

СИБИРСКАЯ ЯЗВА: БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

© Надежда Сергеевна Козлова¹, Дмитрий Павлович Гладин²,
Александр Михайлович Королюк², Илья Андреевич Баранов¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Дмитрий Павлович Гладин — к. м. н., доцент, и.о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-4957-7110 Scopus Author ID: 6603374770 SPIN-8149-9885

Для цитирования: Козлова Н.С., Гладин Д.П., Королюк А.М., Баранов И.А. Сибирская язва: биологические особенности возбудителя // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 2. С. 112–118. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.43.53.012>

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 05.04.2023

Принята к печати: 10.05.2023

Резюме. Сибирская язва (антракс) — заболевание, известное с древних времен. Оно относится к особо опасным инфекциям с высокой летальностью, достигающей при несвоевременной диагностике и отсутствии этиотропной терапии 90%, а при легочной форме инфекции — 100%. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется от 2000 до 20 000 случаев сибирской язвы (в том числе с летальным исходом), которые чаще наблюдаются в развивающихся странах. Биологические свойства возбудителя сибирской язвы — *Bacillus anthracis* — являются уникальными. Так, он образует капсулу и вырабатывает экзотоксин исключительно в организме хозяина, что служит дифференциальным отличием его от других споровых аэробов. Капсула *B. anthracis* состоит из полипептида, образованного правовращающим изомером глутаминовой кислоты, обладающим биологической инертностью и устойчивостью к разрушению протеазами, а экзотоксин не образует типичную для экзотоксинов АВ-структуру, а включает три отдельных компонента. Наличие спор позволяет возбудителю десятилетиями сохраняться в почве и при природных катаклизмах или техногенных катастрофах выходить из подполья и вновь вызывать заболевания, что свидетельствует об актуальности сибирской язвы и необходимости постоянной настороженности в ее отношении.

Ключевые слова: сибирская язва; *Bacillus anthracis*; биологические свойства; факторы вирулентности; капсула; экзотоксин; эволюция *B. anthracis*.

ANTHRAX: BIOLOGICAL FEATURES OF THE PATHOGEN

© Nadezhda S. Kozlova¹, Dmitry P. Gladin², Alexander M. Korolyuk², Ilya A. Baranov¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Piskarevskiy pr. 47, Saint Petersburg, Russian Federation, 195067; Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Dmitry P. Gladin — MD, PhD, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology. E-mail: gladin1975@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-4957-7110 Scopus Author ID: 6603374770 SPIN-8149-9885

For citation: Kozlova NS, Gladin DP, Korolyuk AM, Baranov IA. Anthrax: biological features of the pathogen // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(2): 112–118. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.43.53.012>

Received: 06.03.2023

Revised: 05.04.2023

Accepted: 10.05.2023

Abstract. Anthrax (anthrax) — the disease, known since ancient times, refers to particularly dangerous infections with high mortality, which, with untimely diagnosis and the absence of etiotropic therapy, can reach 90%, and with the

pulmonary form — 100%. According to WHO, between 2,000 and 20,000 cases of anthrax in humans are registered annually in the world, including fatal cases, which are more often observed in developing countries. The biological properties of the causative agent of anthrax — *Bacillus anthracis* — are unique. So, it forms a capsule and produces exotoxin exclusively in the host body, this property is used as a sign for differentiation of *B. anthracis* from other spore aerobes. The capsule of *B. anthracis* consists of a polypeptide formed by a right-rotating isomer of glutamic acid, which has biological inertia and resistance to destruction by proteases, and the exotoxin does not form an AB-structure typical for exotoxins, it includes three separate components. The presence of spores allows the pathogen to persist in the soil for decades and in natural disasters or man-made disasters to come out of hiding and cause diseases again, which indicates the relevance of anthrax and the need for constant vigilance in its relation.

Key words: Anthrax; *Bacillus anthracis*; biological properties; virulence factors; capsule; exotoxin; evolution of *B. anthracis*.

ИСТОРИЯ

Сибирская язва (антракс) — зоонозное заболевание, которое на протяжении всей естественной истории имело повсеместное распространение на большинстве континентов соответственно обитанию травоядных животных. Название «антракс» происходит от греческого слова *anthrax*, что означает уголь, и связано с внешним видом специфического проявления при кожной форме сибирской язвы — сибиреязвенного карбункула.

