

УДК 612.015.1:577.152.087

©Коллектив авторов

LISTERIA MONOCYTOGENES: ОПАСНЫЙ ПАТОГЕН, КОТОРЫЙ НАШЕЛ ПРИМЕНЕНИЕ КАК ВЕКТОР ДЛЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ВАКЦИН

М.В. ТКАЧУК *, Ф.О. ЯРОВИНСКИЙ[†], А.Г. ТОНЕВИЦКИЙ[#]

*Стэнфордский университет, В259 Кампус др., Калифорния, США

[†]НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, 119899 Москва

[#]Научно-исследовательский Институт Трансплантологии и Искусственных Органов МЗ РФ, 123182 Москва

Listeria monocytogenes (LM) является одним из самых распространенных патогенов человека, передаваемым алиментарным путем. Частыми клиническими проявлениями листериоза являются менингит, перитонит и потеря плода беременными женщинами. В период заболевания LM проникает в клетки хозяина путем индуцированного фагоцитоза, поражая различные ткани и типы клеток, в том числе и те, для которых фагоцитоз в норме не характерен. На протяжении последних десятилетий LM продолжает оставаться важнейшим объектом изучения иммунологии. В данном обзоре рассмотрены вопросы профилактики и лечения листериоза, однако особое внимание уделено новаторским технологиям использования LM в качестве вектора для развития нового поколения вакцин.

Ключевые слова: *Listeria monocytogenes*, листериоз, фагоцитоз, вакцина

1. LISTERIA MONOCYTOGENES: МЕХАНИЗМЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ИММУННОГО ОТВЕТА

Грамположительная бактерия *Listeria monocytogenes* (LM) является наиболее распространенным патогеном, попадающим в наш организм с пищевыми продуктами [1,2]. Повсеместно распространенная LM присутствует в нормальной флоре среднего и нижних отделов кишечника многих видов животных, в том числе и человека [1-3]. Защита организма от LM осуществляется двумя системами иммунитета: врожденного и приобретенного. Для изучения механизмов защитного иммунного ответа на LM, необходимо, прежде всего, изучить вирулентность этой бактерии [4].

Инфекционный агент преодолевает три принципиальных защитных барьера на пути распространения в организме: LM проникает сквозь клетки стенки кишечника, заражая их, затем попадает в кровь и лимфу, и далее - проникает сквозь гемато-энцефалический барьер в мозг и / или в плаценту сквозь плацентарный барьер [5]. LM - классический внутриклеточный паразит, способный проникать внутрь клетки путем фагоцитоза. В период заболевания, LM может поражать разнообразные ткани и типы клеток.

Несмотря на то, что из генома LM (3,3 млн.п.н.) просеквенировано всего только 50 т.п.н., LM является одной из самых изученных внутриклеточных бактерий [5]. Особенно много внимания было уделено изучению механизмов начального проникновения LM в клетку и распространения бактерий от зараженных клеток к здоровым.

Вначале LM запускает систему фагоцитоза в разных типах клеток хозяина, в том числе и в тех клетках, для которых фагоцитоз обычно не свойственен [5]. Для этого LM использует специальный набор бактериальных белков, модулирующих мембрану клетки хозяина. Идентифицировано 2 бактериальных белка, участвующих в этом процессе: internalin A (InlA) и B (InlB). Далее LM проникает сквозь фагосому в цитоплазму клетки хозяина при помощи порообразующего токсина листериолизина O (LLO). Оказавшись в цитоплазме клетки, LM быстро и успешно делится, передвигаясь внутри клетки при помощи бактериального поверхностного белка ActA, модулирующего полимеризацию актина вокруг бактерии [5].

LM представляет собой излюбленный объект для изучения механизмов клеточного иммунитета [6], а листериоз является одним из старейших иммунологических экспериментальных моделей. Изучение на протяжении 35 лет поведения LM на лабораторных мышах дало понимание комплексности взаимодействий различных клеток и медиаторов врожденного антибактериального иммунитета [7-9]. При использовании этой модели, было показано ключевое значение нейтрофилов и естественных киллеров (natural killer, NK) лимфоцитов для инициации защитных механизмов на начальных стадиях заболевания [10, 11]. Нейтрофилы особенно важны для уничтожения LM поражающих клетки печени (гепатоциты и клетки Купффера). Макрофаги и NK лимфоциты активируются и оказывают взаимостимулирующее влияние, благодаря секреции интерлейкина-12 (IL-12) и фактора некроза опухоли- α (tumor necrosis factor, TNF α). Комбинация этих двух цитокинов стимулирует NK лимфоциты продуцировать интерферон- γ (IFN γ), который, в свою очередь, является одним из важнейших активаторов макрофагов. Роль макрофагов в иммунном ответе на LM инфекцию двояка: во-первых, они участвуют в презентации LM-антигенов иммунокомпетентным клеткам, во-вторых, макрофаги модулируют Th1 тип иммунного ответа. CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты ответственны за окончательное уничтожение LM в зараженном организме.

