

© А. В. Лавриненко, 2019

УДК 579.222

А. В. Лавриненко

## ВИРУЛЕНТНЫЙ ACINETOBACTER BAUMANNII

В последние годы *Acinetobacter baumannii* является одним из важнейших нозокомиальных патогенов, распространенных по всему миру. *A. baumannii* известен своей способностью выживать в течение длительного периода времени в госпиталях, склонен к развитию множественной устойчивости к антибиотикам, также несомненна его роль в развитии серьезных инфекций у критических пациентов. В статье описаны основные факторы вирулентности *A. baumannii* – пили, липополисахариды, везикулы наружной мембраны, липазы, биопленки, эндотоксин, капсульный полисахарид, система секреции. Описанные факторы вирулентности и накопленные механизмы устойчивости формируют серьезный внутрибольничный патоген.

*Acinetobacter baumannii* является оппортунистическим внутрибольничным патогеном [50]. Это один из шести самых важных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью, распространенных в медицинских учреждениях во всем мире [29].

*A. baumannii* приписывают широкий спектр заболеваний – он может быть этиологическим агентом вентилятор-ассоциированных пневмоний [59] инфекций кровотока, катетер-ассоциированных бактериемий [67], инфекций мочевыводящих путей, раневых инфекций, вторичный менингит и эндокардит [29, 50].

Стоит отметить и то, что возбудитель не только устойчив ко многим антибактериальным препаратам, но и легко приобретает устойчивость к другим [21, 28]. Уровень смертности может достигать 35% [1, 21].

Несмотря на большое количество работ, посвященных связи больничных вспышек *A. baumannii*, тяжелых инфекций и устойчивости к антибиотикам, факторам, определяющим вирулентность и патогенность этого микроорганизма, в настоящее время уделяется мало внимания, хотя новые данные по вирулентности и патогенности также могут помочь в диагностике, лечении и профилактике *A. baumannii* – инфекции.

Поиск литературы был проведен в базах данных PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, Scopus, BioMed Central, Web of knowledge, eLibrary – за последние 10 лет. Основными поисковыми терминами были «*Acinetobacter baumannii*», «антибиотикорезистентность», «патогенез *A. baumannii*», «MDR *A. baumannii*», «вирулентность», «физико-химические факторы», «биопленки», «везикулы наружной мембраны», «липополисахарид» (ЛПС). Поиск литературы включал в себя статьи на английском, русском и казахском языках. Более 100 публикаций было отработано и часть включена в

настоящий обзор. Тезисы, постерные доклады и кандидатские диссертации не были включены в поиск литературы.

**Факторы вирулентности.** Основываясь на молекулярно-генетических исследованиях, анализе секвенирования, на моделировании животных, данные о факторах вирулентности *A. baumannii* и MDR *A. baumannii* постоянно пополняются.

**Пили, ЛПС.** Адгезия на клетках обусловлена пили и аморфным (полисахаридсодержащим) материалом [9]. Определяющими среди факторов вирулентности продолжает оставаться ЛПС. Полисахаридная часть ЛПС представляет собой разветвленные молекулы. ЛПС типовых штаммов *A. baumannii* имеет в своем составе D-галактозу, 2-ацетиамидо-2-деоксиD-галактозу, 2-ацетиамидо-2-деокси-D-глюкозу, 3-деокси3-(D-3-гидроксибутирамидо)-D-хиновозу, D-галактозу, N-ацетил-D-галактозамин, N-ацетил-D-глюкозамин [5]. В связи с повсеместным распространением MDR *A. baumannii* ЛПС стал индикатором чувствительности ацинетобактерий к колистину (полимиксину): у колистинрезистентных штаммов наблюдается полная потеря ЛПС, либо происходят существенные модификации его компонента – липида А [49, 58]. Присутствующие поверхностные белки на внешней мембране (Outer Membrane Proteins, Omp – AbOmpA) играют роль в адгезии, инвазии, а также в активном распространении *A. baumannii* во время инфицирования [3, 43, 61], устойчивости к системе комплемента и формированию биопленок [38, 60]. Также известно, что OmpA, TopB-зависимый рецептор и Omp обеспечивают закрепление на фибронектине [52].

