

Вирулентность потенциально патогенных нетуберкулезных микобактерий. Обзор

Б.И. Вишнеvский, О.А. Маничева, Р.А. Щеголева, Т.Ф. Оттен

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
Минздрава России

Virulence of potentially pathogenic nontuberculous mycobacteria. Review

B.I. Vishnevskii, O.A. Manicheva, R.A. Shchegoleva, T.F. Otten

St. Petersburg Research Institute of the Phthisopulmonology of the Russian Ministry of Health

© Коллектив авторов, 2015 г.

Резюме

В обзоре приведены данные об основных возбудителях микобактериоза и возрастающей роли этого заболевания в период глобального распространения ВИЧ-инфекции. Цель обзора: на примере отдельных основных видов потенциально патогенных НТМ показать общие с микобактериями туберкулеза (МБТ) генетические детерминанты и факторы вирулентности и особенности вирулентного профиля возбудителей микобактериоза. Представлены методы определения вирулентности НТМ. Показано, что для проявления вирулентных свойств НТМ, как и МБТ, наибольшее значение имеют два феномена — адаптация возбудителя к условиям макроорганизма-хозяина и вызываемые микобактериями токсические и некротические повреждения (агрессия) на молекулярном, клеточном, органном и организменном уровнях. Сходные факторы вирулентности — это компоненты клеточной стенки, такие как липоарабиноманнан, гликопептидолипиды, димикоцерозоат фтиоцерола (phthiocerol dimicoserosates), система секреции VII типа (ESX), гены, кодирующие один из главных белковых факторов вирулентности — ESAT-6. Основные отличия факторов вирулентности НТМ — продукция экзотоксина (миколактон) и наличие плазмид, ассоциированных с вирулентностью. Кроме того, определенную связь с вирулентностью НТМ имеет морфология колоний,

в последние годы считается, что более вирулентными являются шероховатые (грубые) колонии. Для вирулентности основного возбудителя микобактериоза — *M. avium complex* характерна ее связь с принадлежностью к определенному серотипу; установлено, что более вирулентными являются серовары 4 и 8. Поскольку НТМ обладают природной резистентностью ко многим антимикобактериальным средствам, новой парадигмой, как и для МБТ, является использование в качестве мишеней для создания новых лекарственных средств различных факторов вирулентности, таких как экзотоксин миколактон, секреторные системы Esx-1 и некоторые другие.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии; вирулентность; факторы вирулентности

Summary

The review presents data on genetic determinants and virulence factors of potentially pathogenic nontuberculous mycobacteria (NTM) in comparison with the virulence of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). The purpose of the review — on the example of some basic species of potentially pathogenic NTM show genetic determinants and virulence factors, which are common with *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), and show particularity of virulence profile of mycobacteriosis agent. We submitted

some basic methods of determining the virulence of the HTM. It is shown that for the manifestation of virulence NTM as well as *Mtb* are the most important two phenomena — 1) an adaptation of the pathogen to the conditions of the host; 2) toxic and necrotic lesions (aggression) which caused by *Mycobacterium* at the molecular, cellular, organ and organism levels. Similar virulence factors are a cell wall components, such as lipoarabinomannan, glycopeptidolipids, phthiocerol dimycocerosate, secretion system of type VII (ESX), and genes encoding one of the major protein virulence factors — ESAT-6. The main distinctions of NTM virulence factors are the exotoxin (mycolactone) production and the presence of plasmids associated with virulence. In addition, the morphology

of the colonies have certain relation with the virulence of NTM, in recent years it is believed that rough colony are more virulent. For the virulence of *M. avium* complex which is a principal pathogen of mycobacteriosis is typical the linkage with belonging to a particular serotype, it was found that serovars 4 and 8 are more virulent. Since NTM have a natural resistance to many antimycobacterial agents, a new paradigm (as well as the *Mtb*), is to use different virulence factors, such as exotoxin mycolactone, secretory system Esx-1 and some other as targets for creation of new drugs.

Keywords: *nontuberculous mycobacteria*; virulence; virulence factors

Введение

В настоящее время во всем мире значительно возрос удельный вес заболеваний, вызываемых потенциально патогенными нетуберкулезными микобактериями (НТМ), являющимися возбудителями микобактериоза [1]. Оценить уровень заболеваемости микобактериозами в Российской Федерации сложно, так как отсутствует их официальная статистическая регистрация. В Санкт-Петербурге удельный вес НТМ среди выделенных микобактерий за период с 2006 по 2013 г. увеличился с 0,3 до 2%, а заболеваемость микобактериозом возросла в 18 раз (!) — с 0,3 до 0,73 на 100 000 населения [2].

Род микобактерий насчитывает более 150 видов. Потенциально патогенные нетуберкулезные микобактерии занимают промежуточное положение между вирулентными абсолютными патогенами (*M. tuberculosis complex*, *M. leprae*) и сапрофитами. Они являются убиквитарными (повсеместными), широко распространены в почве и воде, в том числе водопроводной, аквариумах, системах горячего водоснабжения и кондиционирования. Вызывают заболевания у птиц (*M. avium complex*, МАС), домашних и холоднокровных животных [3]. В частности, *M. marinum* sp.012931 вызвал серьезные повреждения на фермах аквакультуры в Японии [4]. Тем не менее нетуберкулезные микобактерии вызывают у человека широкий спектр клинических заболеваний, имеющих общее название микобактериоз. Наиболее часто встречаются легочные заболевания с широким спектром возбудителей НТМ, лимфаденит у детей, различные поражения кожи [5], а также поражения других органов.

Микобактериоз (лат. *Mycobacteriosis*) — инфекционное заболевание животных и человека, возбудителями которого являются представители большой

группы НТМ — «других (нежели возбудители туберкулеза и лепры) микобактерий», согласно МКБ-10.

Предрасполагающими факторами развития микобактериоза являются, главным образом, нарушения иммунитета, к которым приводят лечение иммунодепрессантами, старческий возраст, сахарный диабет, хронические легочные заболевания (пневмокониозы, силикоз и др.), хирургические вмешательства, хронический стресс, а также многие другие заболевания и состояния [6, 7]. Однако в последние годы появились сообщения, что микобактериозу могут быть подвержены и иммунокомпетентные лица [8], что делает проблему еще более актуальной.

Прогрессирование патологии, вызываемой НТМ, в значительной мере обусловлено распространением ВИЧ-инфекции [9]. Более того, можно считать, что микобактериозы у ВИЧ-инфицированных пациентов — это индикаторы развития СПИД [7].

Условно-патогенные микобактерии — основные возбудители микобактериоза

Медленнорастущие микобактерии: *M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. xenopi*, *M. szulgai*, *M. malmoense*, *M. ulcerans*, *M. marinum*, *M. haemophilum*, *M. gastri*, *M. silvaticum*, *M. asiaticum*, *M. genavese*. Быстрорастущие микобактерии: *M. fortuitum-chelonae complex*, *M. smegmatis*, *M. cosmeticum*, *M. mucogenicum*, *M. wolinsky* [10].

В настоящее время основным возбудителем микобактериоза у человека является *M. avium complex* (МАС). В пределах вида *M. avium* выделяют несколько подвидов, которые ассоциированы с определенным кругом хозяев, экологическими и географическими характеристиками штаммов. Наибольшее клиническое значение имеют микроорганизмы *M. avium subsp. hominissuis*, вызывающие микобактериоз у людей

(в том числе ВИЧ-инфицированных) и свиней. *M. avium* subsp. *avium*, *silvaticum* и *paratuberculosis* поражают в основном птиц и/или диких и домашних животных [11].

С начала 1990-х гг. в связи с эпидемией СПИДа спектр видов и клинические формы микобактериоза изменились. В настоящее время микобактериоз у больных СПИДом вызывают преимущественно *M. avium hominisuis*, а *M. intracellulare* — значимо реже, при том что в эпоху до СПИДа частота выделения этих видов при легочной форме заболевания была сходной [12].