Упоминания о болезни, подобной сибирской язве, можно найти на клинописных табличках 6–7-тысячелетней давности в Месопотамии и Египте. Сибирская язва с глубокой древности была известна арабским, греческим и римским врачам как «священный огонь» или «персидский огонь». Под названием «священный огонь» заболевание было описано Гомером в его поэме «Илиада». В России подобное заболевание упоминалось еще в древнерусских летописях под названием «огненный пупырух». В 1640 г. в Москве была большая эпидемия сибирской язвы, и был издан указ, предписывающий закапывать трупы павших животных глубоко в землю вне города. Первое описание сибирской язвы в России сделал Петербургский академик Иоганн Гмелин в 1731 г. во время своего путешествия по Сибири. Большой вклад в изучении сибирской язвы принадлежит русскому врачу С.С. Андриевскому. После трехлетних наблюдений в 1786–1788 гг. во время эпидемии на Урале он дал детальное описание клинической картины заболевания с определением трех степеней его тяжести и разработал меры неспецифической профилактики. Он также, учитывая место наблюдения и широкое в то время распространение болезни в Сибири, дал ей название «сибирская язва», прозвучавшее в 1788 г. в Санкт-Петербурге в докладе «О сибирской язве». В этом же году Андриевским была доказана возможность заражения человека от животных. После самозаражения он заболел кожной формой сибирской язвы с септическими проявлениями, что едва не привело к летальному исходу, и во время болезни диктовал свои ощущения. В 1849–1850 гг. почти одновременно тремя учеными разных стран (А. Поллендер, Германия; К. Давен, Франция; Ф. А. Брауэлл, Россия) был описан возбудитель сибирской язвы, однако только в 1863 г. Давен доказал роль этих микроорганизмов в развитии антракса, поэтому именно этот год считается официальной датой открытия сибиреязвен-

ной бациллы. Чистая культура возбудителя сибирской язвы была выделена в 1876 г. никому не известным в то время Робертом Кохом. В мае 1876 г. была опубликована его статья «Этиология сибирской язвы», а в 1877 г. аналогичные исследования провел Луи Пастер. В России возбудитель сибирской язвы впервые был выделен в 1882 г. В.К. Высоковичем. Возбудитель сибирской язвы в истории микробиологии является уникальным микроорганизмом. Во-первых, он был первым патогеном, который увидели под микроскопом (1849, А. Поллендер), во-вторых, первой бактерией, для которой была показана передача с зараженной кровью (1850, К. Давен), в-третьих, первым микроорганизмом, выделенным в чистой культуре и обладающим спорами (1876, Р. Кох), и, в-четвертых, первым был использован для создания живой вакцины (Л. Пастер, 1881).

ТАКСОНОМИЯ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА *BACILLUS ANTHRACIS*

Возбудитель сибирской язвы — *Bacillus anthracis*, относится к семейству спорообразующих микроорганизмов *Bacillaceae*, роду *Bacillus*. В роду *Bacillus*, насчитывающем около 100 видов, выделяют группу видов *Bacillus cereus*, в которую входят близкородственные *B. cereus*, *B. anthracis*, *B. thuringiensis*, *B. mycoides*, *B. pseudomycoides* и недавно признанный новым видом психротолерантный микроб *B. weichenstephanensis*.

Морфологические и тинкториальные свойства

В зависимости от стадии развития культуры, а также условий окружающей среды, *Bacillus anthracis* может существовать в трех формах — в виде инкапсулированных палочек (в организме человека или животного или на кровяных или сывороточных питательных средах), в виде бескапсульных вегетативных палочек (на обычных питательных средах) и в виде споровой формы. Возбудитель сибирской язвы является одной из самых крупных патогенных бактерий, ее размер составляет 3,0–10,0 мкм в длину и 1,0–2,0 мкм в ширину. Имеет вид прямой или слегка изогнутой палочки (рис. 1). В мазках из культур, выросших на питательных средах, палочки расположены длинными цепочками, концы микробов в окрашенных препаратах обрублены и цепочка напоминает бамбуковую трость с коленчатыми сочленениями. В мазках из патологиче-