**Везикулы наружной мембраны.** Появились публикации о разнообразии бактериальных молекул белков наружной мембраны. Одна из них – везикула наружной мембра-

ны (OMV). Это сферическая нановезикула, имеющая средний диаметр 20-200 нм и состоящая из липополисахаридов (LPS), белков, липидов и ДНК или РНК [34, 36, 56, 60]. OMV продуцируется не только *A. baumannii*, но и другими грамотрицательными микроорганизмами со специфическими факторами вирулентности [7, 14, 20, 45, 46]. OMV выполняет важную функцию в патогенезе – опосредованное индуцирование цитотоксичности [55], содержащее OMV доставляется в клетки-хозяина через рецептор-опосредованный эндоцитарный путь или слияние с плазмой клетки-хозяина.

**Липазы.** Ацинетобактерии могут активно проникать через эпителиальные барьеры, бактериальной инвазии способствуют ферменты инвазии [6] – липазы (в т. ч. фосфолипазы С и D), белки с ДНКазной (OmpA) активностью, сериновая протеаза. ДНКазные свойства OmpA обеспечивают повреждение хромосомной ДНК, что возможно при внутриклеточной локализации ацинетобактерий. С вирулентностью *A. baumannii* ассоциируются аминопептидаза, уреазы и кислая фосфатаза [12]. OmpA также запускает каспазозависимый апоптоз эпителиальных клеток и повреждение митохондрий. Система захвата железа, главным компонентом которой является сидерофор ацинетобактин, наносит тканям ущерб за счет того, что «отбирает» у них ионы железа [39].

**Биопленки.** Вспомним о способности белков Omp участвовать в процессе биопленкообразования. *A. baumannii* легко образует биопленки на коже и инфекциях мягких тканей, на ранах, на повязках, на абиотических поверхностях (эндотрахеальные трубки, мочевые катетеры, стекло, пластик) [34, 42, 60]. Большинство таких штаммов *A. baumannii* кодируют и продуцируют систему I chaperoneusher pilus system, обозначенную Csu pili. Csu pili, регулируемые системой VfmRS42, которая имеет решающее значение в формировании биопленок на абиотических поверхностях, включая полистирол [9].

Наличие биопленок у клинических штаммов *A. baumannii* способствует низкому проникновению антибиотиков в клетку и способствует развитию лекарственной устойчивости [10, 13, 19, 24, 65]. Этот процесс усиливают ионы кальция и железа, а продукция сериновых протеаз негативно действует на процесс биопленкообразования [57].

Основным адгезином, участвующим в процессе биопленкообразования являются пи-

ли [9], затем белок OmpA и биопленочный белок Вар, который также обеспечивает развитие и созревание биопленок на различных субстратах [18, 25]. Вар – это белок клеточной поверхности, идентичный стафилококковому Вар [17, 41]. ВарAb секретируется через систему секреции I типа (T1SS) и опосредует формирование и созревание биопленок *A. baumannii* [32, 33]. Некоторые штаммы *A. baumannii* также кодируют Вар-подобные белки, BLP1 и BLP2, которые также вносят вклад в формирование зрелых биопленок [22]. Получены интересные данные о том, что при температуре 25° процесс биопленкообразования идет активнее, чем при 37° и данное умозаключение связано также с белками Vars [26, 36].

Важным элементом структуры, обеспечивающим поддержание целостности биопленки при ограничении питательных веществ и других неблагоприятных воздействиях принадлежит полисахариду поли-β-(1-6)-N-ацетилглюкозамин, или PNAG (аббревиатура от англ. poly-β-(1-6)-N-acetylglucosamine) [15, 63].

**Эндотоксин.** Стоит уделить немного внимания еще одному фактору вирулентности – эндотоксину – липиду А. Эндотоксин оказывает токсический эффект на клетки и в то же время является стимулятором воспалительной реакции – запуска toll-подобных рецепторов (TLR2) и рецепторов TLR4 [35, 47, 61].