Интересно отметить, что не все макрофаги обладают способностью уничтожать внутриклеточных паразитов, в частности бактерию LM. Возможно, антилистериальная активность зависит от стадии дифференцировки данного макрофага или от микроокружения данной клетки. Так, в ходе многочисленных исследований было установлено, что 1) высокая или низкая внутриклеточная концентрация ионов железа снижает антибактериальную активность макрофагов;

2) внутриклеточная судьба LM предопределяется типом рецептора, использовавшегося макрофагом при фагоцитировании бактерии; и 3) макрофаги, на мембране которых представлен IL-10, известный дезактиватор макрофагов, не могут убить LM [12]. Макрофаги, так же как и другие клетки млекопитающих, реагируют на заражение LM включением различных систем вторичных посредников. Это влияет, прямо или опосредованно, на экспрессию различных генов клетки-хозяина, в том числе генов стресса, генов, ассоциированных с главным комплексом гистосовместимости-I (major histocompatibility complex - MHC I) и MHC II локусами, генов различных цитокинов и их рецепторов [13].

Представляется интересным, что LM, как и многие другие паразитарные микроорганизмы, модулирует экспрессию генов клеток хозяина, влияющих на внутриклеточную репликацию бактерий [14]. Так, кратковременная или постоянная активация системы вторичных посредников была отмечена во всех экспериментах по заражению разных типов клеток млекопитающих LM; при этом тип задействованных вторичных посредников зависел, в том числе, и от локализации LM внутри клетки [14].

Оказавшись в цитозоле инфицированной клетки, LM секретирует ряд вирулентных белков [14]. Эти белки подвергаются деградации в протеосомах клетки хозяина и дальнейшему процессингу, характерному для презентации антигенов. Получившиеся короткие пептиды преимущественно презентуются в ассоциации с молекулами главного комплекса гистосовместимости I класса [15].

Антигены, включенные в комплекс с MHC I, являются прекрасной мишенью для CD8⁺ лимфоцитов (цитотоксических Т-лимфоцитов). Эффективность этого процесса зависит от типа исследуемого антигена. В целом, для белков, экспрессируемых LM, эффективность презентации достаточно высока: от 3 до 30% нонамерных пептидов, полученных из белков LM, входят в комплекс с MHC I [16]. Также велика эффективность образования LM-специфических эпитопов в ассоциации с MHC I на поверхности CD8⁺ лимфоцитов. Таким образом, белки LM высоко иммуногенны: характерна выраженная презентация антигенов (разнообразие представленных эпитопов и высокая концентрация антиген-MHC I комплексов на поверхности клеток) и реактивность Т-киллеров.

Цитотоксические лимфоциты, опознавшие антиген в комплексе с MHC I на поверхности зараженной клетки, активируются и, прямо или опосредованно, уничтожают агрессора [16]. CD4⁺ лимфоциты (Т хелперы) выполняют вспомогательную функцию при защите от листериоза. Иммунный ответ на LM сдвинут в сторону реакции по типу Th1; реакция по типу Th2 нехарактерна для листериоза. Интерлейкин 4 (IL-4) - классический цитокин, продуцируемый во время Th2 иммунного ответа, детектируется только на ранних стадиях развития заболевания [17]. Ранняя экспрессия IL-4 во время иммунного ответа на LM производится лимфоцитами несущими на своей поверхности CD4, NK1 и Т-клеточный рецептор $\alpha\beta$ (T-cell receptor $\alpha\beta$ - TCR $\alpha\beta$). Разные школы исследователей относят лимфоциты с данными маркерами к группе NK лимфоцитов или к группе нетипичных Т клеток. IL-4 стимулирует экспрессию и секрецию различных хемокинов и цитокинов, модулируя, таким образом, характер иммунного ответа на LM. Исчезновение IL-4 и переключение типа

иммунного ответа обуславливается, в частности, появлением и действием IL-12, раннего цитокина, стимулирующего Th1 тип иммунного ответа [17].