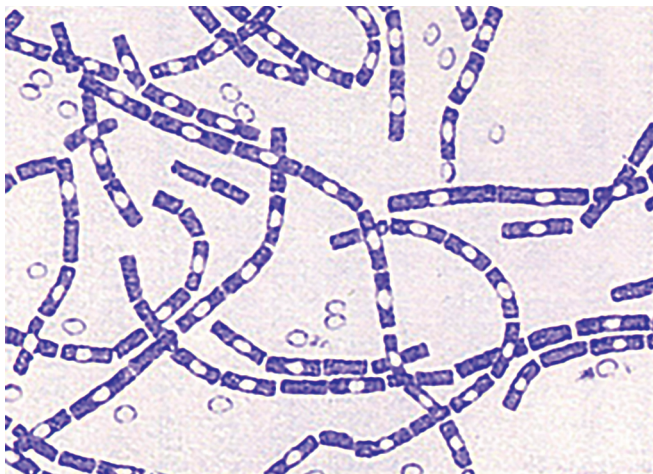


Рис. 1. Возбудитель сибирской язвы

ского материала палочки расположены поодиночке, попарно или короткими цепочками, окружены хорошо выраженной капсулой, окружающей всю цепочку. Капсула формируется только в живом организме или на средах с кровью или сывороткой и при повышенной концентрации CO_2 . Капсулы более устойчивы к действию гнилостной микрофлоры, чем вегетативные клетки, и в трупном материале можно увидеть так называемые «тени» бактерий — пустые капсулы без клетки внутри. Синтез капсулы кодируется генами, расположенными на плазмиде 60 kDa. В отличие от других представителей рода *B. anthracis* неподвижна — отсутствие жгутиков является одним из важных дифференциальных признаков, отличающих ее от других бацилл. В неблагоприятных условиях во внешней среде возбудитель сибирской язвы образует споры. При попадании спор в благоприятные условия (влажность, аэрация, температура, наличие необходимых питательных веществ) из них быстро образуются вегетативные клетки. Биологически полноценные споры прорастают в 100% случаев. Спорообразование, как у всех прокариотов, является не способом размножения, а средством защиты от неблагоприятных условий внешней среды, и выполняет функцию сохранения вида. Споры способны долго сохранять генетический материал и обеспечивать передачу основных свойств потомству в последующих поколениях. Вегетативные клетки хорошо воспринимают анилиновые красители, по Граму окрашиваются положительно. Капсула и споры плохо воспринимают красители, для их окрашивания применяют специальные методы. Для выявления капсулы используют методы окраски по Ребигеру, Михину, Романовскому–Гимзе, причем лучшей окраской является окраска Ребигера. На поверхность фиксированного мазка наносят раствор Ребигера (раствор генцианвиолета в 40% формалине) и выдерживают 30–60 секунд, промывают водой и высушивают. В мазках из свежего патологического материала капсула вокруг микроба окрашивается в розовый или красно-фиолетовый цвет, в то время как тело микробной клетки — в темно-фиолетовый. При использовании для фиксации мазков метилового или этилового спирта происходит значительное сжатие капсулы,

в результате чего в мазках вместо капсулы вокруг микробов можно увидеть четко очерченные неокрашенные ореолы. Для обнаружения спор используют окраску по Цилю–Нильсену и Ожешко.

Культуральные свойства

Возбудитель сибирской язвы является аэробом или факультативным анаэробом, к питательным средам не требователен. Может расти в диапазоне температур от 12 до 45 °C, температурный оптимум составляет 34–37 °C. Микроорганизм хорошо растет на простых питательных средах. В жидких питательных средах образует беловатые хлопья, которые через 16–24 часа опускаются на дно с формированием хлопьевидного осадка в виде комка ваты, который с трудом разбивается при встряхивании. Бульон остается прозрачным. На плотных питательных средах через 17–24 часа образует характерные крупные серовато-матовые шероховатые колонии от 1 до 5 мм в диаметре с плоской или слегка выпуклой «шагреневой» поверхностью, неровными краями и отходящими от них волнистыми отростками. При просмотре под микроскопом на малом увеличении колонии напоминают голову медузы или львиную гриву — с нитями, отходящими от центра (рис. 2). Колонии крепко прикреплены к агару. Это R-формы, которые вирулентны в отличие от S-форм, которые образуют круглые гладкие колонии с ровными краями и равномерное помутнение в бульоне. При культивировании *B. anthracis* на питательных средах с 0,05–0,5 ЕД/мл бензилпенициллина через 3 часа инкубации вследствие разрушения клеточной стенки и образования протопластов образуется так называемое «жемчужное ожерелье» (или «бусы»), которое представляет собой цепочки из круглых клеток. Их можно увидеть при микроскопии мазков с колоний. Этот признак является характерным для возбудителя сибирской язвы, отличает его от других аэробных споровых бактерий и используется в качестве теста «жемчужного ожерелья» (рис. 3).

Антигенные свойства

Антигенная структура возбудителя сибирской язвы сложная, зависит от его морфологической формы. Антигены *B. anthracis*

