

АПОПТОЗ И ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Л.М. Сомова, Н.Н. Беседнова, Н.Г. Плехова

ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова СО РАМН, г. Владивосток, Россия

Резюме. Апоптоз как иммуномодулирующая форма клеточной гибели играет стабилизирующую роль в поддержании оптимального количества клеток в организме. Биологическая сущность гибели клеток при инфекционной патологии освещена недостаточно, а понятие об отрицательном и положительном значении апоптоза в патогенезе болезней представлено неоднозначно. В обзоре основное внимание сосредоточено на классическом каспаза-зависимом апоптозе клеток врожденного и адаптивного иммунитета, реактивность которых связана с инициацией и исходом инфекционных процессов. Ряд возбудителей бактериальных и вирусных инфекций способны быть триггерами или ингибиторами апоптоза в эукариотической клетке хозяина, избегая действия факторов иммунной системы. При тяжелых инфекциях, протекающих с развитием сепсиса, фатальное значение имеет массивная апоптотическая потеря лимфоцитов в органах иммунной системы, что приводит к иммунодефицитному состоянию и у многих пациентов соответствует премортальному уменьшению циркулирующих лимфоцитов. Дальнейшие исследования по идентификации молекулярных элементов, с помощью которых патогенные агенты вызывают клеточную гибель, обеспечат разработку новых терапевтических подходов, включая ингибирование апоптоза, для предотвращения прогрессирования тяжелых инфекций.

Ключевые слова: апоптоз, инфекционные болезни, иммунная система, нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты.

APOPTOSIS AND INFECTIOUS DISEASES

Somova L.M., Besednova N.N., Plekhova N.G.

FSBI Research Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, SB of RAMS, Vladivostok, Russia

Abstract. Apoptosis as immunomodulating form of cell death plays a stabilizing role in maintaining optimal number of cells in an organism. The biological essence of cell death in infectious diseases is poorly reflected, and the concept of negative and positive values of apoptosis in the pathogenesis of diseases is presented ambiguously. The review focuses on the classical caspase-dependent apoptosis of innate and adaptive immunity cells, whose reactivity is associated with the initiation of infectious processes. Some causative agents of bacterial and viral infections can be triggers or inhibitors of apoptosis in a eukaryotic host cell, avoiding the factors of the immune system. In severe infectious diseases that occur with the development of sepsis, a fatal importance has the massive apoptotic loss of lymphocytes expressed lymphocyte apoptosis that leads to immunodeficiency states and the majority of patients corresponds to premortem decrease in circulating lymphocytes. Further studies on the identification of the molecular elements whereby pathogenic agents cause the cell death effort to develop new therapeutic approaches, including inhibition of apoptosis, to prevent the progression of severe courses of infections.

Key words: apoptosis, infectious diseases, immune system, neutrophils, macrophages, lymphocytes.

Адрес для переписки:

Сомова Лариса Михайловна
690087, Россия, г. Владивосток, ул. Сельская, 1,
ФГБУ НИИЭМ им. Г.П. Сомова СО РАМН.
Тел./факс: 8 (423) 244-14-38.
E-mail: l_somova@mail.ru

Contacts:

Larisa M. Somova
690087, Russian Federation, Vladivostok, Selskaya str., 1,
Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
Siberian Branch of RAMS.
Phone/fax: +7 (423) 244-14-38.
E-mail: l_somova@mail.ru

Библиографическое описание:

Сомова Л.М., Беседнова Н.Н., Плехова Н.Г. Апоптоз и инфекционные болезни // Инфекция и иммунитет. 2014. Т. 4, № 4. С. 303–318.
doi: 10.15789/2220-7619-2014-4-303-318

Citation:

Somova L.M., Besednova N.N., Plekhova N.G. Apoptosis and infectious diseases // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2014, vol. 4, no. 4, pp. 303–318. doi: 10.15789/2220-7619-2014-4-303-318

Апоптоз как иммуномодулирующая форма клеточной гибели является генетически детерминированным процессом суицида клетки, который активируется в ответ на клеточный стресс или повреждение, так же как в ответ на эволюционные сигналы [19, 97]. Доказано, что апоптоз играет важную стабилизирующую роль в поддержании оптимального количества клеток в многоклеточном организме [3, 16, 108]. Несмотря на 20-летний период интенсивного изучения апоптоза [2, 8, 19, 51], до настоящего времени биологическая сущность гибели клеток при инфекционной патологии освещена недостаточно. Роль апоптоза при различных инфекциях представляет фундаментальный интерес для понимания патогенетических процессов иммунной системы, а также имеет прикладное значение для объективного обоснования назначаемой терапии. В литературе неоднозначно представлено понятие о значении апоптоза при инфекционных заболеваниях. В данном обзоре мы сосредоточили внимание на классическом каспаз-зависимом апоптозе, способствующем развитию болезни, учитывая, что как понижение, так и повышение уровня апоптоза может привести к патологии.

С помощью апоптоза осуществляется ремоделирование ткани при нормальном росте и развитии, а также регулируются лабильные клеточные популяции, такие как эпителиальные клетки, лимфоциты, дендритные клетки, нейтрофилы и моноциты/макрофаги. Со времени его описания гибель клеток была обозначена в качестве основного фундаментального биологического феномена, имеющего важное значение для регулирования тканевого гомеостаза, изменение которого способствует развитию патологии [71]. Этот регулируемый, энергетически затратный процесс может быть инициирован посредством двух различных механизмов, каждый из которых базируется на успешной активации существовавших ранее в состоянии покоя цистеин-аспаратных протеаз, или каспаз.

Как предполагают [94, 112], внутренний митохондриальный путь апоптоза начинается в клетке, когда токсические повреждения, включая оксидативный стресс, вызывают снижение митохондриального мембранного потенциала, приводящего к открытию пор митохондриальной мембраны и высвобождению цитохрома С и других субстанций в цитоплазму. Напротив, внешний путь инициируется экстрацеллюлярными событиями через связующие рецепторы клеточной поверхности к фактору некроза опухоли суперсемейства ли-

гандов смерти (superfamily death ligands), включая TNF α и Fas лиганды. Хотя внутренний апоптотический путь вовлекает раннюю активацию каспазы-9, а внешний путь опосредуется через каспазу-8, оба они ведут к активации «экзекуционной» каспазы-3, различных протеаз и эндонуклеаз [76]. Апоптоз может характеризоваться как упорядоченная разборка клетки изнутри, в результате которой хромосомная ДНК расщепляется на олигонуклеосомальные сегменты, ядро делится на дискретные субъединицы, и сама клетка разбивается на множественные окруженные мембраной фрагменты, чья наружная поверхность маркируется большим числом фосфатидилсериновых молекул, что ведет к их быстрому поглощению фагоцитами. Этот процесс не вызывает воспалительный ответ, и его конечные продукты активно работают как противовоспалительный стимул. Апоптоз заметно отличается от некроза, который характеризуется ранней потерей функции наружной мембраны, быстрым отеком и дезинтеграцией цитоплазмы, высвобождением клеточного содержимого в окружающие ткани, что сопровождается интенсивной воспалительной реакцией. Большое число поверхностных и цитоплазматических белков клетки участвует в детекции и обработке сигналов, что склоняет чашу весов в сторону апоптоза или против него. К ним относятся члены Bcl-2 семейства белков, которые имеют как проапоптотическую, так и антиапоптотическую активность.

Инициация инфекционно-воспалительных процессов непосредственно связана с реактивностью клеток врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, дендритных клеток), составляющих первую линию защиты от патогенов и обеспечивающих базовый уровень иммунитета в ответ на инфицирование организма [9]. Некоторые патогены способны быть триггерами или ингибиторами апоптоза в эукариотической клетке хозяина, избегая действия факторов иммунной системы. С другой стороны, организм хозяина может использовать апоптоз в попытке защитить себя от болезнетворных микроорганизмов.

Помимо клеток врожденного иммунитета, участвующих в инициации инфекционного процесса и определяющих защитные реакции организма, в развитии болезней имеют значение патоген-ассоциированные повреждения клеток органов-мишеней. Поэтому апоптоз играет значительную роль в клеточных взаимоотношениях хозяин–патоген, что зависит от природы патогена, типа клетки и интенсивности инфекции.

Бактериальные инфекции

На настоящий момент ряд бактерий и вирусов идентифицированы как медиаторы апоптоза *in vitro*. Программированная клеточная гибель в системе паразит–хозяин включает в себя по меньшей мере три патогенетические стратегии [117]: 1) апоптоз как механизм уничтожения клеток хозяина; 2) апоптоз как пусковой механизм воспаления; 3) апоптоз как защитный механизм хозяина.

Несмотря на то, что программированная клеточная гибель исторически изучена в эукариотах, предполагается, что она имеет место и у прокариот, как в течение жизненного цикла развития определенных бактерий, так и для выведения дефектных клеток из бактериальной популяции в ответ на большое разнообразие стрессов [81, 98]. Хотя это выходит за рамки данного обзора, стоит отметить физиологическую роль апоптоза в бактериях, что может оказывать влияние на развитие инфекционных заболеваний. Например, аутолиз, наиболее распространенный вид апоптоза в клетках бактерий, используется во время споруляции *Bacillus subtilis*, клеточная стенка которых может быть преградой для прорастания спор. Бактериальный апоптоз поддерживает гомеостаз биопленки за счет уравнивания числа погибших и жизнеспособных клеток. В бактериях могут определяться некоторые апоптотические молекулы, такие как общие структурные компоненты — липополисахариды у грамотрицательных бактерий [55], липотейхоевая кислота клеточной стенки грамположительных бактерий и липоарабиноманнан у микобактерий [36], а также факторы вирулентности, такие как экзотоксины [106], цитолизины [33] и гемолизины [99]. Через эти различные молекулы бактерии способны быть триггерами как внутреннего, так и внешнего путей апоптоза у разных типов внутриклеточных и внеклеточных бактерий.

Mycobacterium tuberculosis является наиболее частой причиной легочной инфекции в мире. Инициация инфекции обычно имеет место в альвеолярном пространстве легких, где бактерии фагоцитируются макрофагами. В альвеолярных макрофагах бактерии могут выживать и размножаться, предотвращая слияние фагосом с лизосомами и затем лизиса клетки. Апоптотическому ответу на внутриклеточные патогены может способствовать как хозяин, так и паразит несколькими путями. Хозяин отвечает на присутствие внутриклеточных *M. tuberculosis*, запуская TNF α -опосредованный апоптотический путь, тогда как бактерии бло-

кируют TNF α -сигналы путем дорегулирования апоптотического белка Mcl-1 [78]. Микобактерии могут запускать неклассический тип апоптоза макрофагов [79]. Клеточная гибель индуцируется, когда порог достигает 20 бактерий на макрофаг и начинается с некоторых типичных проявлений апоптоза с последующим вторичным некрозом и высвобождением бактерий.