В период развития заболевания грамположительная бактерия LM может вызывать каскад гистологических изменений в тканях, который, в ряде случаев, приводит к появлению гранулом. Многочисленные исследования, проведенные в основном на моделях мышинного листериоза, показали, что неспецифически-активированные CD4⁺ лимфоциты предопределяют сценарий перехода от образования неспецифических микроабсцессов к формированию воспалительных гранулом [18]. Этот процесс происходит при накоплении локально высоких концентраций TNF α и IFN γ , а также при наличии локальной или системной экспрессии IL-2. Такая комбинация цитокинов индуцирует CD11b независимое накопление моноцитов (недифференцированных макрофагов) в интрапаренхимном пространстве. Аккумуляция активированных и LM-пораженных моноцитов в интрапаренхиме приводит к формированию гранулом. Локальное или системное снижение концентраций TNF α и IFN γ приводит к катастрофическому усилению листериоза и потому не может быть использовано в клинической практике [18]. В настоящее время ведется активный поиск и изучение механизмов, направленно блокирующих TNF α - и IFN γ -зависимую миграцию моноцитов.

2. ЛИСТЕРИОЗ - РЕДКОЕ, НО ОПАСНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЧЕЛОВЕКА.

Являясь условно-патогенной бактерией для большинства здоровых людей, LM поражает, в основном, группы риска: беременных женщин, детей до 3-х лет, возрастную группу после 50-ти лет, людей с ослабленной иммунной системой, в том числе ВИЧ-инфицированных, больных раком, диабетом и перенесших трансплантацию органов [3]. По данным Cooper et al., в США регистрируется приблизительно 1700 случаев заболевания листериозом в год и около 650 из них заканчиваются смертью пациента [19].

Согласно данным Mylonakis et al., рак крови и трансплантация почек являются основными сопутствующими факторами развития листериоза у взрослых небеременных больных (обзор 820 случаев). По тем же данным, только 36% больных листериозом не имели сопутствующих заболеваний [20]. Основными клиническими проявлениями листериоза являются бактериальный токсикоз, септический шок и бактериальный менингит. Так например, в американском госпитале в Майами (Municipal Hospital, Miami, USA), за период с 1986 по 1994 годы, наблюдались 24 больных листериозом, 13 взрослых и 11 детей [21]. В целом, это составляло 0,042 случая листериоза на 1000 случаев обращения в больницу. Среди взрослой популяции большинство случаев листериоза приходилось на пост-трансплантационных больных (4,65 больных листериозом на 1000 пост-трансплантационных больных) и ВИЧ-инфицированных больных (0,27 больных листериозом на 1000 ВИЧ-инфицированных больных). Листериоз не являлся причиной смерти ни одного больного в этом исследовании [21], хотя согласно другим данным, смертность при листериозе достигает приблизительно 30% [20].

LM-зависимый бактериальный перитонит - широко распространенное заболевание, сопровождающееся многочисленными осложнениями [22]. Так, в частности, долговременные асциты часто сопровождают листериоз, возникший на фоне тяжелых заболеваний печени. Основным путем развития LM-зависимого

перитонита является, по-видимому, транслокация LM из кишечника в полость брюшины.

Описаны случаи развития тяжелых абсцессов печени, вызванных LM [23]. Хотя данное клиническое проявление нехарактерно для листериоза в целом, LM-индуцированные абсцессы печени иногда наблюдаются у пожилых пациентов, больных сахарным диабетом. Важно отметить, что клинические проявления LM-зависимого абсцесса печени и рака печени во многом схожи и сопровождаются нечетко локализуемой болью в животе, обильным потоотделением, повышенной температурой тела и быстрой потерей веса. Своевременное применение антибиотиков - ампициллина или триметоприм-сульфаметоксазола - в сочетании с эффективным дренажем печени позволяют остановить листериоз. При своевременном диагностировании смертельных исходов и рецидивов заболевания не наблюдается.