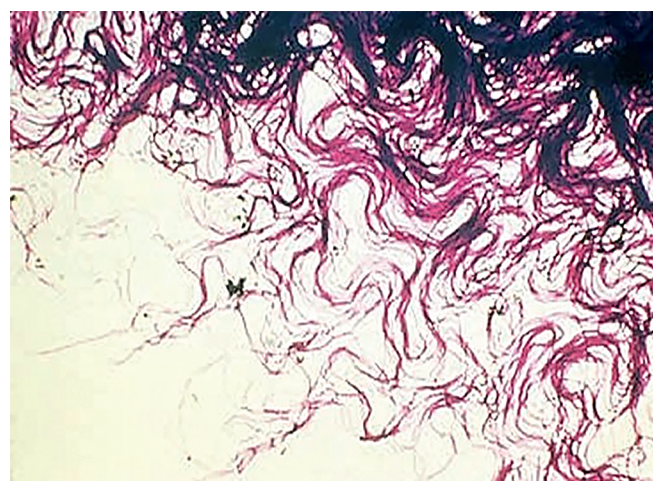


Рис. 2. Край колонии *B. anthracis* на малом увеличении микроскопа

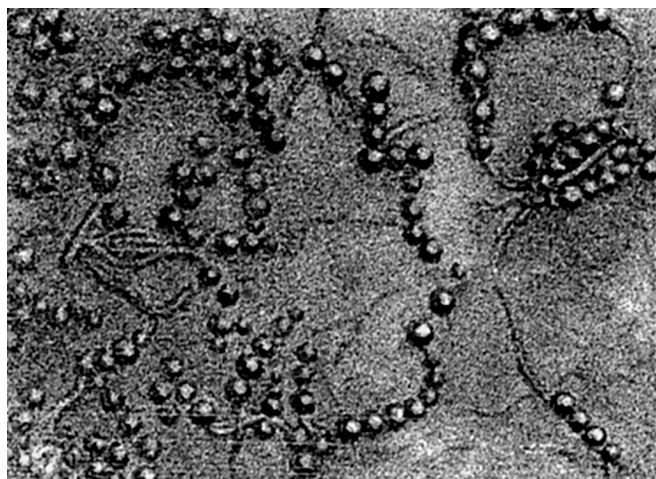


Рис. 3. Тест «жемчужного ожерелья»

можно разделить на две группы. Антигены первой группы тесно связаны со структурными компонентами клетки, антигены второй представлены продуктами ее метаболизма (экзотоксинами). К клеточным антигенам относятся соматические и капсульные. Поверхностный соматический антиген, компонент клеточной стенки бациллы, имеет прежде всего полисахаридную природу. В его структуре задействован S-слой, гомологичный поверхности эритроцитов человека, что может быть причиной ареактивности иммунной системы макроорганизма [5, 11]. Соматический антиген является термостабильным, именно его выявляют в экспресс-методах индикации возбудителя в различных материалах (реакция термопреципитации по Асколи). Он носит группоспецифический характер и встречается у других близкородственных видов. Капсульный антиген встречается только у вирулентных штаммов и обладает слабыми иммуногенными свойствами. Антигенный состав споровой формы несколько отличается от антигенной структуры вегетативных клеток, особенно по термостабильным антигенам, для которых характерна большая внутривидовая специфичность. В частности, на поверхности споры имеется гликопротеин BclA, играющий роль в иммунном ответе.

Из второй группы антигенов *B. anthracis*, представляющих продукты ее метаболизма, наибольший интерес представляет белковый протективный антиген, который имеет высокие иммуногенные свойства и вызывает в организме выработку специфического иммунитета. Протективный антиген синтезируется как вирулентными, так и вакцинными штаммами, и входит в состав химической и комбинированной вакцин для иммунизации людей против сибирской язвы.

Факторы вирулентности и генетическая регуляция их синтеза

Возбудитель сибирской язвы обладает почти универсальной патогенностью для млекопитающих — человека, сельскохозяйственных, диких и лабораторных животных [4, 7, 8]. Геном *B. anthracis* состоит из кольцевой хромосомы размером около 5200–5500 тысяч пар нуклеотидов (т.п.н.) и двух плаз-

мид — рХО1 с молекулярной массой 110 кД и рХО2 [4, 6, 10] с молекулярным весом 60 кД; первая кодирует синтез токсина, вторая — капсулы. Потеря одной или обеих плазмид приводит к утрате вирулентности. Плазмида рХО1 содержит «остров патогенности» размером 44,8 т.п.н., в состав которого входят три структурных гена токсинов — *pag A* (протективный антиген), *lef* (летальный фактор) и *суа* (отежный фактор), регуляторные гены (в том числе *atxA*, главный регулятор гена вирулентности), *bslA*, кодирующий белок адгезии, расположенный в S-слое вегетативных клеток [10, 11] и три оперона прорастания спор. Плазмида рХО2 содержит структурные и регуляторные гены, определяющие синтез капсулы. Для генетического типирования штаммов возбудителя сибирской язвы используют многолокусный анализ варьирующих по числу tandemных повторов (MLVA) и анализ полногеномного полиморфизма отдельных нуклеотидов [2, 3, 10]. По данным MLVA-анализа штаммы *B. anthracis* делят на три линии — А, В и С. Наиболее значимой среди них является линия А, которая имеет глобальное распространение и к которой относится 90% всех штаммов.