Среди быстрорастущих МБ наиболее часто вызывают легочные болезни *M. abscessus* [13, 14]. Редко отмечают случаи заболевания здоровых людей сапрофитными видами микобактерий, такими как *M. gordonae* [15], *M. peregrinum* [16], и некоторыми другими, например *M. lentiflavum* [17].

Помимо МАС, наибольшее внимание привлекают заболевания, вызываемые *M. ulcerans* (возбудитель язвы Бурули), которые стоят на третьем месте среди всех микобактериальных инфекций [7], а также *M. abscessus* [8].

Вирулентность как степень патогенности является ключевым понятием для возбудителей инфекционных заболеваний. Изучение вирулентности НТМ является чрезвычайно сложной проблемой вследствие многочисленности возбудителей микобактериоза и достаточно слабой природной патогенности: случаев передачи микобактериоза от человека к человеку не зафиксировано. Следует подчеркнуть, что вирулентность возбудителя не существует сама по себе, а реализуется всегда только в системе хозяин-патоген, и потому ее уровень самым тесным образом зависит от чувствительности или резистентности макроорганизма к данной инфекции. Более того, в дефиниции A. Casadevall и L. Pirofski [18] указано, что вирулентность является отражением результатов взаимодействий хозяин-микроб в восприимчивом организме, а не стабильной или предсказуемой чертой микроорганизма. Как видно из вышеизложенного, это положение наиболее актуально для вирулентности НТМ.

Подробный разбор факторов и механизмов вирулентности каждого вида НТМ — возбудителя микобактериоза — тема для обширной монографии. Цель этого обзора: на примере отдельных основных видов потенциально патогенных НТМ показать, какие факторы вирулентности являются общими с микобактериями туберкулеза (МБТ) и в чем их отличие.

Методы определения вирулентности НТМ

Так же как в случае МБТ, нет единого универсального метода определения вирулентности НТМ.

Исследования проводятся на морских свинках и мышках (*M. fortuitum*, *M. avium*) [11, 19], на рыбах и лягушках (*M. marinum*) [20, 21], на клеточной культуре мышинных макрофагов и человеческих макрофагов ТНР-1 (*M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*) [22, 23], а также на простейших (*Protozoa amoeba*, *Acanthamoeba castellanii*) [24], и даже такой экзотической модели, как личинки комаров (возбудитель язвы Бурули *M. ulcerans*) [25].

Вследствие слабой природной патогенности НТМ исследователи проводили изменение реактивности организма лабораторных животных для выявления скрытой вирулентности. С этой целью применяли гидрокортизон, коклюшную моновакцину, одновременное введение двуоксида кремния, циклофосамида и кортизона [6].

В СПб НИИФ разработан оригинальный метод определения вирулентности МБТ, основанный на чувствительности тканей ЦНС к возбудителю туберкулеза, способом внутрочерепного заражения морских свинок микобактериальной взвесью. Критерием оценки степени вирулентности служил нейропаралитический комплекс — паралич задних конечностей [26]. Этот метод был применен и для изучения вирулентности МАС с установленным экспериментальным путем 10-кратным увеличением дозы инфекта по сравнению с определением вирулентности МБТ.

Определение вирулентности НТМ этим методом позволяет исследовать патогенные свойства *M. avium* без предварительного ослабления реактивности организма животных, не прибегать к вскрытию всех экспериментальных животных и получать количественную оценку вирулентности.

Исследовано 18 культур *M. avium*, выделенных от больных микобактериозом. В ходе эксперимента были проведены выборочное вскрытие и посев органов животных, зараженных культурой разной степени вирулентности. Для вскрытия взяты погибшие в период эксперимента морские свинки с развившимся параличом и животные, умерщвленные эфиром по окончании наблюдения. Установлено, что независимо от степени патологического процесса, развившегося в результате заражения, внутренние органы животных не имели специфических морфологических изменений. В то же время посев органов животных (легкие, селезенка и печень) дал рост культуры *M. avium* в материале из селезенки и печени. По-видимому, в организме происходило гематогенное обсеменение внутренних органов, которое не сопровождалось патологическим процессом в органах и тканях животных. Большинство исследованных культур (56,1%) имели низкую степень вирулентности, высокая степень вирулентности выявлена только у 21,1% культур [6].

Факторы и механизмы вирулентности НТМ

Механизмы вирулентности НТМ, как и МБТ, имеют общие черты для всех инфекционных патогенов. Это: адгезия — способность микроорганизма прикрепляться к клеткам организма-хозяина с помощью различных адгезинов (различных белков, тейхоевых кислот, липополисахаридов); инвазия — проникновение в клетки хозяина за счет продукции определенных ферментов (гиалуронидаза, нейраминидаза), а также факторов, подавляющих клеточную защиту; адаптация к условиям макроорганизма-хозяина за счет ряда механизмов, позволяющих «ускользнуть» от иммунологических факторов защиты, включая персистенцию, т. е. переход в дормантное состояние; агрессия — противостояние защитным (иммунным) факторам макроорганизма за счет продукции различных ферментов [27].

Принято считать, что у НТМ отсутствует корд-фактор, обуславливающий рост микроколоний МБТ в виде «жгутов» и «кос» (kord (англ.) — шнур) и играющий существенную роль в вирулентности МБТ. На этом даже основан дифференциально-диагностический признак различия микроколоний микобактерий. Однако на примере *M. marinum* при сканирующей электронной микроскопии ультраструктуры микобактерий также обнаружены микроскопические «шнуры» и показана сильная корреляция между микроскопическими шнурами, шероховатой морфологией колоний и повышенной выживаемостью НТМ внутри макрофагов [28].

В литературе приведены противоречивые сведения о связи вирулентности с морфологией колоний НТМ (прозрачные, гладкие либо грубые, шероховатые). Однако исследования последних лет свидетельствуют о большей вирулентности шероховатых (грубых) колоний НТМ. По данным T.R. Da Silva и соавт. [29], непрозрачные колонии *M. fortuitum* в 4–9 раз сильнее ингибировали производство оксида азота, индуцированного в макрофагах гамма-интерфероном, а также ограничивали слияние фагосомы с лизосомой. Имеются данные, что шероховатые *M. scrofulaceum* вызывают более выраженные воспалительные реакции и обладают большей вирулентностью, чем гладкие [30]. На это же указывают исследования с *M. abscessus*, выделенных от больных с хроническими поражениями легких [31].

Из других фенотипических видов изменчивости НТМ, которые могут ассоциироваться с вирулентностью, является принадлежность к определенному серовару. Так, для вирулентности *M. avium* наибольшее значение имеют серовары 4 и 8 [6, 7, 32, 33]. Показательно, что у *M. avium* сероваров 4 и 8 была наиболее

выражена гемолитическая активность, поскольку гемолизин является одним из факторов вирулентности НТМ, необходимой для инвазии в клетки макроорганизма-хозяина [32, 34].

Важнейшими факторами вирулентности как возбудителей туберкулеза и лепры, так и ряда потенциально патогенных микобактерий являются фенольные гликолипиды, в частности липоарабиноманнан (LAM), гликопептидолипиды (GPLs) и phthiocerol dimycoserolates (PDIMs) клеточной стенки микобактерий. Это относится главным образом к MAC [35, 33], а также *M. kansasii* [36], *M. marinum* [37, 38]. Установлено, что гликопептидолипиды *M. smegmatis* специфически ингибируют фагоцитоз в человеческих макрофагах [39]. Как показали исследования [40], штаммы *M. marinum*, в которых отсутствовали один или оба этих липида, были авирулентными. Кроме того, эти липиды играют существенную роль в образовании микобактериальных биопленок как факторов адаптации туберкулезных и оппортунистических микобактерий [35].