Pseudomonas aeruginosa принадлежат к оппортунистическим бактериям с множественной лекарственной устойчивостью, которые часто вызывают тяжелые нозокомиальные инфекции мочевого тракта, пневмонию и бактериемию, а также являются ответственными за легочные инфекции пациентов с кистозным фиброзом [40]. Хотя эти бактерии считаются внеклеточным патогеном, *P. aeruginosa* могут инвазировать и выживать в различных типах клеток, в частности в клетках респираторного эпителия. *P. aeruginosa* вызывает апоптоз клеток легочного эпителия через CD95 путь, и в экспериментах *in vivo* было показано, что в этом случае апоптоз играет роль в защите хозяина от бактериальной инфекции [53]. Обычно, *P. aeruginosa* аспирируются в нижний респираторный тракт после колонизации ротовой полости, где оральные бактерии могут содействовать адгезии и инвазии *P. aeruginosa* в клетки респираторного эпителия с последующим высвобождением цитокинов и апоптозом. Действительно, коинкубация с микрофлорой ротовой полости приводит к усиленной индукции апоптоза в клетках хозяина [93].

Chlamydia являются облигатными внутриклеточными бактериями, которые адаптированы к внутриклеточному существованию и не в состоянии реплицироваться вне хозяина. *Chlamydia trachomatis* является распространенным, патогеном человека, передающимся половым путем, вызывающим урогенитальные инфекции, конъюнктивит и трахому, поражение сосудистой и костно-суставной систем, тогда как *Chlamydia pneumoniae* обычно ассоциирована с верхним респираторным трактом и может вызывать внебольничную инфекцию [31, 32]. *Chlamydia* растут в цитоплазматических везикулах чувствительных клеток хозяина, включая слизистый эпителий, эндотелий сосудов, гладкомышечные клетки, циркулирующие моноциты. Важной патогенетической стратегией является модуляция путей запрограммированной гибели клеток в инфицированных хламидиями эукариотических клетках хозяев. При этом хламидии имеют способность как активировать, так и ингибировать апоптотические сигнальные пути, используя различ-

ные механизмы, что отражается в клинических проявлениях и персистенции инфекции [37, 47, 104]. Апоптоз-ингибирующий механизм показан для обоих патогенов и является сходным [55]. В течение персистентной инфекции *Chlamydia* ингибируют высвобождение цитохрома С, блокируя таким путем апоптоз [37].

Shiga-токсины составляют семейство родственных цитотоксических белков, экспрессируемых кишечным патогеном *Shigella dysenteriae* серотипа 1 и некоторыми серотипами Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* (ЕНЕС; Shiga toxin-producing *E. coli*, STEC). STEC редко ассоциированы с тяжелой болезнью. Являясь неинвазивными, они способны адгезировать к кишечному эпителию и вызывать тяжелые клеточные повреждения. Shiga-токсины ингибируют синтез белков путем инактивации эукариотических рибосом. *Shigella* и ЕНЕС могут выживать при фагоцитозе, индуцируя апоптоз через активацию митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), более того, через активацию стрессовых ответов они могут инициировать апоптоз с быстрой активацией каспазы-8 и активацией как внутреннего, так и внешнего путей [106].

Helicobacter pylori является основной причиной желудочно-кишечных заболеваний, включая язвенную болезнь. Вакуолизирующий цитотоксин (VacA) этого возбудителя является одним из важных факторов вирулентности, идентифицированных в *H. pylori*, который ингибирует Т-клеточную активацию и пролиферацию, а также апоптоз [26]. Было показано, что VacA индуцирует апоптоз в эпителиальных клетках желудка через митохондриально-зависимый путь [114]. Токсин связывается с RPTP β рецептором (receptor-like protein tyrosine phosphatase, рецепторо-подобный белок тирозин фосфатаза) и активирует проапоптотические белки семейства Bcl-2, Bax и Bak. Кроме того, VacA вызывает снижение регуляции JAK-STAT3 сигнального пути, приводя к сниженной экспрессии проапоптотических белков семейства Bcl-2, Bcl-2 и Bsl-XL.

Staphylococcus aureus относится к убиквитарным бактериям и является частью кожной и слизистой флоры человека, может вызывать разнообразные болезни и наиболее распространенные госпитальные инфекции, секретировать несколько факторов вирулентности, экзотоксины и ферменты, которые включаются в патогенетические механизмы бактерий. Два фактора вирулентности в основном вовлекаются в индукцию клеточной гибели эндотелиальных клеток человека. Суперантиген энтеротоксин В непосредственно воздействует

на молекулы MCH класса II и различные регионы β -цепи Т-клеточного рецептора (TCRV beta), и их сшивку неспецифическим путем, воздействуя на поликлональную Т-клеточную активацию, индуцируя их гибель [44]. Энтеротоксин В вызывает активационно-индуцированную клеточную гибель лимфоцитов — процесс, включающий TCR связывание, активацию, клеточную экспансию (рост), FAS экспрессию и в заключение апоптоз. Стафилококковый α -токсин является гемолизином, вызывающим порообразование в мембранах клетки хозяина с последующим нарушением Na⁺/K⁺ баланса, и его действие проявляется запуском апоптоза через регуляцию Bcl-2 и активацию цитохромов.

Streptococcus pneumoniae является частью нормальной флоры респираторного тракта человека и причиной внебольничной пневмонии, бактериального менингита и бактериемии. Хотя вирулентность этого патогена в значительной мере определяется его капсульным полисахаридом, он продуцирует несколько дополнительных факторов вирулентности, вовлеченных в механизмы инфекции. Пневмолизин, подобный α -токсину, например, является порообразующим экзотоксином, который может запускать апоптоз в макрофагах и других типах клеток. В человеческих макрофагах он нарушает митохондриальные мембраны, вызывая высвобождение цитохрома С [86].

Bacillus anthracis является этиологическим агентом сибирской язвы, тяжелой зоонозной болезни. Установлены три различные первичные формы болезни — кожная, легочная и желудочно-кишечная. Бактерия имеет два главных фактора вирулентности: поли-Д-глутамат капсульные филаменты, играющие большую роль как фактор инвазивности, и токсический комплекс [83]. Токсический комплекс содержит три полипептидные субъединицы: протективный антиген, отечный и летальный факторы. Протективный антиген прикрепляется к клеточным рецепторам и опосредует вход в цитозоль двух других факторов. Как показали авторы, летальный фактор является Zn⁺ металлопротеазой, которая ингибирует активацию митоген-активируемой протеинкиназы, вызывающие апоптоз, тогда как отечный фактор является аденилатциклазой, конвертирующей АТФ в АМФ, и вызывает летальный отек ткани. Оба фактора ингибируют адаптивный и врожденный иммунный ответ, позволяя бактериям размножаться в организме хозяина.

Listeria monocytogenes является возбудителем болезни, вызываемой контаминированными продуктами питания, которая харак-

теризуется гастроэнтеритом, менингитом, энцефалитом и сепсисом. Это факультативная внутриклеточная бактерия, которая размножается в макрофагах, эпителиальных клетках, фибробластах и может индуцировать апоптоз в некоторых типах клеток [109]. В гепатоцитах активация апоптоза, возможно, способствует разрешению инфекции путем: 1) элиминации инфицированных клеток и восстановления клеток хозяина и 2) предоставления доступа иммунных клеток к микроорганизмам. С другой стороны, *Listeria* может индуцировать клеточную гибель, что уменьшает число фагоцитов, снижает презентацию антигена и прерывает эффективность иммунного ответа. Листеролизин О (гемолизин), наиболее широко изученный фактор вирулентности *Listeria monocytogenes*, индуцирует апоптоз в Т-клетках хозяина через механизм, который изменяет потенциал мембран митохондрий [33].

Clostridium difficile вызывает нозокомиальную диарею у взрослых путем колонизации нижнего отдела кишечного тракта. Два фактора вирулентности, энтеротоксины А и В, в значительной степени ответственные за патогенность, одновременно индуцируют апоптоз в эпителиоцитах тонкого кишечника. В этих клетках токсины вызывают потерю потенциала мембраны митохондрий с высвобождением цитохрома С [109], причем для запуска апоптоза необходимо снижение активности Rho белка [57]. Эти токсины могут также запускать внешний путь апоптоза [109].

Патогенные бактерии рода *Yersinia*, включая *Y. pseudotuberculosis* (возбудитель псевдотуберкулеза), *Y. enterocolitica* (возбудитель кишечного иерсиниоза), *Y. pestis* (возбудитель чумы), вызывают генерализованные инфекции, протекающие с гематогенной и лимфогенной диссеминацией возбудителей, с развитием полиорганной патологии. Принадлежность *Y. pestis* к возбудителям особо опасных инфекций и способность *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* вызывать вспышки заболеваний объясняют интерес к иерсиниозам с точки зрения патогенных потенциалов их возбудителей и иммунорезистентности инфицированного организма человека и животных. В 1996 г. I. Autenrieth и R. Firsching [22] обнаружили увеличение числа апоптозных клеток в пейеровых бляшках мышей, инфицированных возбудителем иерсиниоза *Y. enterocolitica*. Одновременно было установлено, что возбудитель псевдотуберкулеза запускает апоптоз в культуре макрофагов, однако не приводит к апоптозу эпителиальных клеток и фибробластов [87, 88]. В системе *in vivo*

при внутрибрюшинном заражении неинбредных белых мышей вирулентным штаммом 3260 *Y. pseudotuberculosis* в дозе 500 тыс. микробных клеток, нами показано апоптоз-индуцирующее действие этого патогена на лейкоциты крови и перитонеального экссудата, а также обнаружены Hoechst-положительные макрофаги при гистохимическом исследовании отпечатков печени зараженных животных [13].