Основными факторами вирулентности *B. anthracis* являются капсула и экзотоксин [4, 9, 10, 12]. Синтез капсулы и токсина происходит под воздействием окружающей среды как ответ на повышение концентрации углекислоты и бикарбонат-ионов, поэтому возбудитель образует их только в инфицированном макроорганизме или при выращивании на искусственных питательных средах в специальных условиях [1, 5, 12]. Эта способность является одним из ведущих признаков, позволяющих выделить возбудитель из группы спорообразующих аэробов [6, 12]. Капсула является полипептидом, образованным чередующимися ламбда и гамма-цепочками D-изомера глутаминовой кислоты. Возможно присутствие в капсульной субстанции еще и полисахаридов. Капсула важна на начальных этапах инфекционного процесса, так как она обеспечивает адгезию вегетативных форм возбудителя на клетках организма, в то время как у спор адгезивные свойства отсутствуют. Другими функциями капсулы являются защита возбудителя от фагоцитоза за счет предупреждения его захвата и внутриклеточного разрушения, снижение бактерицидной активности сыворотки и опсонизации, а также нарушение обменных процессов в клетках организма [5, 10, 12]. Капсульный полипептид обладает очень низкой иммуногенностью, и, возможно, иммуносупрессорным действием [5]. Бескапсульные штаммы авирулентны.

По способности синтезировать капсулу штаммы *B. anthracis* можно разделить на три группы: I типа — вирулентные, которые образуют капсулу при повышенной концентрации CO_2 ; II типа — с пониженной вирулентностью или авирулентные, которые образуют капсулу вне зависимости от концентрации CO_2 ; III типа — авирулентные, не способные образовывать капсулу.

Экзотоксин вырабатывается в инфицированном организме и играет ведущую роль в патогенезе заболевания. Он относится к белковым токсинам АВ-типа и состоит из трех белковых компонентов с разной биологической активностью, два из которых выполняют эффекторную функцию (субъединица А) один — акцепторную и интернализирующую (субъединица В). **Первый ком-**

понент (фактор I) — отечный, или эдематозный, воспалительный фактор (ОФ), который ответственен за развитие отеков. Это кальмодулинзависимая аденилатциклаза, которая активируется только внутри клетки в присутствии ионов кальция при контакте с внутриклеточным белком кальмодулином, который отсутствует у бактерий, и увеличивает внутриклеточные уровни циклической АМФ (цАМФ), что нарушает водный гомеостаз, приводит к обезвоживанию клеток и вызывает сильный отек. **Второй компонент (фактор II) — протективный, или защитный антиген (ПА),** является иммуногеном, отвечает за взаимодействие с рецепторами цитоплазматической мембрана (ЦПМ) клетки и обеспечивает проход в клетку I и III факторов. **Третий компонент (фактор III) — собственно токсин, или летальный фактор (ЛФ), является цинк-зависимой металлопротеазой.** Он отщепляет NH_2 -фрагменты клеточных митогенактивируемых протеинкиназ, которые теряют свою ферментативную активность. Обладает цитотоксическим действием, вызывает дисфункцию эпителиоцитов и гипервоспалительное состояние макрофагов и их лизис, активирует «окислительный взрыв», стимулирует продукцию макрофагами фактора некроза опухолей (ФНО), интерлейкина-1 (ИЛ-1) и других провоспалительных цитокинов, при этом одна молекула токсина вызывает синтез более 1×10^5 каждой из этих молекул. Именно высокий уровень цитокинов приводит к развитию инфекционно-токсического шока и смерти больного. По отдельности все указанные компоненты не являются токсичными, эффект проявляется

только при их совместном попадании в организм. Протективный антиген является общей для компонентов ОФ и ЛФ субъединицей В, поэтому в настоящее время принято говорить о двух токсинах — отечном (ОФ + ПА) и летальном (ЛФ + ПА) [5, 6]. ПА связывается с клеточным гликопротеиновым рецептором ATR (anthrax toxin receptor), количество которых на одной клетке составляет от 8000 до 30 000. Далее с помощью клеточной фуринопротеазы происходит гидролиз ПА в уникальном сайте на два фрагмента, более крупный из которых (63 kD) остается на поверхности клетки и служит рецептором для ОФ и ЛФ. Для связывания ПА с клеткой и его расщепления необходимы ионы кальция. После расщепления 7 молекул ПА 63 превращаются в гептаметрическую пору диаметром 3,6 ангстрема. ПА 63 соединяется с компонентами ОФ и ЛФ, при этом последние конкурируют за его сайт связывания, и способствует эндоцитозу образовавшегося токсинного комплекса и переносу его в цитозоль в составе эндосомы. При низком значении pH в эндосоме формируется канал, через который ОФ и ЛФ переходят в цитоплазму, где и осуществляют свое цитотоксическое действие, вызывая резкие нарушения клеточного обмена и приводя к деградации и гибели клетки. Схема взаимодействия сибиреязвенного токсина с клеткой представлена на рисунке 4.