**Капсулы.** Клинические штаммы *A. baumannii* могут также формировать полисахаридные капсулы (полисахарид К) – еще один фактор вирулентности. Продукция этого фактора находится под контролем генов *ptk* и *epsA* [62]. Полисахарид К характеризуется неоднородностью углеродного состава и функционирует как гликановый щит, охватывающий всю бактериальную клетку и защищает ее от внешних воздействий [64]. Проведенное исследование Руссо и соавт. показало, что капсула AB307-0294, выделенная из клинического штамма *A. baumannii*, играет важную роль в выживании возбудителя в организме хозяина [51, 62]. Так, имеются данные о жизнеспособности *A. baumannii* и устойчивости к высыханию в течение почти 100 дней [23, 31]. Т. е. можно предположить о переходе *A. baumannii* в состояние покоя [16]. Очевидно, что в этот период времени происходит потеря воды. Регидратация может вызвать различные повреждения ДНК, включая алкилирование, окисление, сшивание, удаление оснований и разрывы нитей [53]. Для предотвращения и восстановления данных повреждений включается белок

RecA28 [48]. В период покоя (высыхания) также индуцируется окислительный стресс [30]. В ответ на него появляются штаммы *A. baumannii*, содержащие элемент ISAbal выше гена каталазы katG, который повышает устойчивость к высокому уровню перекиси водорода [7].

**Белковая секреция.** Как и у другие грамотрицательных патогены, *A. baumannii* также имеет в своем арсенале секретируемые белки, необходимые для более легкой адаптации к клетке-хозяину и окружающей среде. Известно 6 типов системы секреции *A. baumannii* [2, 4, 27, 36, 44, 54, 66]. Наиболее значимые: первая секреторная система, идентифицированная у *A. baumannii* – автотранспорт адгезина Acinetobacter (Ata) [11]. Ata присутствует во многих клинических изолятах и может быть применена в разработке вакцин против *A. baumannii* [11]. Система 6 типа (T6SS) необходима в бактериальной конкуренции при полимикробной этиологии инфекционного процесса [4, 66]. Система секреции 2 типа (T2SS) используется для экспорта эффекторных белков [2, 44]. Два этих эффектора, липаза LipA и металлопротеаза CpaA, необходимы свои шапероны LipB и CpaB, система секреции 3 типа также используется для эффекторных белков. Система секрета 2 и 3 типа считается важным фактором, определяющим колонизацию легких и распространению в другие органы. Доказано, что CpaA – один из основных факторов вирулентности, секретируемых T2SS в качестве мутанта cpaA [40].

Таким образом, в статье описаны основные факторы вирулентности *A. baumannii* – пили, ЛПС, везикулы наружной мембраны, липазы, биопленки, эндотоксин, капсульный полисахарид, система секреции. Все эти факторы вирулентности и накопленные механизмы устойчивости сформировали серьезный внутрибольничный патоген.

### ЛИТЕРАТУРА

1 Алексеева Е. И. Некоторые особенности эпидемического процесса внутрибольничных инфекций в детских ожоговых отделениях /Е. И. Алексеева, А. В. Слободенюк // Гигиена и эпидемиология. – 2007. – V. 1 (39). – P. 93-95.

2 Acinetobacter baumannii is dependent on the type II secretion system and its substrate LipA for lipid utilization and in vivo fitness /T. L. Johnson, U. Waack, S. Smith et al. //J. Bacteriol. – 2015. – V. 198. – P. 711-719.

3 Acinetobacter baumannii outer membrane protein A targets the nucleus and induces

cytotoxicity /C. H. Choi, S. H. Hyun, J. Y. Lee et al. //Cell Microbiol. – 2008. – V. 10. – P. 309-319.

4 Acinetobacter baumannii utilizes a type VI secretion system for bacterial competition /M. D. Carruthers, P. A. Nicholson, E. N. Tracy et al. //PLoS ONE. – 2013. – V. 8. – e59388.