Механизм, по которому бактерии рода *Yersinia* запускают апоптоз макрофагов, остается неясным, однако предполагают, что этот механизм осуществляется опосредовано через цитотоксические Т-лимфоциты, которые вводят гранзим В в цитозоль клеток-мишеней. Иерсинии экспрессируют два эффекторных белка — Yop P (*Y. enterocolitica*) и Yop J (*Y. pseudotuberculosis*, *Y. pestis*), ответственных за индукцию апоптоза макрофагов. Кроме того, они запускают апоптоз эукариотических клеток в результате блокирования антиапоптозных факторов и активации проапоптозных путей [6, 15, 38]. Считают, что *Y. pseudotuberculosis* — в основном внеклеточный патоген, и стратегия выживания бактерий в организме хозяина основана на их способности преодолевать механизмы врожденного иммунитета, а именно: избегать микробицидного воздействия макрофагов, оказывать антифагоцитарное действие, ингибировать «респираторный взрыв», снижать выработку TNF α и запускать апоптоз [67]. Вероятно, что при помощи апоптоза, вызванного *Yersinia*, в течение инфекционного процесса макрофаги могут элиминироваться из очага воспаления, однако в пределах гранулемы могут создаваться благоприятные условия для персистенции бактерий в органах. Мы предполагаем [13], что типичные для псевдотуберкулеза морфологические изменения с образованием гранул с так называемым (по терминологии А.П. Авцына, 1985) [1] «центральным кариорексисом» можно расценивать как проявления апоптоза в сочетании с некрозом преимущественно вторичного характера. Прямые доказательства вторичного некроза (некроз после апоптоза) нейтрофилов, маркированного активацией фермента лактатдегидрогеназы, представлены зарубежными авторами [101] при интенсивном воспалении легких.

Представляет интерес обзор N.H. Philip и I.E. Brodsky [95], посвященный значению программ клеточной гибели в иммунитете и патогенезе инфекций, вызванных бактериями рода *Yersinia*. В ранних исследованиях установлено, что макрофаги и дендритные клетки, инфицированные *Yersinia*, имеют морфологи-

ческие признаки апоптоза [88]. Как отмечено выше, механизмы *Yersinia*-индуцированной клеточной гибели связаны с белками наружной мембраны иерсиний (Yop), являющимися их факторами вирулентности. В эксперименте при оральной инфекции *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* было показано, что Yop J/P вносят вклад в развитие системной инфекции и барьерной дисфункции [68, 89]. В селезенке и брыжеечных лимфатических узлах мышей, инфицированных Yop J-положительными бактериями, имелся высокий процент Mac 1⁺ TUNEL⁺ и общих TUNEL⁺ клеток по сравнению с Yop J-дефицитными бактериями, что согласуется с ролью Yop J в апоптозе *in vivo* [88]. Yop J-дефицитные *Y. pestis* также могут вызывать системную инфекцию на модели бубонной чумы крыс, несмотря на дефект в индукции апоптоза и ингибирование цитокинов [80]. Авторы предполагают, что апоптоз может быть использован иерсиниями, чтобы элиминировать иммунные клетки и подавлять противоиерсиниозный иммунитет при инфицировании периферических и слизистых тканей.

Экспериментальные исследования при инфекциях, вызванных бактериями рода *Yersinia* [29, 115], позволили высказать предположение, что белки Yop J, лимитируя *in vivo* YopJ-зависимый апоптоз макрофагов и повышая вирулентность *Yersinia*, вносят вклад в диссеминацию возбудителей из барьерных тканей, но они могут быть менее важными как только бактерии распространились в системных очагах инфекции. На настоящий момент молекулярная основа Yop J-индуцированной клеточной гибели и роль различных путей гибели в противоиерсиниозном иммунном ответе остается неясной. Таким образом, относительно иерсиниозных инфекций высказан постулат [95], что понимание того, как эукариотические клетки погибают и как клеточная гибель влияет одновременно на локальное микроокружение и последующий системный ответ, может дать ключевые представления о новых подходах к модуляции антимикробного иммунного ответа и об иммунопатологии как результату нарушения регуляции этих путей клеточной гибели.

Вирусные инфекции

Вирусы могут реплицироваться только внутри клеток хозяина, что в свою очередь сохраняет некоторые механизмы защиты, чтобы лимитировать вирусную инфекцию, включая клеточно-опосредованный иммунный ответ, воспаление и программированную гибель

клеток. Поэтому у вирусов развились некоторые стратегии ингибирования или замедления клеточной гибели. С другой стороны, некоторые вирусы индуцируют апоптоз, чтобы обеспечить свое распространение и/или уничтожение неинфицированных клеток иммунной системы. Опубликовано большое количество работ и обзоров на эту тему [35, 56]. При вирусных инфекциях роль апоптоза как общего клеточного ответа связана с ограничением генерализации патологического процесса, включая воспаление. Макрофаги, фагоцитировавшие апоптотические клетки, приобретают при этом противовоспалительные свойства. В таких макрофагах повышается экспрессия трансформирующего ростового фактора β (TGF- β) и простагландина E2 (PGE 2), уменьшается продукция IL-8, TNF, IL-1, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1). Макрофаги, фагоцитировавшие апоптотические клетки, способны ингибировать пролиферацию Т-лимфоцитов в отличие от клеток, поглотивших некротические клетки [70].

Семейство *Herpesviridae* включает двухцепочечные ДНК-вирусы, вызывающие распространенные инфекции у человека. *Herpesviruses* могут существовать латентно годами в специфических типах клеток и затем активироваться и вызывать заболевание. *Varicella-Zoster virus* (VZV) имеет короткий репликационный цикл, является этиологическим агентом ветряной оспы и после длительного латентного периода в нервных ганглиях может реактивироваться и вызывать опоясывающий лишай и другие неврологические расстройства. Несмотря на многочисленные работы, молекулярные механизмы VZV-индуцированной клеточной гибели еще неясны. В исследовании на модели культуры клеток меланомы было высказано предположение о потенциальной роли Bcl-2 [27]. Авторы показали, что уровни Bcl-2 mRNA и белка значительно снижаются при прогрессировании инфекции с высвобождением цитохрома C.

Cytomegalovirus имеет характерный длительный репликационный цикл и вызывает субклиническую инфекцию у иммунокомпетентных хозяев. Этот вирус обеспечивает собственное выживание в клетках хозяина, продуцируя широкий диапазон супрессоров клеточной гибели [30], среди которых имеется локализованный в митохондриях вирусный ингибитор апоптоза (vMIA) с широкой антиапоптотической активностью против внешних и внутренних апоптоз-индуцирующих стимулов. Цитомегаловирус также кодирует ингибитор апоптоза, подавляющий активность каспазы-8.

Hepatitis B virus (HBV) способен вызывать заболевания печени, включая асимптомные инфекции, острый или молниеносный гепатит, хронический гепатит с прогрессированием в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Апоптоз играет важную роль в прогрессировании HBV инфекции. В настоящее время известно, что четыре HBV белка могут запускать апоптоз, используя разные пути, при вышеуказанных процессах: большой поверхностный белок, укороченная форма среднего поверхностного белка, Hbx белок и HBSP [21].

Hepatitis C virus (HCV) относится к семейству *Flaviviridae*. HCV инфекция ассоциирована с тяжелым заболеванием печени, которое часто проявляется как хроническое заболевание, цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома. При хронической инфекции наблюдается повышенный апоптоз гепатоцитов и снижение регуляции клеточной гибели, включая лиганды CD95/Fas, TRAIL и TNF α [46]. Однако роль апоптоза при хронической инфекции дискутируется, и она также сомнительна, если вирус усиливает или уменьшает апоптоз инфицированных клеток.

Influenza A virus поражает человека и животных, регулирует апоптоз несколькими путями через множество вирусных белков с про- и антиапоптотической активностью [84]. Вирус гриппа может индуцировать клеточную гибель через активацию TGF- β , преобразовывая его латентную форму через активность нейраминидазы. Блокирование апоптоза представляется решающим для вирусной репликации, тогда как индукция клеточной гибели может быть сопрячена к уклонению вируса от иммунной системы.

Human immunodeficiency virus (HIV) типа 1 и типа 2 являются этиологическими агентами приобретенного иммунодефицита (AIDS). Многие исследователи сосредотачивают внимание на более агрессивном HIV-1. ВИЧ-инфекция в первую очередь ассоциирована с прогрессирующим уменьшением числа CD4⁺ Т-лимфоцитов, последующим иммунодефицитом и увеличивающейся чувствительностью к оппортунистическим инфекциям и злокачественным новообразованиям. Главным механизмом для истощения популяции CD4⁺ Т-клеток является повышенный апоптоз, который может быть индуцирован вирусом через различные пути. HIV запускает апоптоз, в инфицированных и преимущественно в неинфицированных CD4⁺ Т-клетках [4, 34, 60]. Внутри клетки-хозяина HIV-протеазы специфически расщепляют и инактивируют белок Bcl-2, и он непосредственно активирует прокаспазу-8 пу-

тем протеолиза [92]. В конечном счете другие белки, такие как отрицательный негативный фактор (Nef), оболочечный гликопротеин (Env) и трансактиватор транскрипции (Tat) могут запускать апоптоз в Т-клетках путем механизма, который вовлекает Fas-FasL сигнальный путь.

Epstein-Barr virus — возбудитель инфекционного мононуклеоза — обладает свойствами, предохраняющими В-лимфоциты от апоптоза, что способствует сохранению вируса в организме инфицированных лиц [50, 58]. Как сообщают авторы, активация латентных генов вируса Эпштейна-Барр защищает инфицированные В-клетки человека от гибели путем апоптоза, также как и индукция экспрессии Bcl-1 латентным мембранным белком-1 этого вируса. С.А. Крамарев и О.В. Выговская [7] при сравнительном изучении маркеров апоптоза у 25 детей с острой Эпштейна-Барр вирусной инфекцией установили нарушение экспрессии маркеров апоптоза иммунных клеток при этой патологии. Уровень маркеров апоптоза: Fas/Apo-1, Вах, Bcl-2, IFN γ , TNF α , annexin V превышал контрольные значения в 2–3 раза и более. Поскольку TNF и IFN оказывают сильное провоспалительное и антимикробное действие, можно предположить, что для благоприятного течения инфекций необходим соответствующий баланс экспрессии этих цитокинов и других вышеуказанных маркеров апоптоза. При этом благодаря апоптозу, который в определенных ситуациях рассматривается как противовоспалительный процесс, создается возможность поддержания целостности тканей и клеток.