Еще одним фактором вирулентности возбудителя можно считать сидерофоры бациллизин и петробактин, секретируемые *B. anthracis* в организме хозяина в ответ на низкую доступность

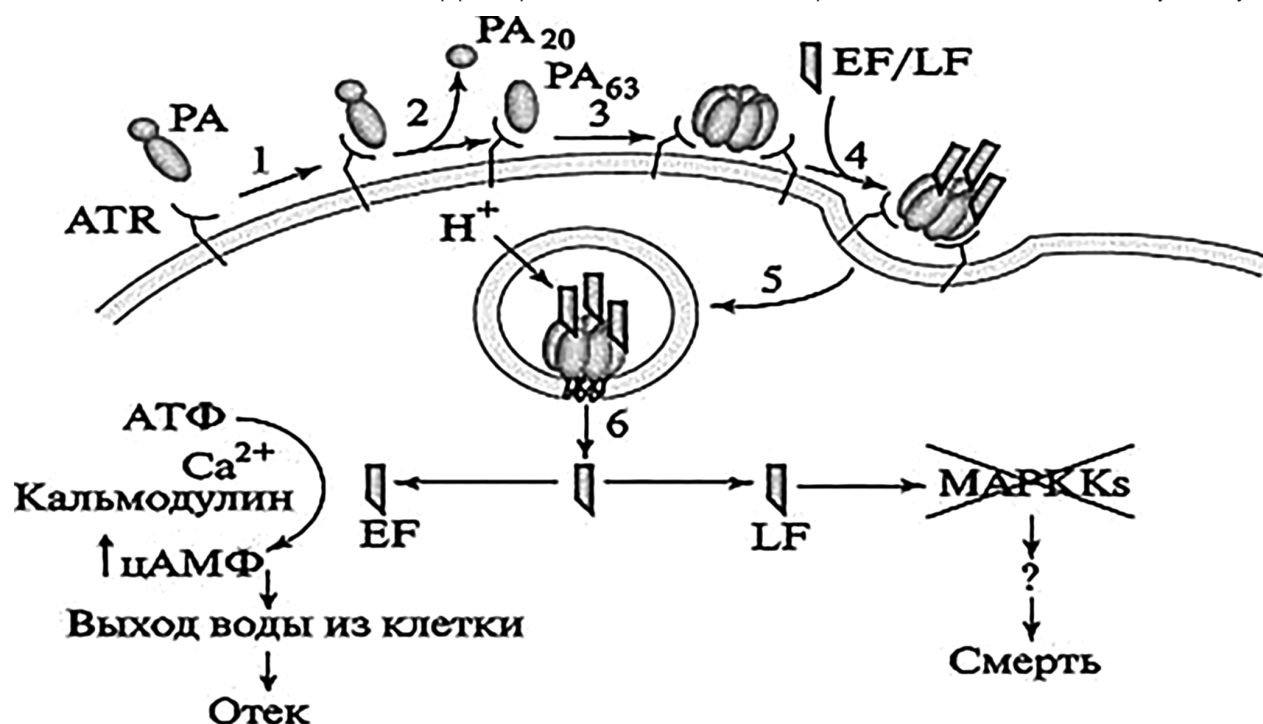


Рис. 4. Схема взаимодействия сибиреязвенного токсина с эукариотической клеткой (Petosa C. et al, 1997)

1. Связывание протективного антигена (ПА 83) с рецептором клетки хозяина (ATR).
2. Кальцийзависимое расщепление ПА 83 фурином и высвобождение фрагмента ПА 20.
3. Формирование гептамера ПА 63.
4. Связывание летального (ЛФ) или отечного фактора (ОФ) с ПА 63.
5. Кальцийзависимый опосредованный рецептором эндоцитоз.
6. Кальцийзависимый перенос ЛФ и ОФ в цитозоль при кислой pH MAPKs — митоген-ассоциированный белок киназы киназы

железа. Эти хелаторы трехвалентного железа связывают железо с очень высокой аффинностью и транспортируют его в бактерию через субстрат-связывающие белки (SBP) и другие транспортные компоненты ABC. *B. anthracis* также может удалять железо из гема и гемсодержащих белков, включая гемоглобин, с помощью белков поверхностных детерминант (Isd), регулируемых железом [10].

Охарактеризован также цитолизин *B. anthracis*, названный антролизинном и относящийся к семейству холестеролзависимых тиолактивируемых цитолизиннов, в которое входят также листериолизин О, префринголизин О и стрептолизин О [5].