В отличие от МБТ, некоторые виды НТМ продуцируют экзотоксин — миколактон, который является основным фактором вирулентности *M. ulcerans*. Миколактон по химической структуре представляет собой поликетидное производное макролида. Токсин имеет сродство к жировым клеткам, обладает цитотоксическим эффектом, способствуя развитию некротических процессов, и иммуносупрессивным действием, так как в некротической фазе заболевания снижается чувствительность кожных проб [25, 41]. Плазмиды, ответственные за экспрессию миколактона, обнаружены и у других НТМ [42].

Следует подчеркнуть, что плазмиды (внехромосомные генетические элементы), в отличие от МБТ, у которых они не обнаружены, играют важную роль в вирулентности НТМ. Экспериментально доказано, что MAC, несущие плазмиды, обладали высокой каталазной активностью и вирулентностью для мышей, в то время как штаммы, свободные от плазмид, — низкой [43, 44]. На существенное значение плазмид в вирулентности НТМ указывает и тот факт, что наибольшая частота носительства плазмид была у клинических изолятов MAC — 31% против 1% среди изолятов из окружающей среды [45].

Выявлена уникальная плазида рМАН135 в *M. avium hominissuis*, которая в совокупности содержит гены, гомологичные генам МБТ, связанным с патогенностью, в частности с биосинтезом микобактина (микобактин — сидерофор, необходимый для захвата микобактериями железа, уровень которого играет существенную роль во внутриклеточном размножении микобактерий) и VII типом секреции протеинов, присутствующим только микобактериям [46].

НТМ, как и МБТ, обладают комплексом генов, детерминирующих различные факторы вирулентности. Один из основных генетических локусов вирулентности RD1 (Region of Difference 1) играет ключевую роль в патогенности *M. tuberculosis*. Делеция этого локуса приводит к аттенуации *M. tuberculosis*, а внедрение его в геном BCG повышает вирулентность вакцинного штамма [47]. Микобактерии отличаются от других патогенов тем, что у них обнаружен дополнительный тип секреции продуктов жизнедеятельности клетки во внешнюю среду (VII тип), известный как ESX-система [48]. Особый интерес представляют секретируемые этой системой низкомолекулярные белковые факторы вирулентности, в частности ESAT-6, который считается главным белковым фактором вирулентности МБТ, и связанный с ним CFP-10 [27]. Гены, кодирующие систему секреции этих двух иммуногенных белков, находятся в локусе RD1. Эти белки обладают разнообразными свойствами: способны инактивировать макрофаги, предупреждать слияние фаго- и лизосомы — один из важных механизмов избегания внутриклеточного киллинга. Некоторые виды потенциально патогенных НТМ также имеют гены, кодирующие ESAT-6, SFP-10, — *M. kansasii*, *M. szulga* и *M. marinum* [49, 50]. Система секреции ESX-1, ответственная за секрецию белков ESAT-6 и CFP-10, играет важнейшую роль в вирулентности *M. marinum* [51, 52], но, в отличие от МБТ, гены, необходимые для секреции ESAT-6 системой секреции ESX-1, находятся за пределами локуса RD1 [53].

НТМ, как и МБТ, способны влиять на различные стороны сложных взаимоотношений с клетками макроорганизма, модифицируя различные механизмы иммунитета организма-хозяина. Так, ESX-5 система секреции *M. marinum* модулирует макрофагальный ответ, изменяя уровень TNF- α , IL-6, и существенно индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов [54, 55]. Клинические штаммы *M. kansasii* могут индуцировать гибель макрофагов макроорганизма [56].

Заключение

Исследование вирулентности потенциально патогенных НТМ имеет не только фундаментальное, но и практическое значение, поскольку может дать дополнительную информацию для анализа клинического течения микобактериоза и его прогноза, тем более что в настоящее время практически нет работ о клиническом значении вирулентности возбудителей микобактериоза.

Для проявления вирулентных свойств НТМ, как и МБТ, наибольшее значение имеют два феномена — адаптация возбудителя к условиям макроорганизма-хозяина и вызываемые микобактериями токсические и некротические повреждения (агрессия) на молекулярном, клеточном, органном и организменном уровнях.

Основные отличия факторов вирулентности НТМ — это продукция экзотоксина (миколактон) и наличие плазмид, ассоциированных с вирулентностью. Кроме того, определенную связь с вирулентностью НТМ имеет морфология колоний, в последние годы считается, что более вирулентными являются шероховатые (грубые) колонии. Для вирулентности основного возбудителя микобактериоза — МАС связь с вирулентностью имеет принадлежность к определенному серотипу; установлено, что более вирулентными являются серовары 4 и 8.

Отсутствие зафиксированных фактов передачи возбудителей микобактериоза от человека к человеку свидетельствует, что формирование вирулентного профиля условно-патогенных НТМ зависит главным образом от генетических/видовых особенностей бактерий и горизонтальной передачи генетического материала, от повышенной (в силу разных причин) чувствительности макроорганизма-хозяина к инфекции, в отличие от МБТ, вирулентность которых формируется, в том числе, в результате селекции штаммов, наиболее адаптированных к хозяину на организменном и популяционном уровнях.

Трудной задачей является лечение микобактериоза, поскольку НТМ обладают природной резистентностью ко многим антимикобактериальным средствам. В этом отношении новой парадигмой, как и для МБТ, является использование в качестве мишеней для создания новых лекарственных средств различных факторов вирулентности [57], таких как экзотоксин миколактон [58, 59] секреторные системы Esx-1 и некоторые другие.

Проблема вирулентности потенциально патогенных НТМ имеет еще один немаловажный аспект, связанный с установленным обменом генетической информацией у бактерий, в том числе и межвидовым [60]. Межвидовое приобретение генов вирулентности известными микроорганизмами может привести к возникновению новых патогенов с непредсказуемыми свойствами. Из потенциально патогенных НТМ наиболее активно приобретают гены из разных источников *M. marinum* и *M. avium* [61], что требует мониторинга их вирулентности.