Изучение апоптоза при инфекционном мононуклеозе у детей (возбудитель — вирус Эпштейна-Барр) [5] показало, что нарастающая выраженность клинических симптомов заболевания была ассоциирована с изменением ведущего профиля механизмов иммунной защиты, снижением экспрессии Fas/CD95 и склонности к спонтанному апоптозу *in vitro*. Интенсивный ответ Т-лимфоцитов в ФГА-РБТЛ, повышенный уровень TNF α , относительно низкий уровень синтеза IgA и IgE, накопление ЦИК у детей с относительно легким течением инфекционного мононуклеоза косвенно свидетельствуют о преимущественно клеточно-опосредованной направленности иммунного ответа. Напротив, у детей с клинически более выраженным инфекционным мононуклеозом наблюдалось смещение баланса Th1/Th2 в сторону превалирования Th2 и гуморальной формы иммунного ответа. Это сопровождается снижением экспрессии рецептора апоптоза CD95 на циркулирующих

лимфоцитах и повышением выживаемости клеток в культуре. Авторы предполагают, что при данной инфекции снижение экспрессии CD95 и готовности лимфоцитов к спонтанному апоптозу *in vitro* является неблагоприятным признаком. Большинство вирусов, передающихся воздушно-капельным путем, в том числе вирус Эпштейна–Барр, могут вызывать апоптоз в клетках дыхательного эпителия, при этом процесс апоптоза может активироваться через фактор некроза опухоли (TNF-апоптозиндуцирующий лиганд, TNF-related apoptosis-inducing ligand [TRAIL]), который приводит к селективному уничтожению инфицированных вирусом клеток [24, 73, 82, 113].

Апоптоз клеток иммунной системы при инфекциях

Поддержание гомеостаза организма зависит от программированной клеточной гибели путем обеспечения нормальной функции иммунной системы [25]. Апоптоз является особенно важным для иммунной системы как средство, с помощью которого самоузнающие лимфоциты (self-recognizing lymphocytes) удаляются и увеличившиеся популяции лимфоцитов редуцируются в заключение острого иммунного ответа [12, 111]. Как известно, система врожденного иммунитета человека инициирует острое воспаление в начале инфекции. Бактериальные патогены человека подвергаются быстрому воздействию врожденного иммунного ответа, характеризующегося рекрутированием полиморфноядерных лейкоцитов (нейтрофилов) в очаги инфекции. Воспалительный ответ является очень благотворным для хозяина, однако последующее прекращение индуцированного инфекцией воспаления является критическим для ограничения повреждения ткани [91]. С этой целью апоптоз нейтрофилов, вероятно, способствует разрешению воспаления, вызванного активацией нейтрофилов.

Хотя молекулярная основа этого феномена неизвестна, последние исследования показали, что бактерии способны к системному модулированию врожденного воспалительного ответа хозяина на уровне генной транскрипции в мононуклеарных клетках крови [28] и макрофагах [90]. В то время как макрофаги являются важными в опосредовании хронического воспаления, нейтрофилы необходимы в инициировании и реализации острого воспалительного ответа и последующем разрешении бактериальной инфекции. Как эффекторы воспаления, нейтрофилы являются домини-

рующими иммунными клетками в острой стадии большинства бактериальных инфекций. Таким образом, некоторые патогены человека могут модулировать апоптоз, что инициирует развитие инфекционных заболеваний.

По данным S.D. Kobayashi et al. [72], несмотря на то, что достигнут прогресс в понимании сущности апоптоза нейтрофилов, очень мало известно о транскрипционной регуляции этого процесса в течение инфекции. Чтобы разобраться в молекулярных процессах, которые облегчают разрешение инфекции, авторы взвесили глобальные изменения в экспрессии генов нейтрофилов при фагоцитозе разнообразной группы бактериальных патогенов. В результате были выявлены гены, которые составляют общую программу дифференцировки апоптоза в человеческих нейтрофилах после фагоцитоза патогенных бактерий *Burkholderia cepacia*, *Borrelia hermsii*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. На основании проведенных исследований авторы высказали гипотезу, что существует два фундаментальных исхода взаимодействия бактериальных патогенов с нейтрофилами: 1) фагоцитоз бактерий индуцирует дифференциальную программу апоптоза в нейтрофилах человека, что способствует разрешению бактериальной инфекции, и 2) фагоцитоз микроорганизмов, таких как *S. pyogenes*, изменяет программу дифференциального апоптоза в нейтрофилах, что приводит к выживанию патогенов и развитию болезни.

Как отмечено выше [72], апоптоз нейтрофилов модулируется бактериальными патогенами. Поскольку программа экспрессии общего гена позволяет предположить, что фагоцитоз микроорганизмов индуцирует запрограммированную клеточную гибель в нейтрофилах человека, авторы оценили нейтрофильный апоптоз после фагоцитоза каждого бактериального патогена. Согласно с данными микрочипов, фагоцитоз всех патогенов усиливал апоптоз нейтрофилов. Неожиданно, *S. pyogenes* индуцировал быстрый апоптоз нейтрофилов, уровень которого был значительно больше по величине, чем таковой, вызванный другими патогенами. Действительно, *S. pyogenes*-индуцированный апоптоз нейтрофилов уже через 90 мин был сходным с уровнем такового при других бактериях только через 6 ч. Убитые прогреванием бактерии были неспособны индуцировать апоптоз нейтрофилов, что согласуется с предположением, что живые *S. pyogenes* продуцируют факторы, изменяющие апоптоз в этих клетках. Несмотря на то, что фагоцитоз и активные формы кислорода (АФК) считаются

индукторами апоптоза в нейтрофилах [39], возможно, что минимальные уровни АФК являются необходимыми, но недостаточными для инициации апоптоза [116]. Напротив, живые *S. pyogenes* индуцировали выраженный некроз нейтрофилов, не наблюдавшийся при фагоцитозе убитых прогреванием микроорганизмов. Эти наблюдения, в сочетании с микрочип-анализом, решительно поддерживают мнение о том, что репрессия генов, контролирующей судьбу нейтрофилов, является ключевым фактором в патогенезе стрептококковой инфекции. Эта программа патоген-индуцированного дифференциального апоптоза нейтрофилов идентифицировала потенциальные мишени для терапевтического усиления реакций врожденного иммунитета хозяина при бактериальных инфекциях.

Итак, иммунная функция нейтрофилов при инфекционных заболеваниях главным образом ассоциируется с фагоцитозом и продукцией цитотоксических компонентов, в том числе нитроксидных и кислородных радикалов [69]. Нарушение функциональной активности нейтрофилов может проявляться вследствие нерегулируемого апоптоза [42]. Это явление может инициироваться внеклеточным воздействием TNF α или FAS лиганд, либо внутриклеточным путем, например, повышенным количеством кислородных радикалов [48]. Морфологически апоптоз нейтрофилов характеризуется уменьшением количества цитоплазматических гранул, округлением ядра и конденсацией хроматина, что сопровождается депрессией функционирования клеток, особенно их противоинфекционной способности [69].

Как и при бактериальных инфекциях, в защите организма от вирусных заболеваний принимают участие клеточные элементы врожденного иммунитета — нейтрофилы и моноциты/макрофаги, которые играют ключевую роль в развитии противоинфекционного ответа. Несмотря на важную роль нейтрофилов в развитии иммунного ответа при инфекционной патологии, участие этих клеток в патогенезе вирусных инфекций изучено недостаточно. Сообщалось об их способности взаимодействовать с ВИЧ, вирусами гриппа и Эпштейна—Барр, и была установлена индукция апоптоза нейтрофилов данными вирусами [42, 43]. В экспериментах *in vitro* показано, что вирус Хантаан, возбудитель геморрагической лихорадки с почечным синдромом, проявляет цитопатогенное действие в отношении нейтрофилов первичной культуры, вызывая появление апоптотически измененных клеток [11].

Вирус клещевого энцефалита, вызывающий тяжелое заболевание нервной системы, способен на ранних этапах инфекции, посредством рецепторов-интегринов, адгезироваться на поверхности клеток крови и размножиться в моноцитах/макрофагах [58]. На модели первичной культуры нейтрофилов морских свинок, зараженных *in vitro* штаммом «Primogye-73» вируса клещевого энцефалита дальневосточного субтипа в дозе не менее 5 инфекционных единиц на клетку, установлено, что вирус способен инфицировать нейтрофилы и индуцировать их апоптоз [10]. На это указывает умеренное повышение активности сукцинатдегидрогеназы и наличие в инфицированных вирусом нейтрофилах тенденции к анаэробному пути энергопродукции, о чем свидетельствовало повышение активности лактатдегидрогеназы. Количество апоптотически измененных нейтрофилов при окрашивании по Hoechst 33342, идентифицированных с помощью лазерной сканирующей электронной микроскопии, нарастало с увеличением сроков наблюдения и достигало максимального значения через 8 ч после заражения ($48,0 \pm 7,3\%$).

Различными исследователями определено, что многие вирусы, в том числе возбудители геморрагических лихорадок, такие как Денге, Хунин, Пуумала, способны размножаться в моноцитах/макрофагах, что не сопровождается морфологически выраженным повреждением последних при снижении их бактерицидного потенциала [105]. В последующем размножение вирусов в макрофагах инициирует иммунный ответ организма.

Чувствительность лимфоцитов разных классов к апоптозу существенно отличается. Так, Т-клетки более чувствительны к апоптозу, чем В-клетки [14]. Это объясняется тем, что активация рецепторов антигенного распознавания Т-лимфоцита приводит к резкому повышению чувствительности клетки к апоптозу, в то же время активация антиген-распознающего рецептора В-клеток обуславливает резистентность этих лимфоцитов к апоптозу. Несмотря на то, что активированные В-лимфоциты способны выживать после взаимодействия со специфическим аутоантигеном, они не в состоянии развивать иммунный ответ без поддержки со стороны Т-хелперов.

В зарубежной литературе последнего десятилетия обращают на себя внимание работы [94], посвященные интенсивному апоптозу лимфоцитов при сепсисе.