Устойчивость к факторам внешней среды

Устойчивость и выживаемость возбудителя сибирской язвы зависит от его биологической формы. Резистентность к воздействию физических факторов и химических веществ вегетативных форм не отличается от устойчивости других неспоровых бактерий. В отличие от вегетативных клеток споры возбудителя сибирской язвы являются чрезвычайно устойчивыми [4, 5, 7, 9], при этом их резистентность зависит от условий их формирования. Споры, образовавшиеся при 18–20 °С, более устойчивы, чем те, которые сформировались при более высокой температуре (35–38 °С). Споры устойчивы к действию химических веществ. Этиловый спирт убивает споры в течение 50 дней, 5% раствор фенола, 5–10% раствор хлорамина — через несколько часов и даже суток, 3% раствор перекиси водорода — через час, 1% раствор формалина и 10% раствор едкого натра — в течение двух часов. Споры выдерживают множественные циклы замораживания–оттаивания, кипячение в течение 1 часа, сухой жар (120–140 °С) — до 3 часов, при 150 °С — 1 час, автоклавирование при 110 °С — 5–10 минут. Долго сохраняются в шерсти и шкурах, особенно дубленых; засолка и сушка мяса, кож способствуют сохранению спор. В высушенных агаровых культурах споры остаются жизнеспособными в течение 55 лет, в почве — десятки, возможно, сотни лет. Более того, в почве при благоприятных условиях они могут прорасти, а затем снова образовывать споры, формируя и поддерживая таким образом почвенный очаг сибирской язвы. Так, на Ямале, где в июле 2016 г. была зарегистрирована вспышка, в последний раз эпизоотия сибирской язвы наблюдалась в 1941 г., т.е. 75 лет тому назад. В Южной Африке в национальном Крюгер-парке были выделены 2 жизнеспособных штамма *B. anthracis* из костей животных, найденных при археологических раскопках, возраст которых составил около 200 лет [4].

ЭВОЛЮЦИЯ *BACILLUS ANTHRACIS*

В почве находится большое количество сапрофитных аэробных бацилл, многие из которых по биологическим, в том числе антигенным свойствам, очень похожи на возбудитель сибирской язвы. В частности, *B. cereus* обладает способностью продуцировать экзотоксин и имеет высокую степень гомологии ДНК с *B. anthracis*. Современными методами (анализ рибосомальной РНК, мультилокусный электрофорез, мультилокусное секвенирование) показана идентичность этих двух микроорганизмов.

Большинство функциональных различий между ними связано с наличием плазмид, которые различаются по числу и размерам.

Логично предположить, что *B. anthracis* либо произошла от *B. cereus* (как считают одни авторы), либо, утратив свою вирулентность, сама трансформировалась в новый вид (по мнению других авторов).

Результаты молекулярно-генетических исследований позволили предположить, что *B. cereus*, *B. anthracis* и *B. thuringiensis* произошли от почвенных бацилл, содержащих потенциальные гены вирулентности. *B. cereus* и *B. thuringiensis* дивергировали раньше, а *B. anthracis* отделился от *B. cereus* только 10–20 тысяч лет назад, и, возможно, именно с этим связан очень низкий уровень генетической вариабельности (генетическая мономорфность) его штаммов. При этом возрастание вирулентности и изменение круга хозяев было связано у *B. anthracis* с приобретением двух плазмид — pXO1 и pXO2, кодирующих основные гены вирулентности. В дополнение произошли определенные мутации в геноме, изменившие экспрессию некоторых генов микроорганизма. В результате многократных контактов с травоядными животными мог возникнуть мутант, образующий капсулу в организме хозяина, а в дальнейшем и начавший продуцировать токсин.