5 Acinetobacter: an emerging pathogen with a versatile secretome /M. Noha, L. Elhosseiny, A. Ahmed et al. //Elhosseiny and Attia Emerging Microbes & Infections. – 2018. – V. 7. – P. 33.

6 Alcoforado D. J. Molecular weaponry: diverse effectors delivered by the Type VI secretion system /D. J. Alcoforado, Y. C. Liu //Cell. Microbiol. – 2015. – V. 17. – P. 1742-1751.

7 Assessment of biofilm formation and resistance to imipenem and ciprofloxacin among clinical isolates of Acinetobacter baumannii in Tehran /A. Abdi-Ali, S. Hendiani, P. Mohammadi et al. //Microbiol. – 2014. – V. 7 (1). – P. 166-168.

8 Assessment of insertion sequence mobilization as an adaptive response to oxidative stress in Acinetobacter baumannii using IS-Seq. /M. S. Wright, S. Mountain, K. Beeri et al. //J. Bacteriol. – 2017. – V. 199. – e00833-16.

9 Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by Acinetobacter baumannii: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system /A. P. Tomaras, C. W. Dorsey, R. E. Edlmann et al. //Microbiol. – 2003. – V. 149. – P. 3473-3484.

10 Badave G. K. Biofilm Producing Multidrug Resistant Acinetobacter baumannii: An Emerging Challenge /G. K. Badave, D. Kulkarni // J. Clin. Diagn. Res. – 2015. – V. 9. – P. 8-9.

11 Bentancor L. V. Identification of Ata, a multifunctional trimeric autotransporter of Acinetobacter baumannii /L. V. Bentancor, A. Camacho-Peiro, C. Bozkurt-Guzel et al. //J. Bacteriol. – 2012. – V. 194. – P. 3950-3960.

12 Bergogne-Berezin E. Acinetobacter: Biology and Pathogenesis /E. Bergogne-Berezin, H. Friedman, M. Bendinelli //New York: Springer. – 2008. – P. 236.

13 Biofilm formation in Acinetobacter baumannii: associated features and clinical implications /J. Rodríguez-Baño, S. Martí, S. Soto et al. //Clin. Microbiol. Infect. – 2008. – V. 14. – P. 276-278.

14 Biofilm formation in clinical isolates of nosocomial Acinetobacter baumannii and its relationship with multidrug resistance /E. Babapour, A. Haddadi, R. Mirnejad et al. //Asian Pac. J. Trop. Biomed. – 2016. – V. 6 (6). – P. 528-533.

15 Brade H. Biological activities of the

lipopolysaccharide and lipid A from *Acinetobacter calcoaceticus* /H. Brade, C. Galanos //J. Med. Microbiol. – 1983. – V. 16 (2). – P. 211-214.

16 Bravo Z. The long-term survival of *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606T under nutrient-deprived conditions does not require the entry into the viable but non-culturable state // Arch. Microbiol. – 2016. – V. 198. – P. 399-407.

17 Brossard K. A. The *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein plays a role in adherence to human epithelial cells /K. A. Brossard, A. A. Campagnari //Infect Immun. – 2012. – V. 80 (1). – P. 228-233.

18 Cerqueira G. M. Insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenicity /G. M. Cerqueira, A. Y. Peleg //IUBMB Life. – 2011. – V. 63 (12). – P. 1055-1060.

19 Characterization of bacterial biofilms formed on urinary catheters /R. Djeribi, W. Bouchloukh, T. Jouenne et al. //Am. J. Infect. Control. – 2012. – V. 40. – P. 854-859.

20 Clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from a Portuguese hospital: PFGE characterization, antibiotic susceptibility and biofilm-forming ability /A. Duarte, S. Ferreira, S. Almeida et al. //Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. – 2016. – V. 45. – P. 29-33.

21 Costs of healthcare-and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobialsusceptible organisms /M. J. Neidell, B. Cohen, Y. Furuya et al. //Clin. Infect. Dis. – 2012. – V. 55. – P. 807-822.