Апоптоз лимфоцитов при сепсисе. Показано [64, 94], что лимфоциты подвергаются массивному нерегулируемому апоптозу у больных

людей и лабораторных животных при ряде тяжелых инфекций, протекающих с развитием сепсиса, потенциально играющего большую роль в случаях сильной иммуносупрессии, что характеризует терминальную фазу летального заболевания. В здоровом организме непосредственная судьба лимфоцитов определяется через постоянное суммирование потока проапоптотических и антиапоптотических сигналов, которые поступают из их внешнего и внутреннего окружения. Поэтому сдвиг в сторону начала апоптоза следует ожидать в течение ранней фазы сепсиса, когда бактерии или их побочные продукты стимулируют макрофаги к высвобождению $\text{TNF}\alpha$, оксида азота и глюкокортикоидов. При этом аккумулирующиеся продукты апоптоза лимфоцитов могут действовать как противовоспалительный стимул, который может способствовать иммуносупрессии, проявляющейся в виде прогрессирующего сепсиса или септического шока [61, 111].

Перспективные сравнительные исследования морфологии селезенки, взятой у оперированных взрослых пациентов или в течение 6 ч после смерти от сепсиса, показали, что у погибших от сепсиса пациентов было значительное уменьшение В-клеток и CD4^+ Т-клеток. Степень В-клеточного истощения селезенки соответствовала тяжести течения сепсиса. Активная каспаза-9 присутствовала в лимфоцитах селезенки с их апоптотическими изменениями, что предполагало митохондриальный путь клеточной гибели, хотя данные показывают, что апоптотическая гибель клеток у пациентов с сепсисом также может пойти по пути рецептора смерти [62]. У большинства пациентов потеря клеток в ткани селезенки совпадала с премортальным уменьшением циркулирующих лимфоцитов (лимфопенией). Эти находки согласовывались с другим постмортальным исследованием [45], которое показало значительное истощение дендритных клеток, В- и Т-клеток в лимфоидных органах умерших от сепсиса детей, и что более 3% клеток демонстрировали гистологические признаки апоптоза. Приблизительно 15% пациентов имели пролонгированную лимфопению в течение терминального периода. Другие исследователи [77, 107] сравнивали премортальные анализы крови у пациентов с септическим шоком, сепсисом без шока или несептическим критическим заболеванием и обнаружили, что нарастающий лимфоцитарный апоптоз при септическом шоке начинается рано и что тяжелая лимфопения прогнозировала фатальный исход.

Обширная потеря лимфоцитов через программированную гибель клеток была продемонстрирована на экспериментальных моделях с летальным сепсисом, индуцированным нормальной кишечной флорой или патогенными грамотрицательными бактериями. Исследования с использованием цекальной лигатуры и перфорации (CLP) у мышей показали выраженный апоптоз лимфоцитов в различных органах, включая тимус и селезенку [63]. Массивный лимфоидный апоптоз в селезенке и лимфоузлах также наблюдался у обезьян бабуинов, у которых развивался септический шок после инфекции *Escherichia coli* [41].

Экстенсивный апоптоз лимфоцитов также имеет место у человека и животных, инфицированных возбудителями особо опасных инфекций, включая *Ebola virus* (возбудитель геморрагической лихорадки Эбола); *B. anthracis* (возбудитель сибирской язвы); *Y. pestis* (возбудитель чумы) [94].

Апоптоз лимфоцитов при геморрагической лихорадке Эбола (ГЛЭ). *Ebola virus* быстро реплицируется в макрофагах и дендритных клетках, вызывая интенсивное воспаление, высокую вирусную репликацию и распространение инфекции в разные органы с лихорадкой, нарушениями коагуляции и шоком [85]. Случаи с летальным исходом достигали 90% при вспышках в Центральной Африке. Ограниченные данные от пациентов и более обширные данные от лабораторных животных показывают, что массивный апоптоз лимфоцитов имеет место при ГЛЭ и может способствовать высокой смертности. Так, у нескольких выживших пациентов появились антитела к вирусу на 2-й неделе болезни, в то время как погибшие пациенты, видимо, подвергались терминальной иммуносупрессии, как это наблюдалось при септическом шоке [23, 102]. Небольшие исследования образцов крови от больных показали, что летальные случаи геморрагической лихорадки Эбола характеризовались выраженным внутрисосудистым апоптозом, особенно Т-клеток, начиная по крайней мере за 5 дней перед смертью, с уменьшением и окончательным исчезновением экспрессии $\text{V}\beta 1-2$ mRNA [102]. У выживших пациентов, напротив, $\text{V}\beta 1-2$ mRNA был идентифицирован в циркулирующих клетках в течение Т-клеточной активации. Важно отметить, что аналогичная потеря $\text{V}\beta 1-2$ была описана в циркулирующих лимфоцитах пациентов с сепсисом [62]. Поскольку клинические исследования при вспышках лихорадки Эбола трудновыполнимы, патогенез летальной инфекции был выяснен путем интенсивного исследования приматов, у ко-

торых обычно развивалась летальная инфекция, схожая с ГЛЭ у людей. Лимфоциты у этих животных остаются свободными от вирусного инфицирования, но тем не менее наступает выраженный апоптоз с ранним развитием лимфопении и потерей циркулирующих NK, CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов [96]. Массивный лимфоцитарный апоптоз наблюдался при гистологическом исследовании в лимфатических узлах, селезенке и других лимфоидных тканях, начиная с 3-го дня после инфицирования. Модель Эбола вирусной инфекции у мышей продемонстрировала экстенсивный лимфоцитоз в лимфоузлах, селезенке и тимусе с гистологической картиной, предполагающей апоптоз [52]. Апоптоз лимфоцитов также был показан *in vitro* в культуре мононуклеарных клеток периферической крови, инфицированных Эбола вирусом, и высказано предположение, что инфицированные моноциты высвобождают субстанции, индуцирующие апоптоз в близлежащих лимфоцитах [49].

Апоптоз лимфоцитов при сибирской язве. При ингаляционной сибирской язве споры *Bacillus anthracis* переносятся с помощью альвеолярных макрофагов в медиастинальные лимфатические узлы, где их репликация приводит к локальному повреждению ткани, к бактериемии, шоку и смерти [66]. Способность патогена быстро вызывать стремительную инфекцию предполагает, что, как и в случае геморрагической лихорадки Эбола, в летальном исходе сибирской язвы играет роль иммуносупрессия. Имеется мало данных по результатам исследования пациентов с целью установления способствует ли ускоренный апоптоз лимфоцитов этому процессу, но обзор находок аутопсии от 41 известного случая ингаляционной сибирской язвы при вспышке 1979 г. в г. Свердловске в России показал массивный лимфоцитоз в медиастинальных лимфоузлах и селезенке, что морфологически соответствовало апоптозу [54].

Экспериментально доказано, что летальный токсин (ЛТ), важный фактор вирулентности, кодируемый генами *B. anthracis*, сталкивается с внутриклеточным сигналом и может индуцировать апоптоз. Ультраструктурный анализ и TUNEL-окрашивание ЛТ-леченых дендритных клеток человека обнаружили активацию апоптотических путей [17]. Эти авторы показали, что дендритные клетки костного мозга от мышей C57BL/6 и BALB/c различались по чувствительности к ЛТ *B. anthracis*: клетки, полученные от мышей C57BL/6, прошли апоптоз, и ЛТ вызвал некроз эквивалентных клеток от мышей BALB/c.

Апоптоз лимфоцитов при чуме. Грамотрицательная бактерия *Yersinia pestis* вызывает две принципиальные формы болезни у людей: локальную инфекцию лимфатических узлов (бубонная чума) и высоколетальную септицемию, являющуюся молниеносной формой септического шока [65]. Поражительная вирулентность *Y. pestis* у людей объясняется набором бактериальных белков наружной мембраны (Yops), что вызывает иммунную супрессию и запускает апоптоз [110]. Материал умерших от чумы пациентов мог бы подтвердить усиленный апоптоз лимфоцитов, но эти данные весьма скудные. Однако лабораторные исследования с использованием мышиной модели интраназальной инфекции *Y. pestis* обеспечивают доказательство усиленного апоптоза лимфоцитов в селезенке через 36 ч после заражения [75].

Установлено, что YopN белок ингибирует активацию Т-клеток путем блокирования раннего фосфорилирования, необходимого для сигнальной трансдукции через рецептор антигена [18]. В тестах с первичными Т-клетками или Т-лейкемическими клетками, длительное присутствие YopN приводило к их апоптозу через зависимый от митохондрий путь, на что указывала митохондриальная поломка, активация каспазы, ДНК фрагментация, annexin V связывание. Клеточная гибель могла быть блокирована путем коэкспрессии Bcl-x1, антиапоптотического белка семейства Bcl-2, или путем лечения ингибиторами каспазы. Доказательство индукции апоптоза было также определено на модели чумы крыс, у которых увеличенное число каспаза-позитивных клеток отмечалось в лимфоузлах через 36 ч после инфицирования, особенно заметное в лимфатических узлах, содержащих наибольшее число бактерий, что предполагает Yop-опосредованный апоптоз [103]. Однако апоптотические клетки могли быть не идентифицированы из-за выраженной деструкции ткани. Мультилокусный лимфоцитоз с результирующей потерей периартериолярных оболочечно-ассоциированных лимфоцитов также наблюдался в белой пульпе селезенки.

Итак, массивная потеря лимфоцитов и других клеток через апоптоз является доказанным компонентом физиологических изменений, что имеет место в течение септического шока. Этот процесс, как указано выше, по-видимому, возникает при множестве других тяжелых инфекций, включая сибирскую язву, чуму, геморрагическую лихорадку Эбола, которые являются серьезной проблемой биологической защиты. Разнообразные доказательства правильности данной кон-

цепции на мышинных моделях сепсиса продемонстрировали, что экстенсивный апоптоз лимфоцитов ухудшает исход заболевания. Экспериментальное ингибирование апоптоза путем генетической модификации или фармакологического вмешательства улучшало выживание животных [94]. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить возможный вклад апоптоза лимфоцитов в иммунное истощение при других болезненных процессах, в том числе при различных эмерджентных инфекциях. С помощью укрепления иммунной функции, развитие антиапоптотической терапии может смягчить последствия инфекций, вызванных широким спектром патогенных агентов.