Список литературы

1. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review // Clin. Chest Med. — 2015. — Vol. 36, N 1. — P. 13–34.
2. Оттен Т.Ф., Мясникова Е.Б., Матвеева Н.Г., Тарасова И.В., Гончаренко Н.А. Микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями и его взаимосвязь с окружающей средой: мат-лы III Международного экологического форума, СПб., 21–24 сентября 2014 г.) // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Спец. выпуск. — С. 101–102.
3. Falkinham J.O. Epidemiology of Infection by Nontuberculous Mycobacteria // Clin. Microbiol. Rev. — 1996. — Vol. 9, N 2. — P. 177–215.
4. Kurokawa S., Kabayama J., Hwang S.D., Nho S.W., Hikima J., Jung T.S., Kondo H., Hirono I., Takeyama H., Mori T., Aoki T. Whole genome analyses of marine fish pathogenic isolate, *Mycobacterium* sp. 012931 // Mar. Biotechnol (NY). — 2014. — Vol. 16, N 5. — P. 572–579. doi: 10.1007/s10126-014-9576-x
5. Van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections // Semin Respir Crit. Care Med. — 2013. — Vol. 34, N 1. — P. 103–109. doi: 10.1055/s-0033-1333569.
6. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. — СПб., 2005. — 218 с.
7. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. — М., 2008. — 254 с.
8. Orme I.M., Ordwa D.J. Host response to nontuberculous mycobacterial infections of current clinical importance // Infect. Immun. — 2014. — Vol. 82, N 9. — P. 3516–3522. doi: 10.1128/IAI.01606-13. doi:10.1128/IAI.01606-13.
9. Оттен Т.Ф., Фоменкова Н.В., Леонова О.Н., Пантелева А.М., Трофимова Н.Н., Малашенков Е.А. Нетуберкулезные микобактерии возбудители оппортунистических заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией: мат-лы X съезда ВНПОЭМП, Москва, 12–13 апреля 2012 г. // Инфекция и иммунитет. — 2012. — Т. 2, № 1–2. — С. 420–421.
10. Оттен Т.Ф. Условно-патогенные микобактерии // Руководство по медицинской микробиологии. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика. Книга III. — Т. I. — М.: БИНОМ, 2013. — 752 с.
11. González-Pérez M., Mariño-Ramírez L., Parra-López C.A., Murcia M.I., Marquina B., Mata-Espinoza D., Rodríguez-Míguez Y., Vaay-Guzman G.J., Huerta-Yepez S., Hernandez-Pando R. Virulence and immune response induced by *Mycobacterium avium* complex strains in a model of progressive pulmonary tuberculosis and subcutaneous infection in BALB/c mice // Infect. Immun. — 2013. — Vol. 81, N 11. — P. 4001–4012. doi: 10.1128/IAI.00150–13.
12. Falkinham J.O. The changing pattern of nontuberculous mycobacterial disease // Can. J. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 14, N 5. — P. 281–286. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2094944/pdf/JID14281.pdf>.
13. Ko Y., Kim W., Shin B.S., Yoo H., Eom J.S., Lee J.H., Jhun B.W., Kim S.Y., Choi G.E., Shin S.J., Koh W.J. Nontuberculous mycobacterial lung disease caused by *Mycobacterium chelonai*: A case report // Tuberc Respir. Dis. (Seoul). — 2013. — Vol. 74, N 4. — P. 191–194. doi: 10.4046/trd.2013.74.4.191.
14. Van Ingen J., de Zwaan R., Dekhuijzen R.P., Boeree M.J., van Soolingen D. Clinical relevance of *Mycobacterium chelonae-abscessus* group isolation in 95 patients // J. Infect. — 2009. — Vol. 59, N 5. — P. 324–331. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2009.08.016>.
15. Nakazawa A., Hagiwara E., Ikeda S., Oda T., Komatsu S., Ogura T. A case of pulmonary *Mycobacterium gordonae* infection diagnosed by gastric juice culture and successfully treated with multidrug chemotherapy // Kekkaku. — 2012. — Vol. 87, N 11. — P. 727–731.
16. Sawahata M., Hagiwara E., Ogura T., Komatsu S., Sekine A., Tsuchiya N., Takahashi H. Pulmonary mycobacteriosis caused by *Mycobacterium peregrinum* in a young, healthy man // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. — 2010. — Vol. 48, N 11. — P. 866–870.
17. Casadevall A., Pirofski L. Host-Pathogen Interactions: Redefining the Basic Concepts of Virulence and Pathogenicity // Infection and immunity. — 1999. — Vol. 67, N 8. — P. 3703–3713. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC96643/pdf/ii003703.pdf>.
18. Parti R.P., Shrivastava R., Srivastava S., Subramanian A.R., Roy R., Srivastava B.S., Srivastava R. A transposon insertion mutant of *Mycobacterium fortuitum* attenuated in virulence and persistence in a murine infection model that is complemented by Rv3291c of *Mycobacterium tuberculosis* // Microb. Pathog. — 2008. — Vol. 45, N 5–6. — P. 370–376. doi: 10.1016/j.micpath.2008.08.008.
19. Cosma C.L., Swaim L.E., Volkman H., Ramakrishnan L., Davis J.M. Zebrafish and frog models of *Mycobacterium marinum* infection // Curr. Protoc. Microbiol. — 2006. — Chapter 10, Unit 10B.2. doi: 10.1002/0471729256.mc10b02s3
20. Ostland V.E., Watral V., Whipps C.M., Austin F.W., St-Hilaire S., Westerman M.E., Kent M.L. Biochemical, molecular, and virulence characteristics of select *Mycobacterium marinum* isolates in hybrid striped bass *Morone chrysops* x *M. saxatilis* and zebrafish *Danio rerio* // Dis Aquat Organ. — 2008. — Vol. 79, N 2. — P. 107–118. doi: 10.3354/dao01891.
21. Helguera-Repetto A.C., Chacon-Salinas R., Cerna-Cortes J.F., Rivera-Gutierrez S., Ortiz-Navarrete V., Estrada-Garcia I., Gonzalez-y-Merchand J.A. Differential macrophage response to slow- and fast-growing pathogenic mycobacteria // Biomed. Res. Int. — 2014. — 2014:916521. doi: 10.1155/2014/916521.
22. Bohsali A., Abdalla H., Velmurugan K., Briken V. The non-pathogenic mycobacteria *M. smegmatis* and *M. fortuitum* induce rapid host cell apoptosis via a caspase-3 and TNF dependent pathway // Biol. Chem. — 2003. — Vol. 19, N 5. — P. 1291–1300.
23. Kennedy G.M., Morisaki J.H., Champion P.A. Conserved mechanisms of *Mycobacterium marinum* pathogenesis within the environmental amoeba *Acanthamoeba castellanii* // Appl. Environ. Microbiol. — 2012. — Vol. 78, N 6. — P. 2049–2052. doi: 10.1128/AEM.06965-11.
24. Tobias N.J., Seemann T., Pidot S.J., Porter J.L., Marsollier L., Marion E., Letournel F., Zakir T., Aзуolas J., Wallace J.R., Hong H., Davies J.K., Howden B.P., Johnson P.D. Mycolactone gene expression is controlled by strong SigA-like promoters with utility in studies of *Mycobacterium ulcerans* and buruli ulcer // PLoS Negl. Trop. Dis. — 2009. — Vol. 3, N 11. — e553. doi: 10.1371/journal.pntd.0000553.
25. Граценкова О.В., Зыков М.П. Способ определения вирулентности микобактерий туберкулеза // Пробл. туб. — 1985. — № 8. — С. 3–9.
26. Прозоров А.А., Даниленко В.Н. Микобактерии туберкулезного комплекса: геномика, молекулярная эпидемиология, пути эволюции // Успехи современной биологии. — 2011. — Т. 131, № 3. — С. 227–243.
27. Julián E., Roldán M., Sánchez-Chardi A., Astola O., Agustí G., Luquin M. Microscopic Cords, a Virulence-Related Charac-