Очень опасно системное заражение организма LM после трансплантации печени [24]. Если в период до и после трансплантации для предотвращения развития инфекционных заболеваний применялись антибиотики, резкая вспышка листериоза возможна вскоре после прекращения профилактического антибактериального курса. Отсутствие каких-либо характерных признаков листериоза затрудняет раннее диагностирование болезни. После обнаружения LM в крови больных при назначении курса внутривенных инъекций ампициллина удается достичь положительных результатов в терапии данного заболевания. Хотя данная форма листериоза встречается редко и легко излечивается, важно отметить, что при отсутствии надлежащего лечения болезнь быстро прогрессирует. Таким образом, ошибки или промедление диагностирования крайне опасны для здоровья больного. Вспышки листериоза возможны спустя месяцы и даже годы после трансплантации печени.

Бактериальный менингит - одно из самых опасных проявлений листериоза [20]. По данным Массачусетского госпиталя США (Massachusetts General Hospital, Boston, USA), при поражении LM центральной нервной системы (ЦНС) смертность достигает 26%. Для больных старше 65 лет показатели смертности еще выше. Обычными симптомами LM-зависимого менингита являются высокая температура тела, нарушение сенсорной чувствительности и головные боли. Клинические проявления болезни у пациентов с LM-зависимым менингитом не такие яркие, как у пациентов, страдающих острым менингитом, вызванным другими бактериальными возбудителями. Хотя показания концентрации лейкоцитов и протеинов в церебро-спинальной жидкости близки к норме, около трети пациентов жалуются на невралгию, а у 25% пациентов были отмечены судороги. Для лечения заболевания использовалась комбинация ампициллина (15-21 день) и аминогликозида (в первые 7-10 дней). К сожалению, рецидив листериоза наблюдается у 7% пациентов после окончания курса антибактериальной терапии.

В научной литературе описано 3 случая заболевания септическим артритом, где в качестве патогенного микроорганизма регистрировалась LM [25]. Во всех 3-х случаях LM-зависимый септический артрит развивался у больных на фоне сопутствующих заболеваний - системной красной волчанки, ревматоидного артрита и псориатического артрита, соответственно. Данная патология

листериоза, хоть и сопровождается неприятными ощущениями у больных, но встречается крайне редко и успешно поддается лечению.

Беременные женщины составляют основную группу риска листериоза [26]. При ранней диагностике ЛМ в хорио-амниотической жидкости американские исследователи предлагают использовать *in utero* терапию высокими дозами пенициллина или триметоприм-сульфаметоксазоля, что позволяет предотвратить потерю плода.

Листерия, к счастью, нехарактерна для новорожденных [27]. В частности, при проведении четырех годичных эпидемиологических исследований в университетской педиатрической клинике в США ЛМ не была обнаружена в культурах, полученных из крови, мочи и спинномозговой жидкости младенцев в возрасте до 60 дней включительно. Однако турецкие врачи советуют начинать лечение новорожденных антибиотиками при любом подозрении на листериоз, до получения результатов выращивания культуры бактерий, и даже при ЛМ-негативных пробах, поскольку развитие листериоза может привести к гибели ребенка. В обзоре М. Yurdakok ЛМ названа в числе потенциально опасных патогенов для новорожденных, хотя четкие статистические данные не приводятся [28].

К сожалению, лечение антибиотиками не всегда приносит успех в борьбе с листериозом [29]. Начиная с 1966 года, в литературе описано 24 случая, когда эмпирическое применение антибиотиков, в частности цефотаксима, не улучшало состояния больных ЛМ-зависимым перитонитом. Трудно дать однозначное объяснение всем этим случаям. Одной из возможных причин является появление устойчивости определенных штаммов ЛМ к данным антибиотикам [30], хотя исследователи не сообщают о выделении и культивировании цефотаксим-устойчивых форм ЛМ. Теоретически возможны также ошибка диагностирования природы перитонита или мультиинфекционные перитониты, когда наряду с ЛМ присутствуют другие патогенные агенты, вызывающие перитонит. Важно также отметить, что во многих экспериментальных моделях ЛМ использовалась лишь для инициации септического шока, а в дальнейшем болезнь прогрессировала без непосредственного участия живой бактерии.

В заключение этого раздела хотелось бы еще раз подчеркнуть, что основными источниками передачи ЛМ являются зараженные мясные и молочные продукты [31], в том числе свинина [32], говядина [33, 34], и сыры, изготовленные из козьего и овечьего молока [35]. Соблюдение условий приготовления, хранения и реализации мясомолочной продукции, включающие в себя обязательную пастеризацию любого молока, поступающего в продажу или используемого для дальнейшей переработки, могут быть существенной гарантией предотвращения листериоза [36].