Клеточная гибель и инфекция — взаимовлияющие процессы, развитие которых может сыграть критическую роль как в судьбе организма-хозяина, так и микроорганизма-возбудителя. Бактериальные и вирусные инфекции вызывают множество стрессовых и протективных реакций хозяина, включая клеточную гибель и пролиферацию, воспаление и врожденный иммунный ответ. Гибель клеток хозяина оказывает влияние на исход инфекции, целостность врожден-

ного защитного барьера хозяина, врожденный и адаптивный иммунитет. Индуцированная инфекционными агентами клеточная гибель реализуется разными путями, что зависит от типа клетки хозяина, стадии инфекции, инфицирующей дозы и факторов вирулентности патогенов, а также физиологического состояния клетки и условий экспериментов. Кроме того, наше понимание динамики взаимодействия между патогенами и врожденным защитным ответом хозяина *in vitro* и *in vivo* иногда противоречиво. Тем не менее, дальнейшие исследования клеточной гибели при взаимодействиях хозяин-патоген будут способствовать более глубокому пониманию механизмов, посредством которых клетки подвергаются запрограммированной гибели как механизма врожденной защиты от бактериальной и вирусной инфекции [20, 74, 100]. Дальнейшие исследования в плане идентификации молекулярных элементов, с помощью которых патогенные агенты воздействуют на пути клеточной гибели, обеспечат разработку новых терапевтических подходов, включая ингибирование апоптоза, которые могут быть использованы для предотвращения прогрессирования тяжелых инфекционных заболеваний.

Список литературы/References

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина, 1985. 414 с. [Avtsin A.P., Zhavoronkov A.A., Marachev A.G., Milovanov A.P. Human pathology in the North. Moscow: Medicina, 1985. 414 p.]
2. Аруин Л.И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения // Клиническая медицина. 2000. Т. 78, № 1. С. 5–10. [Aruin L.I. Apoptosis in pathological processes in the digestive organs. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*, 2000, no. 1, pp. 5–10. (In Russ.)]
3. Владимирова Е.Б. Апоптоз и его роль в регуляции клеточного равновесия // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. № 11. С. 25–32. [Vladimirova E.B. Apoptosis and its role in the regulation of cell equilibrium. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*, 2002, no. 11, pp. 25–32. (In Russ.)]
4. Дунаев П.Д. Роль цитокинов в репликации ВИЧ-1 и регуляции апоптоза лимфоцитов при ВИЧ-инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2009. 23 с. [Dunaev P.D. Role of cytokines in the HIV-1 replication and regulation of lymphocyte apoptosis in HIV infection. Autoref. cand. med. sci. diss. Kazan, 2009, 23 p.]
5. Железничкова Г.Ф., Васякина Л.И., Монахова Н.Е., Павленко М.А., Новожилова Е.В., Попова Н.А., Родионова О.В. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом // Иммунология, аллергология, инфектология. 2000. № 4. С. 87–94. [Zhelezničkova G.F., Vasyakina L.I., Monakhova N.E., Pavlenko M.A., Novozhilova E.V., Popova N.A., Rodionova O.V. Apoptosis and the immune response in children with acute infectious mononucleosis. *Immunologiya, allergologiya, infektologiya = Immunology, Allergology, Infectology*, 2000, no. 4, pp. 87–94. (In Russ.)]
6. Зигангирова Н.А., Гинцбург А.Л. Роль апоптоза в регуляции инфекционного процесса // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2004. № 6. С. 106–113. [Zigangirova N.A., Gunzburg A.L. Role of apoptosis in the regulation of infectious process. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2004, no. 6, pp. 106–113. (In Russ.)]
7. Крамарев С.А., Тарадий Н.Н., Выговская О.В. Состояние апоптоза при острой Эпштейн–Барр вирусной инфекции у детей // Современная педиатрия. 2013. № 5. С. 192–197. [Kramarev S.A., Tarada N.N., Vygovskaya O.V. Condition of apoptosis in acute Epstein-Barr virus infection in children. *Sovremennaya pediatriya = Modern Pediatrics*, 2013, no. 5, pp. 192–197. (In Russ.)]
8. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). М.: Медицина, 2001. 190 с. [Lushnikov E.F., Abrosimov A.Y. Cell death (apoptosis). Moscow: Medicina, 2001. 190 p.]
9. Маянский Д.Н., Маянский А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1989. 340 с. [Mayansky D.N., Mayansky A.N. Essays on neutrophils and macrophages. Novosibirsk: Nauka, 1989. 340 p.]
10. Плехова Н.Г., Сомова Л.М., Ляпун И.Н., Крылова Н.В., Леонова Г.Н. Индукция апоптоза нейтрофилов вирусом клещевого энцефалита // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2012, Т. 153, № 1. С. 118–122. [Plekova N.G., Somova L.M., Lyapun I.N., Krylova N.V., Leonova G.N. Induction of neutrophil apoptosis by tick-borne encephalitis virus. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny = Bull. Exper. Biol. Med.*, 2012, vol. 153, no. 1, pp. 118–122. (In Russ.)]

11. Плехова Н.Г., Ляпун И.Н., Сомова Л.М., Компанец Г.Г., Смирнов И.С. Реактивность клеток врожденного иммунитета в патогенезе хантавирусной инфекции // Бюллетень ВШЦ СО РАМН, 2012, Т. 85, № 3. С. 296–300. [Plekhnova N.G., Lyapun I.N., Somova L.M., Kompanets G.G., Smirnov I.S. Reactivity of innate immunity cells in the pathogenesis of hantavirus infection. *Byulleten' VSNTs SO RAMN = Bull. Centre of Medical Ecology*, 2012, vol. 85, no. 3, pp. 296–300. (In Russ.)]
12. Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами // Иммунология. 2002. № 4. С. 237–243. [Potapnev M.P. Apoptosis of cells of the immune system and its regulation by cytokines. *Immunologiya = Immunology*, 2002, no. 4, pp. 237–243. (In Russ.)]
13. Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Дробот Е.И. Новые аспекты патологии псевдотуберкулеза // Архив патологии. 2010. № 5. С. 60–64. [Somova L.M., Plekhova N.G., Drobot E.I. New aspects of pseudotuberculosis pathology. *Arkhiv patologii = Arch. Pathol.*, 2010, no. 5, pp. 60–64. (In Russ.)]
14. Хаитов Р.М., Игнатъева А.Г., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000. 432 с. [Khaitov R.M., Ignatieva A.G., Sydorovich I.G. *Immunology. M.: Medicina*, 2000, 432 p.]
15. Юшук Н.Д., Ценева Г.Я., Кареткина Г.Н., Бродов Л.Е. Иерсиниозы. М.: Медицина, 2003. 206 с. [Yushchuk N.D., Tseneva G.Y., Karetkina G.N., Brody L.E. *Yersiniosis. Moscow: Medicina*, 2003. 206 p.]
16. Ярилин А.А., Никонова М.Ф., Ярилина А.А., Варфоломеева М.И., Григорьева Т.Ю. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных // Медицинская иммунология. 2000. Т. 2, № 1. С. 7–16. [Yarilin A.A., Nikonov M.F., Yarilina A.A., Varfolomeeva M.I., Grigorieva T.Y. Apoptosis, role in the pathology and the significance of its evaluation in clinical and immunological examination of patients. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*, 2000, no. 1, pp. 7–16. (In Russ.)]
17. Alileche A., Serfass E.R., Muehlbauer S.M., Porcelli S.A., Brojatsch J. Anthrax lethal toxin-mediated killing of human and murine dendritic cells impairs the adaptive immune response. *PLoS Pathog.*, 2005, vol. 1, pp. e19.
18. Alonso A., Bottini N., Brucker S., Rahmouni S., Williams S., Schoenberger S.P. Lck dephosphorylation at Tyr-394 and inhibition of T cell antigen receptor signaling by Yersinia phosphatase YopH. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, pp. 4922–4928.
19. Ameisen J.C. On the origin, evolution and nature of programmed cell death: a timeline of four billion years. *Cell Death Differ.*, 2002, vol. 9, pp. 367–393.
20. Ashida H., Mimuro H., Ogawa M., Kobayashi T., Sanada T., Kim M., Sasakawa Ch. Cell death and infection: a double-edged sword for host and pathogen survival. *J. Cell Biol.*, 2011, vol. 195, no. 6, pp. 931–942.
21. Assrir N., Soussan P., Kremdorf D., Rossignol J.M. Role of the hepatitis B virus proteins in pro- and anti-apoptotic processes. *Front Biosci.*, 2010, vol. 15, pp. 12–24.
22. Autenrieth I.B., Firsching R. Penetration of M cells and destruction of Peyer's patches by Yersinia enterocolitica: an ultrastructural and histological study. *J. Med. Microbiol.*, 1996, vol. 44, pp. 285–294.
23. Baize S., Leroy E.M., Georges-Courbot M.C., Capron M., Lansoud-Soukate J., Debre P. Defective humoral responses and extensive intravascular apoptosis are associated with fatal outcome in Ebola virus-infected patients. *Nat. Med.*, 1999, vol. 5, pp. 423–426.
24. Barber G.N. Host defense, viruses and apoptosis. *Cell Death Differ.*, 2001, vol. 8, no. 2, pp. 113–126.
25. Baumann S., Krueger A., Kirchoff S., Krammer P.H. Regulation of T cell apoptosis during the immune response. *Curr. Mol. Med.*, 2002, vol. 2, pp. 257–272.
26. Blazer M.J., Atherton J.C. Helicobacter pylori persistence: biology and disease. *J. Clin. Invest.*, 2004, vol. 113, pp. 321–333.
27. Brazeau E., Mahalingam R., Gilgen D., Wellish M., Kaufer B.B., Osterrieder N., Pugazhenth S. Varicella-zoster virus-induced apoptosis in MeWo cells is accompanied by down-regulation of Bcl-2 expression. *J. Neurovirol.*, 2010, vol. 16, pp. 133–140.
28. Boldrik J.C., Alizadch A.A., Diehn M., Dudoit S., Liu Ch.L., Belcher Ch.E., Botstein D., Staudt L.M., Brown P.O., Relman D.A. Stereotyped and specific gene expression programs in human innate immune responses to bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, pp. 972–977.
29. Brodsky I.E., Medzhiniv R. Reduced secretion of YopJ by Yersinia limits in vivo cell death but enhances bacterial virulence. *PLoS Pathog.*, 2008, pp. 4:e1000067.
30. Brune W. Inhibition of programmed cell death by cytomegaloviruses. *Virus Res.*, 2011, vol. 157, pp. 144–150.
31. Burrito A., Bouza E. Chlamydia pneumoniae. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2010, vol. 24, pp. 61–71.
32. Byrne G.I., Ojcius D.M. Chlamydia and apoptosis: life and death decisions of an intracellular pathogen. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2004, vol. 2, pp. 802–808.
33. Carrero J.A., Calderon B., Unanue E.R. Listeriolysin O from Listeria monocytogenes is a lymphocyte apoptogenic molecule. *J. Immunol.*, 2004, vol. 172, pp. 4866–4874.
34. Cummins N.W., Badley A.D. Mechanisms of HIV-associated lymphocyte apoptosis. *Cell Death*, 2010, vol. 1, pp. e99.
35. Danthi P. Enter the kill zone: initiation of death signaling during virus entry. *Virology*, 2011, vol. 411, pp. 316–324.
36. Dao D.N., Kremer L., Molano A., Jacobs W.R., Poecelli S.A., Briken V. Mycobacterium tuberculosis lipomannan induced apoptosis and interleukin-12 production in macrophages. *Infect. Immun.*, 2004, vol. 72, pp. 2067–2074.
37. Dean D., Powers V.C. Persistent Chlamydia trachomatis infections resist apoptotic stimuli. *Infect. Immun.*, 2001, vol. 69, pp. 2442–2447.
38. Denecker G., Declercq W., Geuijen C.A.W., Boland A., Benabdillan R., van Gurp M., Sory M., Vandenaabeele P., Cornelis G.R. Yersinia enterocolitica Yop-induced apoptosis of macrophages involves the apoptotic signaling cascade upstream of bid. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 276, no. 23, pp. 19706–19714.
39. Doroshenko T., Chaly Y., Savitsky V., Maslakova O., Portyamko A., Gorudko I., Voitenok N. Phagocytosing neutrophils down-regulate the expression of chemokine receptors CXCR1 and CXCR2. *Blood*, 2002, vol. 100, pp. 2668–2671.
40. Driscoll J.A., Brody S.L., Kollef M.H. The epidemiology, pathogenesis and treatment of Pseudomonas aeruginosa infections. *Drugs*, 2007, vol. 67, pp. 351–368.
41. Efron P.A., Tinsley K., Minnich D.J., Monterroso V., Wagner J., Laine P. Increased lymphoid tissue apoptosis in baboons with bacteremic shock. *Shock*, 2004, vol. 21, pp. 566–571.