- teristic of *Mycobacterium tuberculosis*, Are Also Present in Nonpathogenic *Mycobacteria* // *J. Bacteriol.* — 2010. — Vol. 192, N 7. — P. 1751–1760. doi: 10.1128/JB.01485-09.
28. *Da Silva T.R., De Freitas J.R., Silva Q.C., Figueira C.P., Roxo E., Leão S.C., De Freitas L.A., Veras P.S.* Virulent *Mycobacterium fortuitum* restricts NO production by a gamma interferon-activated J774 cell line and phagosome-lysosome fusion // *Infect. Immun.* — 2002. — Vol. 70, N 10. — P. 5628–5634. doi: 10.1128/IAI.70.10.5628-5634.2002.
 29. *Kim K.H., Kim T.S., Lee J.G., Park J.K., Yang M., Kim J.M., Jo E.K., Yuk J.M.* Characterization of Proinflammatory Responses and Innate Signaling Activation in Macrophages Infected with *Mycobacterium scrofulaceum* // *Immune Netw.* — 2014. — Vol. 14, N 6. — P. 307–320. doi: 10.4110/in.2014.14.6.307.
 30. *Park I.K., Hsu A.P., Tettelin H., Shallom S.J., Drake S.K., Ding L., Wu U.I., Adamo N., Prevots D.R., Olivier K.N., Holland S.M., Sampaio E.P., Zelazny A.M.* Clonal Diversification and Changes in Lipid Traits and Colony Morphology in *Mycobacterium abscessus* Clinical Isolates // *J. Clin. Microbiol.* — 2015. — Vol. 53, N 11. — P. 3438–3447. doi: 10.1128/JCM.02015-15.
 31. *Park I.K., Hsu A.P., Tettelin H., Shallom S.J., Drake S.K., Ding L., Wu U.I., Adamo N., Prevots D.R., Olivier K.N., Holland S.M., Sampaio E.P., Zelazny A.M.* Clonal Diversification and Changes in Lipid Traits and Colony Morphology in *Mycobacterium abscessus* Clinical Isolates // *J. Clin. Microbiol.* — 2015. — Vol. 53, N 11. — P. 3438–3447. doi: 10.1128/JCM.02015-15.
 32. *Guirado E., Arcos J., Knaup R., Reeder R., Betz B., Cotton C., Patel T., Pfaller S., Torrelles J.B., Schlesinger L.S.* Characterization of clinical and environmental *Mycobacterium avium* spp. isolates and their interaction with human macrophages // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, N 9. — e45411. doi: 10.1371/journal.pone.0045411.
 33. *Hanada K.* Hemolytic activity of *Mycobacterium kansasii* // *Kekkaku.* — 1990. — Vol. 65, N 7. — P. 489–492.
 34. *Schorey J.S., Sweet L.* The mycobacterial glycopeptidolipids: structure, function, and their role in pathogenesis // *Glycobiology.* — 2008. — Vol. 18, N 11. — P. 832–841. doi: 10.1093/glycob/cwn076.
 35. *Guérardel Y., Maes E., Briken V., Chirat F., Leroy Y., Loch C., Strecker G., Kremer L.* Lipomannan and lipoarabinomannan from a clinical isolate of *Mycobacterium kansasii*: novel structural features and apoptosis-inducing properties // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, N 38. — P. 36637–36651. doi: 10.1074/jbc.M305427200.
 36. *Chavadi S.S., Edupuganti U.R., Vergnolle O., Fatima I., Singh S.M., Soll C.E., Quadri L.E.* Inactivation of *tesA* reduces cell wall lipid production and increases drug susceptibility in mycobacteria // *J. Biol. Chem.* — 2011. — Vol. 286, N 28. — P. 24616–24625. doi: 10.1074/jbc.M111.247601.
 37. *Vergnolle O., Chavadi S.S., Edupuganti U.R., Mohandas P., Chan C., Zeng J., Kopylov M., Angelo N.G., Warren J.D., Soll C.E., Quadri L.E.* Biosynthesis of cell envelope-associated phenolic glycolipids in *Mycobacterium marinum* // *J. Bacteriol.* — 2015. — Vol. 197, N 6. — P. 1040–1050. doi: 10.1128/JB.02546-14.
 38. *Villeneuve C., Etienne G., Abadie V., Montrozier H., Bordier C., Laval F., Daffe M., Maridonneau-Parini I., Astarie-Dequeker C.* Surface-exposed glycopeptidolipids of *Mycobacterium smegmatis* specifically inhibit the phagocytosis of mycobacteria by human macrophages. Identification of a novel family of glycopeptidolipids // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 171, N 4. — P. 2014–2023. doi: 10.1074/jbc.M306554200.
 39. *Villeneuve C., Etienne G., Abadie V., Montrozier H., Bordier C., Laval F., Daffe M., Maridonneau-Parini I., Astarie-Dequeker C.* Surface-exposed glycopeptidolipids of *Mycobacterium smegmatis* specifically inhibit the phagocytosis of mycobacteria by human macrophages. Identification of a novel family of glycopeptidolipids // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 171, N 4. — P. 2014–2023. doi: 10.1074/jbc.M306554200.
 40. *Deshayes C., Angala S.K., Marion E., Brandli I., Babonneau J., Preisser L., Eyangoh S., Delneste Y., Legras P., De Chastellier C., Stinear T.P., Jackson M., Marsollier L.* Regulation of mycolactone, the *Mycobacterium ulcerans* toxin, depends on nutrient source // *PLoS Negl. Trop. Dis.* — 2013. — Vol. 14, N 7(11). — e2502. doi: 10.1371/journal.pntd.0002502.
 41. *Käser M., Hauser J., Small P., Pluschke G.* Large sequence polymorphisms unveil the phylogenetic relationship of environmental and pathogenic mycobacteria related to *Mycobacterium ulcerans* // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2009. — Vol. 75, N 17. — P. 5667–5675. doi: 10.1128/AEM.00446-09
 42. *Pethel M.L., Falkinham J.O.* Plasmid influenced changes in *Mycobacterium avium* catalase activity // *Infect. and Immun.* — 1989. — Vol. 57, N 6. — P. 1714–1718.
 43. *Gangadharam P.R.1, Perumal V.K., Crawford J.T., Bates J.H.* Association of plasmids and virulence of *Mycobacterium avium* complex // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1988. — Vol. 137, N 1. — P. 212–214.
 44. *Jensen A.G., Bennedsen J., Rosdahl V.N.* Plasmid profiles of *M. avium-intracellulare* isolated from patients with AIDS or cervical lymphadenitis and from environmental samples // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1989. — Vol. 1. — P. 645–649.
 45. *Uchiya K., Takahashi H., Nakagawa T., Yagi T., Moriyama M., Inagaki T., Ichikawa K., Nikai T., Ogawa K.* Characterization of a novel plasmid, pMAH135, from *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10, N 2. — e0117797. doi: 10.1371/journal.pone.0117797.
 46. *Lewis K.N., Liao R., Guinn K.M., Hickey M.J., Smith S., Behr M.A., Sherman D.R.* Deletion of RD1 from *Mycobacterium tuberculosis* mimics bacilli Calmette-Guérin attenuation // *J. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 187. — P. 117–123. doi: 10.1086/345862.
 47. *DiGiuseppe Champion P.A., Cox J.S.* Protein secretion systems in mycobacteria // *Cell. Microbiol.* — 2007. — Vol. 9, N 6. — P. 1376–1384.
 48. *Van Ingen J., de Zwaan R., Dekhuijzen R., Boeree M., van Soolingen D.* Region of difference 1 in nontuberculous *Mycobacterium* species adds a phylogenetic and taxonomical character // *J. Bacteriol.* — 2009. — Vol. 191, N 18. — P. 5865–5867. doi: 10.1128/JB.00683-09.
 49. *Carlsson F., Joshi S.A., Rangell L., Brown E.J.* Polar localization of virulence-related Esx-1 secretion in mycobacteria // *PLoS Pathog.* — 2009. — Vol. 5, N 1. — e1000285. doi: 10.1371/journal.ppat.1000285.
 50. *Mba Medie F., Champion M.M., Williams E.A., Champion P.A.* Homeostasis of N- α -terminal acetylation of EsxA correlates with virulence in *Mycobacterium marinum* // *Infect Immun.* — 2014. — Vol. 82, N 11. — P. 4572–4586. doi: 10.1128/IAI.02153-14.
 51. *Joshi S.A.1, Ball D.A., Sun M.G., Carlsson F., Watkins B.Y., Aggarwal N., McCracken J.M., Huynh K.K., Brown E.J.* EccA1, a component of the *Mycobacterium marinum* ESX-1 protein virulence factor secretion pathway, regulates mycolic acid lipid synthesis // *Chem Biol.* — 2012. — Vol. 23, N 3. — P. 372–380.