3. ЛМ-КАК НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ВЕКТОРОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ВАКЦИН ПРОТИВ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

ЛМ - это подающий надежды кандидат на создание нового поколения векторов для производства вакцин. ЛМ, как естественный природный патоген, поражает прежде всего антиген-презентирующие клетки, в частности моноциты и макрофаги [37]. При использовании ЛМ в качестве вектора заданный антиген представляется одновременно двум системам антиген-презентации: 1) в комплексе с МНС I и 2) в комплексе с МНС II. Одновременно ЛМ стимулирует

неспецифический клеточный иммунитет, в том числе секрецию цитокинов, ответственных за увеличение экспрессии молекул МНС, и цитокинов, характерных для Th1 иммунного ответа (TNF α , IFN γ , IL-12 и т.д.) [37]. Данная комбинация - т.е. высокий уровень презентации антигенов в комплексе МНСI и МНСII и экспрессия цитокинов по типу Th1 - является основной предпосылкой для сильного иммунного ответа против вирусов, внутриклеточных паразитов и раковых клеток.

Одним из известных примеров LM-векторных разработок вакцин является LM-вектор, содержащий антиген против мышинного вируса лимфатического хорио-менингитиса (murine lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV) [38]. Вакцинирование мышей рекомбинантными LM, которые экспрессировали LCMV антигены, индуцировало появление LCMV-специфических CD8⁺ Т лимфоцитов, которые успешно защищали животных от инфекции. Важно отметить способность рекомбинантных штаммов LM способствовать не только уничтожению LCMV-пораженных клеток, но и стимулировать длительную иммунологическую память. При использовании другой модели LM-векторы, содержащие антигены папиллома вируса кролика (cottontail rabbit papillomavirus), стимулировали защитную противораковую иммунную реакцию у лабораторных кроликов [38].

Уже создана библиотека генетически модифицированных мутантов LM, которые показали себя как эффективные индукторы иммунных ответов против вирусных антигенов и раковых клеток. Работа продолжается - отрабатываются различные методы трансформации LM, благодаря которым удастся добиться более эффективной экспрессии и секреции новых антигенов. Так например, недавно созданная модель сайт-специфической интеграции антиген-экспрессирующих кассет позволяет экспрессировать гетерологические белки-антигены. В ходе разработки вакцин, основанных на применении LM-вектора, уделяется также большое внимание изучению и поддержанию способности LM проникать в цитозоль клетки хозяина. Именно это свойство LM мутантов определяет последующую презентацию заданного антигена в комплексе МНСI, и, как следствие, иммунный ответ против внутриклеточной инфекции или раковой опухоли, экспрессирующий тот же антиген. [38].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ралович Б.Ш. (1981). Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2. 6-12.
2. Taeye, A.J. (1999). Clin. J. Med. 66. 375-380.
3. Катаев Г.Д., Шлыгина К.Н., Мецераков И.С. (1983). 12. 99.
4. Абелев, Г.И. (1998). Сорос. Образ. ж, 2, 53-58.
5. Cossart, P., Lecuit, M. (1998). EMBO J., 17, 3797-3806.
6. Kuhn, M., Goebel, W. (1998). Trends Microbiol., 6, 11-15.
7. Shen, H., Tato, C.M., Fan, X (1998). Curr. Opin. Immunol., 10, 450-458.