42. Elbim C., Monceaux V., Mueller Y.M., Lewis M.G. Early divergence in neutrophil apoptosis between pathogenic and nonpathogenic simian immunodeficiency virus infections of nonhuman primates. *J. Immunol.*, 2008, vol. 181, no. 12, pp. 8613–8623.
43. Engelich G., White M., Hartshorn K.L. Role of the respiratory burst in cooperative reduction in neutrophil survival by influenza A virus and Escherichia coli. *J. Med. Microbiol.*, 2002, vol. 51, no. 6, pp. 484–490.
44. Esen M., Schreiner B., Jendrossek V., Lang F., Fassbender K., Grassme H., Gulbing E. Mechanisms of Staphylococcus aureus induced apoptosis of human endothelial cells. *Apoptosis*, 2001, vol. 6, pp. 431–439.
45. Fermet K.A., Hall M.W., Clark R.S., Jaffe R., Carcillo J.A. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and gypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J. Immunol.*, 2005, vol. 174, pp. 3765–3772.
46. Fischer R., Baumert T., Blum H.E. Hepatitis C virus infection and apoptosis. *World J. Gastroenterol.*, 2007, vol. 13, pp. 4865–4872.
47. Fishner S.F., Harlander T., Vier J., Hacker G. Protection against CD95-induced apoptosis by chlamydial infection at a mitochondrial step. *Infect. Immun.*, 2004, vol. 72, pp. 1107–1115.
48. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C., Hurwitz R., Schulz I., Wahn V., Weinrauch Y., Brinkmann V., Zychlinsky A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J. Cell Biol.*, 2007, vol. 176, no. 2, pp. 231–241.
49. Geisbert T.W., Hensley L.E., Gibb T.R., Steele K.F., Jaax N.K., Jahring P.B. Apoptosis induced in vitro and in vivo during infection by Ebola and Marburg viruses. *Lab. Invest.*, 2000, vol. 80, pp. 171–186.
50. Gergory C.D., Dive G., Henderson S., Smith S., Williams C.A., Goprdon G.T., Rickinson A.B. Activation of Epstein–Barr latent genes protects human B cells from death by apoptosis. *Nature (London)*, 1991, vol. 349, pp. 612–614.
51. Gerschenson L.E., Rotello R.J. Apoptosis: a different type of cell death. *FASEB J.*, 1992, vol. 6, pp. 2450–2455.
52. Gibb T.R., Bray M., Geisbert T.W., Steele K.E., Kell W.M., Davis K.J. Pathogenesis of experimental Ebola Zaire virus infection in BALB/c mice. *J. Comp. Pathol.*, 2001, vol. 125, pp. 233–242.
53. Grassme H., Jendrossek V., Gulbins E. Molecular mechanisms of bacteria induced apoptosis. *Apoptosis*, 2001, vol. 6, pp. 441–445.
54. Grinberg L.M., Abramova F.A., Yampolskaya O.V., Walker D.H., Smith J.H. Quantitative pathology of inhalational anthrax 1: quantitative microscopic findings. *Mod. Pathol.*, 2001, vol. 14, pp. 482–495.
55. Hacker G., Kirschnek S., Fischer S.F. Apoptosis in infectious diseases: how bacteria interfere with the apoptotic apparatus. *Med. Microbiol. Immunol.*, 2006, vol. 195, pp. 11–19.
56. Hay S., Kannourakis G. A time to kill: viral manipulation of the cell death program. *J. Gen. Virol.*, 2002, vol. 83, pp. 1547–1564.
57. He D., Hagen S.J., Pothoulakis C., Chen M., Medina N.D., Warny M., La-Mont J.T. Clostridium difficile toxin A caused early damage to mitochondria in cultured cells. *Gastroenterology*, 2000, vol. 119, pp. 139–150.
58. Heinz F.X., Allison S.L. The machinery for flavivirus fusion with host cell membranes. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2001, vol. 4, no. 4, pp. 450–455.
59. Henderson S., Rowe M., Gregory C., Croom-Carter D., Wang F., Longnecker R., Kieff E., Rickinson A. Induction of bcl-1 expression by Epstein Barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death. *Cell*, 1991, vol. 65, pp. 1107–1115.
60. Holm G.H., Gabuzda D. Distinct mechanisms of CD4+ and CD8+ T cell activation and bystander apoptosis induced by human immunodeficiency virus type 1 virions. *J. Virol.*, 2005, vol. 79, pp. 6299–6311.
61. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 348, pp. 138–150.
62. Hotchkiss R.S., Osmon S.B., Chang K.C., Wagner T.H., Coopersmith C.M., Karl I.E. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the cell receptor and mitochondrial pathways. *J. Immunol.*, 2005, vol. 174, pp. 5110–5118.
63. Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Cobb J.P., Jacobson A., Buchman T.G., Karl I.E. Apoptosis in lymphoid and parenchymal cells during sepsis finding in normal and T- and B-cell-deficient mice. *Crit. Care Med.*, 1997, vol. 25, pp. 1298–1307.
64. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E., Schmiege R.E., Hui J.J., Chang K.C. Sepsis-induced apoptosis caused progressive profound depletion of B and CD+ T lymphocytes in humans. *J. Immunol.*, 2001, vol. 166, pp. 6952–6953.
65. Inglesby T.V., Dennis D.T., Henderson D.A., Bartlett J.G., Ascher M.S., Eitzen E. Plaque as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA*, 2000, vol. 283, pp. 2281–2290.
66. Inglesby T.V., O’Toole T., Henderson D.A., Bartlett J.G., Ascher M.S., Eitzen E. Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *JAMA*, 2002, vol. 287, pp. 2236–2252.
67. Iriarte M., Cornelis G.R. YopT, a new Yersinia Yop effector protein, affects the cytoskeleton of host cells. *Mol. Microbiol.*, 1998, vol. 29, pp. 915–929.
68. Jung C., Meinzer U., Montcuquet N., Thachil E., Chateau D., Thiebaut R., Roy M., Alnabhani Z., Berrebi D., Dussaillant M., Pedruzzi E., Thenet S., Cerf-Bensussan N., Hugot J-P., Barreau F. Yersinia pseudotuberculosis disrupts intestinal barrier integrity through hematopoietic TLR-2 signaling. *J. Clin. Invest.*, 2012, vol. 122, pp. 2239–2251.
69. Kennedy A.D., DeLeo F.R. Neutrophil apoptosis and the resolution of infection. *Immunol. Res.*, 2009, vol. 43, no. 1–3, pp. 25–61.
70. Kiener P.A., Davis P.M., Staring G.C., Mehlin Ch., Klebanoff S.J., Ledbetter J.A., Liles W.C. Differential induction of apoptosis by Fas–Fas-ligand interactions in human monocytes and macrophages. *J. Exp. Med.*, 1997, vol. 185, pp. 1511–1516.
71. Knight R.A., Melino G. Cell death in disease: from 2010 onwards. *Cell Death Dis.*, 2011, vol. 2, p. e202.
72. Kobayashi S.D., Braughton K.R., Whitney A.R., Voyich J.M., Schwan T.G., Musser J.M., DeLeo F.R. Bacterial pathogens modulate an apoptosis differentiation program in human neutrophils. *PNAS*, 2003, vol. 100, no. 19, pp. 10948–10953.
73. Kotelkin A., Prikhod’ko E.A., Cohen J.I., Collins P.L., Bukreyev A.I. Respiratory syncytial virus infection sensitizes cells to apoptosis mediated by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *J. Virol.*, 2003, vol. 77, no. 17, pp. 9156–9172.
74. Lamkanfi M., Dixit V.M. Manipulation of host cell death pathways during microbial infections. *Cell Host Microbe*, 2010, vol. 8, pp. 44–54.
75. Lathem W.W., Crosby S.D., Miller V.I., Goldman W.E. Progression of primary pneumonic plague: a mouse model of infection, pathology and bacterial transcriptional activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, vol. 102, pp. 17786–17791.
76. Lavrik I.N., Krammer P.H. Regulation of CD95/Fas signaling at the DISC. *Cell Death Differ.*, 2012, vol. 19, pp. 36–41.
77. Le Tulzo Y., Pangault C., Gacouin A., Gulloux V., Tribut O., Amiot L. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock*, 2002, vol. 18, pp. 487–494.