52. Kennedy G.M., Hooley G.C., Champion M.M., Mba Medie F., Champion P.A. A novel ESX-1 locus reveals that surface-associated ESX-1 substrates mediate virulence in *Mycobacterium marinum* // J. Bacteriol. — 2014. — Vol. 196, N 10. — P. 1877–1888. doi: 10.1128/JB.01502.
53. Abdallah A.M., Savage N.D., van Zon M., Wilson L., Vandembroucke-Grauls C.M., van der Wel N.N., Ottenhoff T.H., Bitter W. The ESX-5 secretion system of *Mycobacterium marinum* modulates the macrophage response // J. Immunol. — 2008. — Vol. 181, N 10. — P. 7166–7175. doi: 10.4049/jimmunol.181.10.7166.
54. Abdallah A.M., Bestebroer J., Savage N.D., de Punder K., van Zon M., Wilson L., Korbee C.J., van der Sar A.M., Ottenhoff T.H., van der Wel N.N., Bitter W., Peters P.J. Mycobacterial secretion systems ESX-1 and ESX-5 play distinct roles in host cell death and inflammasome activation // J Immunol. — 2011. — Vol. 187, N 9. — P. 4744–4753.
55. Sohn H., Kim K.W., Kang H.B., Won C.J., Kim W.S., Lee B., Kwon O.J., Koh W.J., Shin S.J., Kim H.J. Induction of macrophage death by clinical strains of *Mycobacterium kansasii* // Microb. Pathog. — 2010. — Vol. 48, N 5. — P. 160–167. doi: 10.1016/j.micpath.2010.02.005.
56. Rahman S.A., Singh Y., Kohli S., Ahmad J., Ehtesham N.Z., Tyagi A.K., Hasnain S.E. Comparative analyses of nonpathogenic, opportunistic, and totally pathogenic mycobacteria reveal genomic and biochemical variabilities and highlight the survival attributes of *Mycobacterium tuberculosis* // MBio. — 2014. — Vol. 4, N 5(6). — e02020. doi: 10.1128/mBio.02020-14.
57. Scherr N., Gersbach P., Dangy J.P., Bomio C., Li J., Altmann K.H., Pluschke G. Structure-activity relationship studies on the macrolide exotoxin mycolactone of *Mycobacterium ulcerans* // PLoS Negl. Trop. Dis. — 2013. — Vol. 7(3). — e2143. doi: 10.1371/journal.pntd.0002143.
58. Porter J.L., Tobias N.J., Pidot S.J., Falgner S., Tuck K.L., Vettinger A., Hong H., Leadlay P.F., Stinear T.P. The cell wall-associated mycolactone polyketide synthases are necessary but not sufficient for mycolactone biosynthesis // PLoS One. — 2013. — Vol. 23, N 8(7). — e70520. doi: 10.1371/journal.pone.0070520. Print 2013.
59. Гинцбург А.Л., Ильина Т.О., Романова Ю.М. «QUORUME SENSING», или социальное поведение бактерий // Журн. микробиол. — 2003. — № 5. — С. 86–93.
60. Reva O., Korotetskiy I., Ilin A. Role of the horizontal gene exchange in evolution of pathogenic *Mycobacteria* // MC Evol. Biol. — 2015. — Vol. 15, Suppl. 1. — S. 2. doi: 10.1186/1471-2148-15-S1-S2.
4. Kurokawa S., Kabayama J., Hwang S.D., Nho S.W., Hikima J., Jung T.S., Kondo H., Hirono I., Takeyama H., Mori T., Aoki T. Whole genome analyses of marine fish pathogenic isolate, *Mycobacterium* sp. 012931 // Mar. Biotechnol (NY). — 2014. — Vol. 16, N 5. — P. 572–579. doi: 10.1007/s10126-014-9576-x.
5. Van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections // Semin. Respir. Crit. Care Med. — 2013. — Vol. 34, N 1. — P. 103–109. doi: 10.1055/s-0033-1333569.
6. Otten T.F., Vasilev A.V. Mikobakterioz. — Spb., 2005. — 218 s.
7. Litvinov V.I., Makarova M.V., Krasnova M.A. Netuberkuleznye mikobakterii. — M., 2008. — 254 s. (rus)
8. Orme I.M., Ordwa D.J. Host response to nontuberculous mycobacterial infections of current clinical importance // Infect. Immun. — 2014. — Vol. 82, N 9. — P. 3516–3522. doi: 10.1128/IAI.01606-13. doi:10.1128/IAI.01606-13.
9. Otten T.F., Fomenkova N.V., Leonova O.N., Pantelev A.M., Trofimova N.N., Malashenkov E.A. Netuberkuleznye mikobakterii vzbuditeli opportunisticheskix zabolevanij u bolnyx s vich infekcij: mat-ly X Sezda vnpoeemp, moskva, 12–13 aprelya 2012 // Infekcija i immunitet. — 2012. — T. 2, N 1–2. — S. 420–421. (rus)
10. Otten T.F. Uslovno-patogennye mikobakterii // Rukovodstvo po medicinskoj mikrobiologii. opportunisticheskie infekcii: vzbuditeli i etiologicheskaya diagnostika. Kniga III. — T. I. — M.: Binom, 2013. — 752 s. (rus)
11. González-Pérez M., Mariño-Ramírez L., Parra-López C.A., Murcia M.I., Marquina B., Mata-Espinoza D., Rodríguez-Míguez Y., Baay-Guzman G.J., Huerta-Yepez S., Hernandez-Pando R. Virulence and immune response induced by *Mycobacterium avium* complex strains in a model of progressive pulmonary tuberculosis and subcutaneous infection in BALB/c mice // Infect. Immun. — 2013. — Vol. 81, N 11. — P. 4001–4012. doi: 10.1128/IAI.00150-13.
12. Falkinham J.O. The changing pattern of nontuberculous mycobacterial disease // Can. J. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 14, N 5. — P. 281–286. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2094944/pdf/JID14281.pdf>.
13. Ko Y., Kim W., Shin B.S., Yoo H., Eom J.S., Lee J.H., Jhun B.W., Kim S.Y., Choi G.E., Shin S.J., Koh W.J. Nontuberculous mycobacterial lung disease caused by *Mycobacterium chelonae*: A case report // Tuberc Respir. Dis. (Seoul). — 2013. — Vol. 74, N 4. — P. 191–194. doi: 10.4046/trd.2013.74.4.191.
14. Van Ingen J., de Zwaan R., Dekhuijzen R.P., Boeree M.J., van Soolingen D. Clinical relevance of *Mycobacterium chelonae-abscessus* group isolation in 95 patients // J. Infect. — 2009. — Vol. 59, N 5. — P. 324–331. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2009.08.016>.
15. Nakazawa A., Hagiwara E., Ikeda S., Oda T., Komatsu S., Ogura T. A case of pulmonary *Mycobacterium gordonae* infection diagnosed by gastric juice culture and successfully treated with multidrug chemotherapy // Kekkaku. — 2012. — Vol. 87, N 11. — P. 727–731.
16. Sawahata M., Hagiwara E., Ogura T., Komatsu S., Sekine A., Tsuchiya N., Takahashi H. Pulmonary mycobacteriosis caused by *Mycobacterium peregrinum* in a young, healthy man // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. — 2010. — Vol. 48, N 11. — P. 866–870.
17. Casadevall A., Pirofski L. Host-Pathogen Interactions: Redefining the Basic Concepts of Virulence and Pathogenicity // Infection and immunity. — 1999. — Vol. 67, N 8. — P. 3703–3713. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC96643/pdf/ii003703.pdf>.

Bibliography

1. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review // Clin. Chest Med. — 2015. — Vol. 36, N 1. — P. 13–34.
2. Otten T.F., Myasnikova E.B., Matveeva N.G., Tarasova I.V., Goncharenko N.A. Mikobakterioz, vyzvannyj netuberkuleznymi mikobakteriyami i ego vzaimosvyaz s okruzhayushhej sredoj: mat-ly III Mezhdunarodnogo ekologicheskogo foruma, Spb, 21–24 sentyabrya 2014 g.) // Infekcija i immunitet. — 2014. — Spec. vypusk. — S. 101–102. (rus)
3. Falkinham J.O. Epidemiology of Infection by Nontuberculous *Mycobacteria* // Clin. Microbial. Rev. — 1996. — Vol. 9, N 2. — P. 177–215.