Важным фактором в формировании *B. anthracis* стала мутация в гене, кодирующем биосинтез глутаминовой кислоты, входящей в состав капсулы, и ее сборку. Штаммы с капсулой из D-изомеров глутаминовой кислоты, обладающие биологической инертностью и устойчивостью к разрушению протеазами, приобрели защиту от фагоцитов хозяина. Капсула сапрофитных бацилл, например *B. cereus*, также состоит из глутаминовой кислоты, однако в ее состав входят L- и D-изомеры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, уникальные свойства возбудителя сибирской язвы обуславливают тяжесть вызываемых им заболеваний, а наличие спор и способность длительно сохраняться в почве и при благоприятных условиях даже вегетировать и размножаться в ней увеличивают актуальность сибирской язвы для России, особенно с учетом большого числа зарегистрированных и неучтенных почвенных сибиреязвенных очагов. Это подтверждает вспышка сибирской язвы в Ямало-Ненецком автономном округе в июле 2016 г., в то время как в последний раз эпизоотия этого заболевания наблюдалась в этой местности в 1941 г., т.е. за 75 лет до текущей вспышки; а также зарегистрированные совсем недавно, в марте 2023 г., несколько случаев заболевания сибирской язвой людей в Чувашии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
- Гончарова Ю.О., Бахтеева И.В., Миронова Р.И. и др. Мультилокусное сиквенс-типирование штаммов сибирязвенного микроба, выделенных на территории России и сопредельных государств. Проблемы особо опасных инфекций. 2021; 1: 95–102.
- Еременко Е.И., Рязанова А.Г., Писаренко С.В. и др. Новые генетические маркеры для молекулярного типирования штаммов *Bacillus anthracis*. Проблемы особо опасных инфекции. 2019; 3: 43–50.
- Козлова Н.С. Зоонозы: сибирская язва. СПб.; 2017.
- Маринин Л.И., Дятлов И.А., Мокриевич А.Н. и др. Методы изучения биологических свойств возбудителя сибирской язвы. Оболонск; 2009.
- Маринин Л.И., Онищенко Г.Г., Кравченко Т.Б. и др. Сибирская язва человека: эпидемиология, профилактика, диагностика, лечение. Оболонск; 2008.
- Тимофеев В.С., Бахтеева И.В., Титарева Г.М. и др. Пути распространения сибирской язвы в природных экосистемах. Проблемы особо опасных инфекции. 2021; 3: 23–32.
- Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А., Ариэль Б.М. и др. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. СПб.: Сотис; 1993.
- Ehling-Schulz M., Lereclus D., Koehler T.M. The *Bacillus cereus* group: *Bacillus* species with pathogenic potential. Microbiol. Spectr. 2019; 7(3): 10.1128/microbiolspec.GPP3-0032-2018. DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0032-2018.
- Koehler T.M. *Bacillus anthracis* Physiology and Genetics. Mol Aspects Med. 2009; 30(6): 386–96. DOI: 10.1016/j.mam.2009.07.004.
- Missiakas D., Schneewind O. Assembly and Function of the *Bacillus anthracis* S-Layer. Annu Rev Microbiol. 2017; 71: 79–98. DOI: 10.1146/annurev-micro-090816-093512.
- Sharma S., Bhatnagar R., Gaur D. *Bacillus anthracis* poly-γ-D-glutamate capsule inhibits opsonic phagocytosis by impeding complement activation. Front. Immunol. 2020; 11: 462. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00462.

REFERENCES

- Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii [Medical laboratory technologies]. Tom 2. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
- Goncharova Yu.O., Bakhteyeva I.V., Mironova R.I. i dr. Mul'tilokusnoye sikkvens-tipirovaniye shtammov sibiriyazvennogo mikroba, vydelennykh na territorii Rossii i sopredel'nykh gosudarstv [Multilocus sequencing typing of anthrax microbe strains isolated on the territory of Russia and neighboring states]. Problemy osobo opasnykh infektsiy. 2021; 1: 95–102.
- Yeremenko Ye.I., Ryazanova A.G., Pisarenko S.V. i dr. Novyye geneticheskiye markery dlya molekulyarnogo tipirovaniya shtammov *Vaccillus anthracis* [New genetic markers for molecular typing of *Bacillus anthracis* strains]. Problemy osobo opasnykh infektsii. 2019; 3: 43–50.
- Kozlova N.S. Zoonozy: sibirskaya yazva [Zoonoses: anthrax]. Sankt-Peterburg; 2017.
- Marinin L.I., Dyatlov I.A., Mokriyevich A.N. i dr. Metody izucheniya biologicheskikh svoystv vozbuditelya sibirskoy yazvy [Methods for studying the biological properties of the anthrax pathogen]. Obolensk; 2009.
- Marinin L.I., Onishchenko G.G., Kravchenko T.B. i dr. Sibirskaya yazva cheloveka: epidemiologiya, profilaktika, diagnostika, lecheniye [Human anthrax: epidemiology, prevention, diagnosis, treatment]. Obolensk; 2008.
- Timofeyev V.S., Bakhteyeva I.V., Titareva G.M. i dr. Puti rasprostraneniya sibirskoy yazvy v prirodnykh ekosistemakh [Ways of spreading anthrax in natural ecosystems]. Problemy osobo opasnykh infektsii. 2021; 3: 23–32.
- Tsinzerling A.V., Tsinzerling V.A., Ariel' B.M. i dr. Sovremennyye infektsii [Modern infections]. Patologicheskaya anatomiya i voprosy patogenez. Sankt-Peterburg: Sotis Publ.; 1993.
- Ehling-Schulz M., Lereclus D., Koehler T.M. The *Bacillus cereus* group: *Bacillus* species with pathogenic potential. Microbiol. Spectr. 2019; 7(3): 10.1128/microbiolspec.GPP3-0032-2018. DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0032-2018.
- Koehler T.M. *Bacillus anthracis* Physiology and Genetics. Mol Aspects Med. 2009; 30(6): 386–96. DOI: 10.1016/j.mam.2009.07.004
- Missiakas D., Schneewind O. Assembly and Function of the *Bacillus anthracis* S-Layer. Annu Rev Microbiol. 2017; 71: 79–98. DOI: 10.1146/annurev-micro-090816-093512.
- Sharma S., Bhatnagar R., Gaur D. *Bacillus anthracis* poly-γ-D-glutamate capsule inhibits opsonic phagocytosis by impeding complement activation. Front. Immunol. 2020; 11: 462. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00462.

