Iron Homeostasis in Mycobacterium tuberculosis. PLoS ONE, 2017, vol. 12, no. 1, p. e0169545. doi: 10.1371/journal.pone.0169545.

15. Khatri B., Fielder M., Jones G., Newell W., Abu-Oun M., Wheeler P. R. High throughput phenotypic analysis of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis strains' metabolism using biolog phenotype microarrays. PLoS ONE, 2013, vol. 8, no. 1, p. e52673. doi: 10.1371/journal.pone.0052673.

16. Lamb A. L. Breaking a pathogen's iron will: Inhibiting siderophore production as an antimicrobial strategy. Biochimica et biophysica acta. 2015, vol. 1854, no. 8, pp. 1054–1070. doi: 10.1016/j.bbapap.2015.05.001.

17. Lu M., Saddi V., Britton P. N., Selvadurai H., Robinson P. D., Pandit C., Marais B. J., Fitzgerald D. A. Disease caused by non-tuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis. Paediatric Respiratory Reviews, 2019, vol. 29, pp. 42–52. doi: 10.1016/j.prrv.2018.05.001.

18. Martineau A. R., Newton S. M., Wilkinson K. A., Kampmann B., Hall B. M., Nawroly N., Packe G. E., Davidson R. N., Griffiths C. J., Wilkinson R. J. Neutrophil-mediated innate immune resistance to mycobacteria. The Journal of clinical investigation, 2007, vol. 117, no. 7, pp. 1988–1994. doi: 10.1172/JCI31097.

19. Nairz M., Schroll A., Sonnweber T., Weiss G. The struggle for iron a metal at the host–pathogen interface. Cellular Microbiology, 2010, vol. 12, no. 12, pp. 1691–1702. doi: 10.1111/j.1462-5822.2010.01529.x.

20. Nicolas G., Chauvet C., Viatte L., Danan J. L., Bigard X., Devaux I., Beaumont C., Kahn A., Vaulont S. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. The Journal of clinical investigation, 2002, vol. 110, no. 7, pp. 1037–1044. doi: 10.1172/JCI15686.

21. Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B., Leroyer P., Turlin B., Brissot P., Loréal O.A. New mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. The Journal of Biological Chemistry, 2001, vol. 276, no. 11, pp. 7811–7819. doi: 10.1074/jbc.M008923200.

22. Qvist T., Taylor-Robinson D., Waldmann E., Olesen H. V., Hansen C. R., Mathiesen I. H., Høiby N., Katzenstein T. L., Smyth R. L., Diggle P. J., Pressler T. Comparing the harmful effects of nontuberculous mycobacteria and Gram negative bacteria on lung function in patients with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 2016, vol. 15, no, 3. pp. 380–385. doi: 10.1016/j.jcf.2015.09.007.

23. Reddy P., Puri R. V., Khera A., Tyagi A. K. Iron storage proteins are essential for the survival and pathogenesis of Mycobacterium tuberculosis in THP-1 macrophages and the guinea pig model of infection. Journal of bacteriology, 2012, vol. 194, no. 3, pp. 567–575. doi: 10.1128/JB.05553-11.

24. Sritharan M. Iron homeostasis in Mycobacterium tuberculosis: mechanistic insights into siderophore-mediated iron uptake. Journal of bacteriology, 2016, vol. 198, no. 18, pp. 2399–2409. doi: 10.1128/JB.00359-16.

25. Stites S. W., Walters B., O'Brien-Ladner A. R., Bailey K., Wesselius L. J. Increased iron and ferritin content of sputum from patients with cystic fibrosis or chronic bronchitis. Chest, 1998, vol. 114, no. 3, pp. 814–819.

26. Thomas, M. S. Iron acquisition mechanisms of the Burkholderia cepacia complex. Biometals, 2007, vol. 20, no. 3–4, pp. 431–452. doi: 10.1007/s10534-006-9065-4.

27. Tullius M. V., Harmston C. A., Owens C. P., Chim N., Morse R. P., McMath L. M., Iniguez A., Kimmey J. M., Sawaya M. R., Whitelegge J. P., Horwitz M. A., Goulding C. W. Discovery and characterization of a unique mycobacterial heme acquisition system. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, vol. 108, no. 12, pp. 5051–5056. doi:10.1073/pnas.1009516108.

28. Wiens J. R., Vasil A. I., Schurr M. J., Vasil M. L. Iron-regulated expression of alginate production, mucoid phenotype, and biofilm formation by Pseudomonas aeruginosa. MBio, 2014, vol. 5, no. 1, e01010-13. doi: 10.1128/mBio.01010-13.

29. Wilschanski M. Novel Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. Discovery medicine, 2013, vol. 15, no. 81, pp. 127–133.

30. Wolz C., Hohloch K., Ocaktan A., Poole K., Evans R. W., Rochel N., Albrecht-Gary A. M., Abdallah M. A., Döring G. Iron release from transferrin by pyoverdin and elastase from Pseudomonas aeruginosa. Infection and Immunity, 1994, vol. 62, no. 9, pp. 4021–4027.

03.02.03 – Микробиология (медицинские науки)

УДК 616.-002.8: 616-008.98
DOI 10.17021/2020.15.1.65.73
© О.В. Кондратенко, 2020

АДАПТАЦИЯ И ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПОПУЛЯЦИИ ШТАММОВ *BURKHOLDERIA CEPACIA* COMPLEX В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Кондратенко Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО«Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-927-200-55-00, e-mail: helga1983@yandex.ru.

Муковисцидоз является самым частым наследственным заболеванием, его прогноз, а также продолжительность жизни пациентов обусловлены тяжестью респираторной патологии. В ряду наиболее прогностически неблагоприятных возбудителей муковисцидоза лидируют бактерии *Burkholderia cepacia* complex. При бронхопульмональной колонизации они способны приводить к развитию «cepacia»-синдрома, являющегося одной из основных причин летальности пациентов. С момента начала колонизации и до ее завершения в микробной популяции происходит большое количество приспособительных изменений, направленных на ее сохранение. Одним из таких процессов можно считать явление гетерогенности, микробиологическое и клиническое значение которого показано в обзоре, отражающем опыт европейских исследователей. Кроме того, освещены и другие адаптационные процессы. Показано, что штаммы, изолированные в начале и в конце инфекции, различаются по морфологическим и культуральным свойствам, чувствительности к антибиотикам и ультрафиолетовому облучению, способности к адгезии и инвазии, а также продукцииО-антигена и способности к утилизации железа.

Ключевые слова: *гетерогенность, Burkholderia cepacia complex, муковисцидоз, адаптация, О-антиген.*

ADAPTATION AND HETEROGENEITY OF BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX STRAINS POPULATION IN CONDITIONS OF CHRONIC INFECTION IN CYSTIC FIBROSIS

Kondratenko Olga V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-927-200-55-00, e-mail: helga1983@yandex.ru.

Cystic fibrosis is the most common hereditary disease, the life expectancy and prognosis of which is determined by the severity of respiratory pathology. One of the most prognostically unfavorable pathogens in this disease are bacteria *Burkholderia cepacia* complex. With bronchopulmonary colonization, they can lead to the development of “cepacia” - a syndrome that is one of the main causes of mortality in patients. From the beginning of colonization until its completion, a significant number of adaptive changes aimed at its preservation occur in the microbial population. One of such