8. *Milon, G.* (1997). *Immunol. Rev.*, **158**, 37-46.
9. *Unanue, E.R.* (1997). *Immunol. Rev.*, **158**, 5-9.
10. *Unanue, E.R.* (1997). *Immunol. Rev.*, **158**, 11-25.
11. *North, R.J., Dunn, P.L., Conlan, J.W.* (1997). *Immunol. Rev.*, **158**, 27-36.
12. *Fleming, S.D., Campbell, P.A.* (1997). *Immunol. Rev.*, **158**, 69-77.
13. *Kuhn, M., Goebel, W.* (1997). *Immunol. Rev.*, **158**, 57-67.
14. *Pamer, E.G., Sijts, A.J., Villanueva, M.S., Busch, D.H., Vijn, S.* (1997). *Immunol. Rev.*, **158**, 129-136.
15. *Lenz, L.L., Bevan, M.J.* (1997). *Immunol. Rev.*, **158**, 115-121.
16. *Bouwer, H.G., Barry, R.A., Hinrichs, D.J.* (1997). *Immunol. Rev.*, **158**, 137-146.
17. *Kaufmann, S.H., Emoto, M., Szalay, G., Barsig, J., Flesch, I.E.* (1997). *Immunol. Rev.*, **158**, 59-63.
18. *Mielke, M.E., Peters, C., Hahn, H.* (1997). *Immunol. Rev.*, **158**, 79-93.
19. *Cooper, J., Walker, R.D.* (1998). *Vet. Clin. North. Am. Food. Anim. Pract.*, **14**, 113-125.
20. *Mylonakis, E., Hohmann, E.L., Calderwood, S.B.* (1998). *Medicine (Baltimore)* **77**, 313-336.
21. *Qayyum, Q.J., Scerpella, E.G., Moreno, J.N., Fischl, M.A.* (1997). *Rev. Invest. Clin.*, **49**, 265-270.
22. *Jayaraj, K., DiBisceglie, A.M., Gibson, M.* (1998). *Am. J. Gastroenterol.*, **93**, 1556-1558.
23. *Bronnimann, S., Baer, H.U., Malinverni, R., Buchler, M.W.* (1998). *Dig. Surg.*, **15**, 364-368.
24. *Limaye, A.P., Perkins, J.D., Kowdley, K.V.* (1998). *Am. J. Gastroenterol.*, **93**, 1942-1944.
25. *Jansen, T.L., VanHeereveld, H.A., Laan, R.F., Barrera, P., van-de-Putte, L.B.* (1998). *J. Intern. Med.*, **244**, 87-90.
26. *Silver, H.M.* (1998). *Obstet. Gynecol. Surv.*, **53**, 737-740.
27. *Sadow, K.B., Derr, R., Teach, S.J.* (1999). *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, **153**, 611-614.
28. *Yurdakok, M.* (1998). *J. Pediatr.*, **40**, 17-33.
29. *Jayaraj, K., DiBisceglie, A.M., Gibson, M.* (1998). *Am. J. Gastroenterol.*, **93**, 1556-1558.
30. *Baquero, F.* (1997). *J. Antimicrob. Chemoter.*, **39**, 1-6.
31. *Cullor, J.S.* (1997). *Rev. Sci. Tech.*, **16**, 472-481.
32. *Nielsen, B., Wegener, H.C.* (1997). *Rev. Sci. Tech.*, **16**, 513-524.
33. *Troutt, H.F., Osburn, B.I.* (1997). *Rev. Sci. Tech.*, **16**, 405-414.
34. *Hathway, S.C.* (1997). *Rev. Sci. Tech.* **16**, 382-390.
35. *Klinger, I., Rosental, I.* (1997). *Rev. Sci. Tech.*, **16**, 482-488.
36. *Cullor, J.S.* (1997). *Rev. Sci. Tech.*, **16**, 472-481.
37. *Weiskirch, L.M., Paterson, Y.* (1997). *Immunol. Rev.*, **158**, 159-169.
38. *Jensen, E.R., Shen, H., Wettstein, F.O., Ahmed, R., Miller, J.F.* (1997). *Immunol. Rev.*, **158**, 147-157.

Поступила 11.05.00.

**LISTERIA MONOCYTOGENES:
• NASTY PATHOGEN
BUT USEFUL TOOL FOR VACCINE
DEVELOPMENT**

**MARIA V. TKACHUK *, FELIX O. YAROVINSKY[†] AND ALEXANDER G.
TONEVITSKY[#]**

***Stanford University, B259 Campus Dr., CA 94305, USA**

[†]Belozerskiy Institute of Lomonosov Moscow State University, 119899 Moscow

[#]Institute of Transplantation and Artificial Organs, 123182 Moscow

Listeria monocytogenes (LM) has become a major pathogen of human foodborne illnesses eliciting meningitis, peritonitis, and abortions with a mortality rate of about 30%. During the course of the disease, LM infects a variety of tissues and cell types due to its capacity to induce its own phagocytosis even into non-phagocytic cells. For over 35 years LM continues to serve as a model to define general paradigms of immunology. In this review we focus on the clinical characteristics of listeriosis, on the risk factors involved in the pathogenesis, and discuss the currently accepted approaches to prophylaxis and treatment. We report on novel strategies in vaccine development based on the LM-dependent delivering machinery for immune recognition and induction of immunological memory against desired antigens..

Key words: *Listeria monocytogenes*, listeriosis, phagocytosis, vaccine