18. Parti R.P., Shrivastava R., Srivastava S., Subramanian A.R., Roy R., Srivastava B.S., Srivastava R. A transposon insertion mutant of *Mycobacterium fortuitum* attenuated in virulence and persistence in a murine infection model that is complemented by Rv3291c of *Mycobacterium tuberculosis* // *Microb. Pathog.* — 2008. — Vol. 45, N 5–6. — P. 370–376. doi: 10.1016/j.micpath.2008.08.008.
19. Cosma C.L., Swaim L.E., Volkman H., Ramakrishnan L., Davis J.M. Zebrafish and frog models of *Mycobacterium marinum* infection // *Curr. Protoc. Microbiol.* — 2006. — Chapter 10, Unit 10B.2. doi: 10.1002/0471729256.mc10b02s3.
20. Ostland V.E., Watral V., Whipps C.M., Austin F.W., St-Hilaire S., Westerman M.E., Kent M.L. Biochemical, molecular, and virulence characteristics of select *Mycobacterium marinum* isolates in hybrid striped bass *Morone chrysops* x *M. saxatilis* and zebrafish *Danio rerio* // *Dis Aquat Organ.* — 2008. — Vol. 79, N 2. — P. 107–118. doi: 10.3354/dao01891.
21. Helguera-Repetto A.C., Chacon-Salinas R., Cerna-Cortes J.F., Rivera-Gutierrez S., Ortiz-Navarrete V., Estrada-Garcia I., Gonzalez-y-Merchand J.A. Differential macrophage response to slow- and fast-growing pathogenic mycobacteria // *Biomed. Res. Int.* — 2014. — 2014:916521. doi: 10.1155/2014/916521.
22. Bohsali A., Abdalla H., Velmurugan K., Briken V. The non-pathogenic mycobacteria *M. smegmatis* and *M. fortuitum* induce rapid host cell apoptosis via a caspase-3 and TNF dependent pathway // *Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 19, N 5. — P. 1291–1300.
23. Kennedy G.M., Morisaki J.H., Champion P.A. Conserved mechanisms of *Mycobacterium marinum* pathogenesis within the environmental amoeba *Acanthamoeba castellanii* // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2012. — Vol. 78, N 6. — P. 2049–2052. doi: 10.1128/AEM.06965-11.
24. Tobias N.J., Seemann T., Pidot S.J., Porter J.L., Marsollier L., Marion E., Letournel F., Zakir T., Azuolas J., Wallace J.R., Hong H., Davies J.K., Howden B.P., Johnson P.D. Mycolactone gene expression is controlled by strong SigA-like promoters with utility in studies of *Mycobacterium ulcerans* and buruli ulcer // *PLoS Negl. Trop. Dis.* — 2009. — Vol. 3, N 11. — e553. doi: 10.1371/journal.pntd.0000553.
25. Grashhenkova O.V., Zykov M.P. Sposob opredeleniya virulentsnosti mikobakterij tuberkuleza // *Probl. tub.* — 1985. — N 8. — S. 3–9. (rus)
26. Prozorov A.A., Danilenko V.N. Mikobakterii tuberkuleznogo kompleksa: genomika, molekulyarnaya epidemiologiya, puti evolyucii // *Uspexi sovremennoj biologii.* — 2011. — T. 131, N 3. — S. 227–243. (rus)
27. Julián E., Roldán M., Sánchez-Chardi A., Astola O., Agustí G., Luquin M. Microscopic Cords, a Virulence-Related Characteristic of *Mycobacterium tuberculosis*, Are Also Present in Nonpathogenic *Mycobacteria* // *J. Bacteriol.* — 2010. — Vol. 192, N 7. — P. 1751–1760. doi: 10.1128/JB.01485-09.
28. Da Silva T.R., De Freitas J.R., Silva Q.C., Figueira C.P., Roxo E., Leão S.C., De Freitas L.A., Veras P.S. Virulent *Mycobacterium fortuitum* restricts NO production by a gamma interferon-activated J774 cell line and phagosome-lysosome fusion // *Infect. Immun.* — 2002. — Vol. 70, N 10. — P. 5628–5634. doi: 10.1128/IAI.70.10.5628-5634.2002.
29. Kim K.H., Kim T.S., Lee J.G., Park J.K., Yang M., Kim J.M., Jo E.K., Yuk J.M. Characterization of Proinflammatory Responses and Innate Signaling Activation in Macrophages Infected with *Mycobacterium scrofulaceum* // *Immune Netw.* — 2014. — Vol. 14, N 6. — P. 307–320. doi: 10.4110/in.2014.14.6.307.
30. Park I.K., Hsu A.P., Tettelin H., Shallom S.J., Drake S.K., Ding L., Wu U.I., Adamo N., Prevots D.R., Olivier K.N., Holland S.M., Sampaio E.P., Zelazny A.M. Clonal Diversification and Changes in Lipid Traits and Colony Morphology in *Mycobacterium abscessus* Clinical Isolates // *J. Clin. Microbiol.* — 2015. — Vol. 53, N 11. — P. 3438–3447. doi: 10.1128/JCM.02015-15.
31. Park I.K., Hsu A.P., Tettelin H., Shallom S.J., Drake S.K., Ding L., Wu U.I., Adamo N., Prevots D.R., Olivier K.N., Holland S.M., Sampaio E.P., Zelazny A.M. Clonal Diversification and Changes in Lipid Traits and Colony Morphology in *Mycobacterium abscessus* Clinical Isolates // *J. Clin. Microbiol.* — 2015. — Vol. 53, N 11. — P. 3438–3447. doi: 10.1128/JCM.02015-15.
32. Guirado E., Arcos J., Knaup R., Reeder R., Betz B., Cotton C., Patel T., Pfaller S., Torrelles J.B., Schlesinger L.S. Characterization of clinical and environmental *Mycobacterium avium* spp. isolates and their interaction with human macrophages // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, N 9. — e45411. doi: 10.1371/journal.pone.0045411.
33. Hanada K. [Hemolytic activity of *Mycobacterium kansasii*] // *Kekkaku.* — 1990. — Vol. 65, N 7. — P. 489–492.
34. Schorey J.S., Sweet L. The mycobacterial glycopeptidolipids: structure, function, and their role in pathogenesis // *Glycobiology.* — 2008. — Vol. 18, N 11. — P. 832–841. doi: 10.1093/glycob/cwn076.
35. Guérardel Y., Maes E., Briken V., Chirat F., Leroy Y., Locht C., Strecker G., Kremer L. Lipomannan and lipoarabinomannan from a clinical isolate of *Mycobacterium kansasii*: novel structural features and apoptosis-inducing properties // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, N 38. — P. 36637–36651. doi: 10.1074/jbc.M305427200.
36. Chavadi S.S., Edupuganti U.R., Vergnolle O., Fatima I., Singh S.M., Soll C.E., Quadri L.E. Inactivation of *tesA* reduces cell wall lipid production and increases drug susceptibility in mycobacteria // *J. Biol. Chem.* — 2011. — Vol. 286, N 28. — P. 24616–24625. doi: 10.1074/jbc.M111.247601.
37. Vergnolle O., Chavadi S.S., Edupuganti U.R., Mohandas P., Chan C., Zeng J., Kopylov M., Angelo N.G., Warren J.D., Soll C.E., Quadri L.E. Biosynthesis of cell envelope-associated phenolic glycolipids in *Mycobacterium marinum* // *J. Bacteriol.* — 2015. — Vol. 197, N 6. — P. 1040–1050. doi: 10.1128/JB.02546-14.
38. Villeneuve C., Etienne G., Abadie V., Montrozier H., Bordier C., Laval F., Daffe M., Maridonneau-Parini I., Astarie-Dequeker C. Surface-exposed glycopeptidolipids of *Mycobacterium smegmatis* specifically inhibit the phagocytosis of mycobacteria by human macrophages. Identification of a novel family of glycopeptidolipids // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 171, N 4. — P. 2014–2023. doi: 10.1074/jbc.M306554200.
39. Villeneuve C., Etienne G., Abadie V., Montrozier H., Bordier C., Laval F., Daffe M., Maridonneau-Parini I., Astarie-Dequeker C. Surface-exposed glycopeptidolipids of *Mycobacterium smegmatis* specifically inhibit the phagocytosis of mycobacteria by human macrophages. Identification of a novel family of glycopeptidolipids // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 171, N 4. — P. 2014–2023. doi: 10.1074/jbc.M306554200.
40. Deshayes C., Angala S.K., Marion E., Brandli I., Babonneau J., Preisser L., Eyangoh S., Delneste Y., Legras P., De Chastellier C., Stinear T.P., Jackson M., Marsollier L. Regulation of mycolactone, the *Mycobacterium ulcerans* toxin, depends on nutrient source // *PLoS Negl. Trop. Dis.* — 2013. — Vol. 14, N 7(11). — e2502. doi: 10.1371/journal.pntd.0002502.
41. Käser M., Hauser J., Small P., Pluschke G. Large sequence polymorphisms unveil the phylogenetic relationship of environ-