22 De Gregorio E. Biofilm-associated proteins: news from *Acinetobacter* //BMC Genomics. – 2015. – V. 16. – P. 933.

23 Deciphering the multifactorial nature of *Acinetobacter baumannii* pathogenicity /L. C. Antunes, F. Imperi, A. Carattoli et al. //PLoS ONE. – 2011. – V. 6. – e22674.

24 Donlan R. M. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms /R. M. Donlan, J. W. Costerton //Clin. Microbiol. Rev. – 2002. – V. 15. – P. 67-193.

25 Effect of incubation temperature on antibiotic resistance and virulence factors of *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 /P. M. De Silva, P. Chong, D. M. Fernando et al. //Antimicrob. Agents. Chemother. – 2018. – V. 62 (1). – e01514-01517.

26 Effect of temperature and plumbing materials on biofilm formation by *Legionella pneumophila* serogroup 1 and 2-15 /A. Assaidi, M. Ellouali, H. Latrache et al. //J. Adhes. Sci. Technol. – 2018. – P. 1-14.

27 Eijkelkamp B. A. H-NS plays a role in expression of *Acinetobacter baumannii* virulence

features //Infect. Immun. – 2013. – V. 81. – P. 2574-2583.

28 Epidemiology and impact of imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* /E. Lautenbach, M. Synnestvedt, M. G. Weiner et al. // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2009. – V. 30. – P. 1186-1278.

29 Falagas M. E. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue /M. E. Falagas, P. I. Rafailidis //Crit. Care. – 2007. – V. 11. – P. 134.

30 Gayoso C. M. Molecular mechanisms involved in the response to desiccation stress and persistence in *Acinetobacter baumannii* // Proteome Res. – 2014. – V. 13. – P. 460-476.

31 Giannouli M. Virulence-related traits of epidemic *Acinetobacter baumannii* strains belonging to the international clonal lineages I-III and to the emerging genotypes ST25 and ST78 //BMC Infect. Dis. – 2013. – V. 13. – P. 282.

32 Goh H. M. Molecular analysis of the *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein //Appl. Environ. Microbiol. – 2013. – V. 79. – P. 6535-6543.

33 Harding C. M. Pathogenic *Acinetobacter* species have a functional type I secretion system and contact-dependent inhibition systems //J. Biol. Chem. – 2017. – V. 292. – P. 9075-9087.

34 Harding C. M. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence /C. M. Harding, S. W. Hennon, M. F. Feldman //Nat. Rev. Microbiol. – 2018. – V. 16 (2). – P. 91-102.

35 Identification and characterization of a glycosyltransferase involved in *Acinetobacter baumannii* lipopolysaccharide core biosynthesis /N. R. Luke, S. L. Sauberan, T. A. Russo et al. //Infect Immun. – 2010. – V. 78. – P. 2017-2023.

36 Influence of temperature and surface kind on biofilm formation by *Staphylococcus aureus* from food-contact surfaces and sensitivity to sanitizers /Q. G. da Silva Meira, I. de Medeiros Barbosa, A. A. Athayde et al. //Food Control. – 2012. – V. 25 (2). – P. 469-475.

37 Influence of the alginate production on cell-to-cell communication in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 /J. Yang, M. Toyofuku, R. Sakai et al. //Environ. Microbiol. Rep. – 2017. – V. 9 (3). – P. 239-249.

38 Jun S. H. *Acinetobacter baumannii* outer membrane vesicles elicit a potent innate immune response via membrane proteins //PLoS ONE. – 2013. – V. 8. – e71751.

39 Juttukonda L. J. *Acinetobacter baumannii* coordinates urea metabolism with metal import to resist host-mediated metal limitation /L. J. Juttukonda W. J. Chazin, E. P. Skaar //mBio. –

2016. – e01475-16.

40 Kinsella R. L. Defining the interaction of the protease CpaA with its type II secretion-chaperone CpaB and its contribution to virulence in *Acinetobacter* species // *J. Biol. Chem.* – 2017. – 808394.