78. Lee J., Hartman M., Kornfeld H. Macrophage apoptosis in tuberculosis. *Yonsei Med. J.*, 2009, vol. 50, pp. 1–11.
79. Lee J., Remold H.G., Jeong M.H., Kornfeld H. Macrophage apoptosis in response to high intracellular burden of Mycobacterium tuberculosis is mediated by a novel caspase-independent pathway. *J. Immunol.*, 2006, vol. 176, pp. 4267–4274.
80. Lemaitre N., Sebbane F., Long D., Hinnebusch B.J. Yersinia pestis YopJ suppresses tumor necrosis factor alpha induction and contributes to apoptosis of immune cells in the lymph node but is not required for virulence in a rat model of bubonic plague. *Infect. Immun.*, 2006, vol. 74, pp. 5126–5131.
81. Lewis K. Programmed death in bacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2000, vol. 64, no. 3, pp. 503–514.
82. Lyles D.S. Cytopathogenesis and inhibition of host gene expression by RNA viruses. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2000, vol. 64, no. 4, pp. 709–724.
83. Little S.F., Ivins B.E. Molecular pathogenesis of Bacillus anthracis infection. *Microbes Infect.*, 1999, vol. 1, pp. 131–139.
84. Ludwig S., Pleschka S., Planz O., Wolff T. Ringing the alarm bells signaling and apoptosis in influenza virus infected cells. *Cell Microbiol.*, 2006, vol. 8, pp. 375–386.
85. Mahanty S., Bray M. Pathogenesis of filovirus haemorrhagic fevers. *Lancet Infect. Dis.*, 2004, vol. 4, pp. 487–498.
86. Marriott H.M., Ali F., Read R.C., Mitchell T.J., Whyte M.K., Dockrell D.H. Nitric oxide levels regulate macrophage commitment to apoptosis during pneumococcal infection. *FASEB J.*, 2004, vol. 18, pp. 1126–1128.
87. Mills S.D., Boland A., Sory M.P., Van der Smissen P., Kerbouch C., Finlay B.B., Cornelis G.R. Yersinia enterocolitica induced apoptosis in macrophages by a process requiring functional type III secretion and translocation mechanisms and involving YopP, presumably acting as an effector protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, vol. 94, pp. 12638–12643.
88. Monack D.M., Meccas J., Falcow S. Yersinia signals macrophages to undergo apoptosis and YopJ is necessary for this cells death. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, vol. 94, pp. 10385–10390.
89. Meinzer U., Barreau F., Esmiol-Welterlin S., Jung C., Villard C., Leger T., Ben-Mkaddem S., Berrebi D., Dussailland M., Alnabhani Z., Roy M., Bonacorsi S., Wolf-Watz H., Perroy J., Ollendorff V., Hugot J-P. Yersinia pseudotuberculosis effector the Nod2/RICK/TAK1 pathway and activates caspase-1 to induce intestinal barrier dysfunction. *Cell Host Microbe*, 2012, vol. 11, pp. 337–351.
90. Nan G.J., Richmond J.E., Schlesinger A., Jennings E.G., Lander E.S., Young R.A. Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, pp. 1503–1508.
91. Nathan C. A Toll-like receptor recognized bacterial DNA. *Nature*, 2002, vol. 420, pp. 846–852.
92. Nie Z., Bren G.D., Vlahakis S.R., Schimnich A.A., Brenchley J.M., Trushin S.A., Warren S., Schepple D.J., Kovacs C.M., Loutfy M.R., Douek D.C., Badley A.D. Human immunodeficiency virus type 1 protease cleaves procaspase 8 in vivo. *J. Virol.*, 2007, vol. 81, pp. 6947–6956.
93. Pan Y., Teng D., Burke A.C., Haase E.M., Scannapieco F.A. Oral bacteria modulate invasion and induction of apoptosis in HEp-2 cells by Pseudomonas aeruginosa. *Microb. Pathog.*, 2009, vol. 46, pp. 73–79.
94. Parrino J., Hotchkiss R.S., Bray M. Prevention of immune cell of apoptosis as potential therapeutic strategy for severe infections. *Emerg. Infect. Dis.*, 2007, vol. 13, no. 2, pp. 191–197.
95. Philip N.H., Brodsky I.E. Cell death programs in Yersinia immunity and pathogenesis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2012, vol. 2, no. 149, pp. 1–7.
96. Reed D.S., Hensley L.E., Geisbert J.B., Jahrling P.B., Gersbert T.W. Depletion of peripheral blood T lymphocytes and NK cells during the course of Ebola hemorrhagic fever in cynomolgus macaques. *Viral Immunol.*, 2004, vol. 17, pp. 390–400.
97. Rice K.C., Bayles K.W. Death's toolbox: examining the molecular components of bacterial programmed cell death. *Mol. Microbiol.*, 2003, vol. 50, no. 3, pp. 729–738.
98. Rice K.C., Bayles K.W. Molecular control of bacterial death and lysis. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2008, vol. 72, pp. 85–109.
99. Ring A., Braun J.S., Pohl J., Nizet V., Stremmel W., Shenep J.L. Group B streptococcal beta-hemolysin induced mortality and liver injury in experimental sepsis. *J. Infect. Dis.*, 2002, vol. 185, pp. 1745–1753.
100. Rudel T., Kepp V., Kozjak-Pavlovic V. Interactions between bacterial pathogens and Mitochondrial cell death pathways. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2010, vol. 8, pp. 693–705.
101. Rydell-Tormanen K., Ulter L., Erjefalt J.S. Direct evidence of secondary necrosis of neutrophils during intense lung inflammation. *Eur. Respir. J.*, 2006, vol. 28, pp. 268–274.
102. Sanchez A., Lukwiya M., Bausch D., Mahanty S., Sacher A.J., Wagoner K.D. Analysis of human peripheral blood samples from fatal and nonfatal cases of Ebola (Sudan) hemorrhagic fever cellular responses, virus load, and nitric oxide levels. *J. Virol.*, 2004, vol. 78, pp. 10370–10377.
103. Sebbane F., Gardner D., Long D., Gowen B.B., Hinnebusch B.J. Kinetics of disease progression and host response in a rat model of bubonic plague. *Am. J. Pathol.*, 2005, vol. 166, pp. 1427–1439.
104. Stenner-Liewen F., Liewen H., Zapata J.M., Pawlowski K., Godzik A., Reed J.C. CADD, a Chlamydia protein that interacts with death receptors. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol. 277, pp. 9633–9636.
105. Temonen M., Lankinen H., Vapalahti O. Effect of Interferon-alpha and cell differentiation on Puumala virus in human monocyte/macrophages. *Virology*, 1994, vol. 206, pp. 8–15.
106. Tesh V.L. Induction of apoptosis by Shiga toxins. *Future Microbiol.*, 2010, vol. 5, pp. 431–453.
107. Toti P., de Felice C., Occhihini R., Schuerfeld K., Stumpo M., Epistolato M.C. Spleen depletion in neonatal sepsis and chorioamnionitis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2004, vol. 122, pp. 765–771.
108. Twomay C., McCarthy J.V. Pathways of apoptosis and importance in development. *J. Cell Mol. Med.*, 2005, vol. 9, no. 2, pp. 345–359.
109. Ulett G.C., Adderson E.E. Regulation of apoptosis by Gram-positive bacteria: Mechanistic diversity and consequences for immunity. *Curr. Immunol. Rev.*, 2006, vol. 2, pp. 119–141.
110. Viboud G.I., Bliska J.B. Yersinia outer proteins: role in modulation of host cell signaling responses and pathogenesis. *Annu. Rev. Microbiol.*, 2005, vol. 59, pp. 69–89.
111. Wesche D.E., Lomas-Neira J.I., Perl M., Chung C.S., Ayala A. Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock. *J. Leukoc. Biol.*, 2005, vol. 78, pp. 325–337.

112. Wickman G., Julian L., Olson M.F. How apoptotic cells aid in the removal of their own cold dead bodies. *Cell Death Differ.*, 2012, vol. 19, pp. 735–742.
113. Yamada K., Elliott W.M., Brattsand R., Valeur A., Hogg J.C., Hayashi S. Molecular mechanisms of decreased steroid responsiveness induced by latent adenoviral infection in allergic lung inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002, vol. 109, no. 1, pp. 35–42.
114. Yamasaki E., Wada A., Kumatori A., Nakagama I., Funao J., Nakayama M., Hisarsune J., Kimura M., Moss J., Hirayama T. Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin induces activation of the proapoptotic proteins Bax, leading to cytochrome C release and cell death, independent of vacuolation. *J. Biol. Chem.*, 2006, vol. 281, pp. 11250–11259.
115. Zauberman A., Cohen S., Mamroud E., Flashner Y., Tidhar A. Interaction of Yersinia pestis with macrophages: limitations in YopJ-dependent apoptosis. *Infect. Immun.*, 2009, vol. 74, pp. 3239–3250.
116. Zhang B., Hirahashi J., Cullere X., Mayadas T. Escherichia coli induces bovine neutrophil cell death independent from caspase-3/-7/-1, but with phosphatidylserine exposure prior to membrane rupture. *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, pp. 28443–28454.
117. Zychlinsky A., Sansonetti P. Apoptosis as a proinflammatory event: what can we learn from bacteria-induced cell death. *Trends Microbiol.*, 1997, vol. 5, no. 5, pp. 201–204.

Авторы:

Сомова Л.М., д.м.н., профессор, директор ФГБУ НИИЭМ им. Г.П. Сомова СО РАМН, г. Владивосток, Россия;
Беседнова Н.Н., д.м.н., академик РАН, ведущий научный сотрудник ФГБУ НИИЭМ им. Г.П. Сомова СО РАМН, г. Владивосток, Россия;
Плехова Н.Г., д.б.н., зав. лабораторией клеточной биологии и патогистологии ФГБУ НИИЭМ им. Г.П. Сомова СО РАМН, г. Владивосток, Россия.

Authors:

Somova L.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Director of Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Siberian Branch of RAMS, Vladivostok, Russian Federation;
Besednova N.N., PhD, MD (Medicine), RAS Full Member, Leading Researcher, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Siberian Branch of RAMS, Vladivostok, Russian Federation;
Plekhova N.G., PhD, MD (Biology), Head of the Laboratory of Cell Biology and Pathohistology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Siberian Branch of RAMS, Vladivostok, Russian Federation.

Поступила в редакцию 01.07.2014
Принята к печати 20.10.2014

Received 01.07.2014
Accepted 20.10.2014