- mental and pathogenic mycobacteria related to *Mycobacterium ulcerans* // Appl. Environ. Microbiol. — 2009. — Vol. 75, N 17. — P. 5667–5675. doi: 10.1128/AEM.00446-09.
42. Pethel M.L., Falkinham J.O. Plasmid influenced changes in *Mycobacterium avium* catalase activity // Infect. and Immun. — 1989. — Vol. 57, N 6. — P. 1714–1718.
43. Gangadharam P.R.1, Perumal V.K., Crawford J.T., Bates J.H. Association of plasmids and virulence of *Mycobacterium avium* complex // Am. Rev. Respir. Dis. — 1988. — Vol. 137, N 1. — P. 212–214.
44. Jensen A.G., Bennedsen J., Rosdahl V.N. Plasmid profiles of *M.avium-intracellulare* isolated from patients with AIDS or cervical lymphadenitis and from environmental samples // Scand. J. Infect Dis. — 1989. — Vol. 1. — P. 645–649.
45. Uchiya K., Takahashi H., Nakagawa T., Yagi T., Moriyama M., Inagaki T., Ichikawa K., Nikai T., Ogawa K. Characterization of a novel plasmid, pMAH135, from *Mycobacterium avium* subsp. hominissuis // PLoS One. — 2015. — Vol. 10, N 2. — e0117797. doi: 10.1371/journal.pone.0117797.
46. Lewis K.N., Liao R., Guinn K.M., Hickey M.J., Smith S., Behr M.A., Sherman D.R. Deletion of RD1 from *Mycobacterium tuberculosis* mimics bacilli Calmette-Guérin attenuation // J. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 187. — P. 117–123. doi: 10.1086/345862.
47. DiGiuseppe Champion P.A., Cox J.S. Protein secretion systems in mycobacteria // Cell. Microbiol. — 2007. — Vol. 9, N 6. — P. 1376–1384.
48. Van Ingen J., de Zwaan R., Dekhuijzen R., Boeree M., van Soolingen D. Region of difference 1 in nontuberculous *Mycobacterium* species adds a phylogenetic and taxonomical character // J. Bacteriol. — 2009. — Vol. 191, N 18. — P. 5865–5867. doi: 10.1128/JB.00683-09.
49. Carlsson F., Joshi S.A., Rangell L., Brown E.J. Polar localization of virulence-related Esx-1 secretion in mycobacteria // PLoS Pathog. — 2009. — Vol. 5, N 1. — e1000285. doi: 10.1371/journal.ppat.1000285.
50. Mba Medie F., Champion M.M., Williams E.A., Champion P.A. Homeostasis of N- α -terminal acetylation of EsxA correlates with virulence in *Mycobacterium marinum* // Infect Immun. — 2014. — Vol. 82, N 11. — P. 4572–4586. doi: 10.1128/IAI.02153-14.
51. Joshi S.A.1, Ball D.A., Sun M.G., Carlsson F., Watkins B.Y., Aggarwal N., McCracken J.M., Huynh K.K., Brown E.J. EccA1, a component of the *Mycobacterium marinum* ESX-1 protein virulence factor secretion pathway, regulates mycolic acid lipid synthesis // Chem Biol. — 2012. — Vol. 23, N 3. — P. 372–380.
52. Kennedy G.M., Hooley G.C., Champion M.M., Mba Medie F., Champion P.A. A novel ESX-1 locus reveals that surface-associated ESX-1 substrates mediate virulence in *Mycobacterium marinum* // J. Bacteriol. — 2014. — Vol. 196, N 10. — P. 1877–1888. doi: 10.1128/JB.01502.
53. Abdallah A.M., Savage N.D., van Zon M., Wilson L., Vandembroucke-Grauls C.M., van der Wel N.N., Ottenhoff T.H., Bitter W. The ESX-5 secretion system of *Mycobacterium marinum* modulates the macrophage response // J. Immunol. — 2008. — Vol. 181, N 10. — P. 7166–7175. doi: 10.4049/jimmunol.181.10.7166.
54. Abdallah A.M., Bestebroer J., Savage N.D., de Punder K., van Zon M., Wilson L., Korbee C.J., van der Sar A.M., Ottenhoff T.H., van der Wel N.N., Bitter W., Peters P.J. Mycobacterial secretion systems ESX-1 and ESX-5 play distinct roles in host cell death and inflammasome activation // J Immunol. — 2011. — Vol. 187, N 9. — P. 4744–4753.
55. Sohn H., Kim K.W., Kang H.B., Won C.J., Kim W.S., Lee B., Kwon O.J., Koh W.J., Shin S.J., Kim H.J. Induction of macrophage death by clinical strains of *Mycobacterium kansasii* // Microb. Pathog. — 2010. — Vol. 48, N 5. — P. 160–167. doi: 10.1016/j.micpath.2010.02.005.
56. Rahman S.A., Singh Y., Kohli S., Ahmad J., Ehtesham N.Z., Tyagi A.K., Hasnain S.E. Comparative analyses of nonpathogenic, opportunistic, and totally pathogenic mycobacteria reveal genomic and biochemical variabilities and highlight the survival attributes of *Mycobacterium tuberculosis* // MBio. — 2014. — Vol. 4, N 5(6). — e02020. doi: 10.1128/mBio.02020-14.
57. Scherr N., Gersbach P., Dangy J.P., Bomio C., Li J., Altmann K.H., Pluschke G. Structure-activity relationship studies on the macrolide exotoxin mycolactone of *Mycobacterium ulcerans* // PLoS Negl. Trop. Dis. — 2013. — Vol. 7(3). — e2143. doi: 10.1371/journal.pntd.0002143.
58. Porter J.L., Tobias N.J., Pidot S.J., Falgner S., Tuck K.L., Vettiger A., Hong H., Leadlay P.F., Stinear T.P. The cell wall-associated mycolactone polyketide synthases are necessary but not sufficient for mycolactone biosynthesis // PLoS One. — 2013. — Vol. 23, N 8(7). — e70520. doi: 10.1371/journal.pone.0070520. Print 2013.
59. Gincburg A.L., Ilina T.O., Romanova Yu.M. «QUORUME SENSING», ili socialnoe povedenie bakterij // Zhurn. mikrobiol. — 2003. — N 5. — S. 86–93.
60. Reva O., Korotetskiy I., Ilin A. Role of the horizontal gene exchange in evolution of pathogenic *Mycobacteria* // MC Evol. Biol. — 2015. — Vol. 15, Suppl. 1. — S. 2. doi: 10.1186/1471-2148-15-S1-S2.

Поступила в редакцию 23.11.2015 г.