41 Loehfelm T. W. Identification and characterization of an *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein / T. W. Loehfelm, N. R. Luke, A. A. Campagnari // *J. Bacteriol.* – 2008. – V. 190 (3). – P. 1036-1044.

42 Longo F. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii* / F. Longo, C. Vuotto, G. Donelli // *New Microbiologica.* – 2014. – V. 37. – P. 119-127.

43 McConnell M. J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models / M. J. McConnell, L. Actis, J. Pachón // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2013. – V. 37. P. 130-155.

44 Medically relevant *Acinetobacter* spe-

cies require a type II secretion system and specific membrane-associated chaperones for the export of multiple substrates and full virulence / C. M. Harding, R. L. Kinsella, L. D. Palmer et al. // *PLoS Pathog.* – 2016. – V. 12. – e1005391.

45 Molecular analysis and expression of *bap* gene in biofilm-forming multi drug-resistant *Acinetobacter baumannii* / O. Azizi, F. Shahchegarhi, H. Salimizand et al. // *Rep. Biochem. Mol. Bio.* – 2016. – V. 5 (1). – P. 62.

46 Multidrug resistance related to biofilm formation in *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* clinical strains from different pulsotype / P. A. de Campos, S. Royer, D. W. da Fonseca Batista et al. // *Curr. Microbiol.* – 2016. – V. 72 (5). – P. 617-627.

47 Multi-resistant infections in repatriated patients after natural disasters: lessons learned from the 2004 tsunami for hospital infection control / I. Uçkay, H. Sax, S. Harbarth et al. // *J. Hosp. Infect.* – 2008. – V. 68. – P. 1-8.

*A. V. Lavrinenko*

*VIRULENT ACINETOBACTER BAUMANNII*

*Shared laboratory of scientific-research center NCJSC «Karaganda medical university» (Karaganda, Kazakhstan)*

In recent years, *Acinetobacter baumannii* is one of the most important nosocomial pathogens all over the world. *A. baumannii* is known for its ability to survive for a long period in hospitals, is prone to the development of multiple antibiotic resistance, and its role in the development of serious infections in critical patients is also undeniable. The article describes the main virulence factors of *A. baumannii* – pili, lipopolysaccharides, outer membrane vesicles, lipases, biofilms, endotoxin, capsular polysaccharide, secretion system. The virulence factors described and the accumulated resistance mechanisms form a serious nosocomial pathogen.

**Key words:** *Acinetobacter baumannii*, antibiotic resistance, pathogenesis of *A. baumannii*, MDR *A. baumannii*, virulence, physicochemical factors

*A. B. Лавриненко*

*ВИРУСҒЫҚ АСИНЕТОБАКТЕР БАУМАННИИ*

*«Қарағанды медициналық университеті» НАО ғылыми-зерттеу орталығының ұжымдық пайдалану зертханасы (Қарағанды, Қазақстан)*

Соңғы жылдары *Acinetobacter baumannii* – бүкіл әлемде таралған ең маңызды нозокомиалды қоздырғыштардың бірі. *A. baumannii* ауруханаларда ұзақ уақыт өмір сүру қабілетімен танымал, антибиотиктерге қарсы тұрақтылықтың дамуына бейім, сонымен қатар оның ауыр науқастардағы ауыр инфекциялар дамуындағы рөлі даусыз. Мақалада *A. baumannii* вируленттілігінің негізгі факторлары – ішкен, липополисахаридтер, сыртқы мембраналық везикулалар, липазалар, биофильмдер, эндотоксин, капсулалы полисахаридтер, секреция жүйесі сипатталған. Сипатталған вируленттілік факторлары және жинақталған қарсылық механизмдері ауыр нозокомиальды патогенді құрайды.

**Кілт сөздер:** *Acinetobacter baumannii*, антибиотикке төзімділік, *A. baumannii* патогенезі, *A. baumannii* MDR, вируленттілік, физика-химиялық факторлар