



Обзорная статья
УДК [579.881.31:616.98](045)
DOI: 10.37482/2687-1491-Z286

Факторы патогенности *Anaplasma phagocytophilum* (обзор)

Дарья Алексеевна Гавриш* ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9158-8099>

Нушик Сааковна Саркисян* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3512-5738>

Марина Васильевна Колодина* ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2581-2500>

Александр Николаевич Куличенко* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

*Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора
(Ставрополь, Россия)

Аннотация. Гранулоцитарный анаплазмоз человека – природно-очаговая трансмиссивная инфекция, вызываемая облигатным внутриклеточным патогеном *Anaplasma phagocytophilum*. Актуальность настоящей работы обусловлена ростом интереса к патогенезу анаплазмоза и факторам вирулентности его возбудителя на фоне повышения внимания к природно-очаговым инфекциям в мире. Возбудитель анаплазмоза формирует морулы в нейтрофилах и поддерживает внутриклеточную персистенцию, перепрограммируя сигнальные и регуляторные пути клетки-хозяина, тем самым обходя механизмы врожденной антибактериальной защиты. Целью обзора является систематизация современных представлений о молекулярных механизмах патогенности *A. phagocytophilum* и его белках-эффекторах. Проанализированы оригинальные статьи и обзоры, отобранные в базах PubMed, Elsevier и CyberLeninka. Приоритетными являлись публикации за последние 10 лет, при этом фундаментальные работы, впервые описывающие возбудителя, клиническую характеристику *Anaplasma* и основные эффекторные механизмы, включались независимо от года публикации. Всего в обзор вошло 50 источников. Особое внимание уделено экспериментальным данным о белках AnkA, Ats-1 и AptA, об их взаимодействии с клеточными мишенями и влиянии на апоптоз, транскрипцию, митохондриальные и сигнальные пути. Рассмотрен механизм выживания *A. phagocytophilum* в организме хозяина, заключающийся во внедрении возбудителя в клетки иммунной системы и изменении их функционирования. С помощью белков AnkA, Ats-1 и AptA бактерия подавляет естественную гибель клеток (апоптоз), блокирует выработку активных форм кислорода и нарушает передачу сигнала между белками внутри клетки. Эти эффекты позволяют патогену длительно сохраняться в организме, избегая уничтожения иммунной системой. Патогенные белки доставляются в клетку через систему секреции IV типа, характерную для ряда внутриклеточных возбудителей. Понимание роли эффекторных белков

© Гавриш Д.А., Саркисян Н.С., Колодина М.В., Куличенко А.Н., 2026

Ответственный за переписку: Марина Васильевна Колодина, адрес: 355035, г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13–15; e-mail: kolodina_mv@snipchi.ru

A. phagocytophilum в патогенезе анаплазмоза может стать основой для разработки новых методов диагностики данного заболевания, таргетной терапии и эпидемиологического надзора, особенно в регионах с природной очаговостью.

Ключевые слова: *Anaplasma phagocytophilum*, гранулоцитарный анаплазмоз человека, нейтрофил, система секреции IV типа, белки-эффекторы, внутриклеточная персистенция, апоптоз, аутофагия

Для цитирования: Факторы патогенности *Anaplasma phagocytophilum* (обзор) / Д. А. Гавриш, Н. С. Саркисян, М. В. Колодина, А. Н. Куличенко // Журнал медико-биологических исследований. – 2026. – Т. 14, № 2. – С. 77-90. – DOI 10.37482/2687-1491-Z286.

Review article

Pathogenicity Factors of *Anaplasma phagocytophilum* (Review)

Darya A. Gavrish* ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9158-8099>

Nushik S. Sarkisyan* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3512-5738>

Marina V. Kolodina* ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2581-2500>

Alexandr N. Kulichenko* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

*Stavropol Plague Control Research Institute
(Stavropol, Russia)

Abstract. Human granulocytic anaplasmosis is a natural-focal vector-borne infection caused by the obligate intracellular pathogen *Anaplasma phagocytophilum*. The relevance of this study is due to the growing interest in the pathogenesis of anaplasmosis and the virulence factors of its causative agent amid increasing attention to natural-focal infections worldwide. The pathogen forms morulae in neutrophils and maintains intracellular persistence by reprogramming host cell signaling and regulatory pathways, thereby bypassing innate antibacterial defense mechanisms. The aim of this review is to systematize current concepts of the molecular mechanisms of *A. phagocytophilum* pathogenicity and its effector proteins. Original articles and reviews, selected from the PubMed, Elsevier, and CyberLeninka databases, are analyzed. Priority is given to publications over the last 10 years, while fundamental studies that first described the pathogen, the clinical characteristics of *Anaplasma* infection, and key effector mechanisms are included regardless of the date of publication. A total of 50 sources are included in the review. Particular attention is paid to experimental data on the AnkA, Ats-1, and AptA proteins, their interactions with cellular targets, and their effects on apoptosis, transcription, mitochondrial pathways, and signaling pathways. The mechanism of *A. phagocytophilum* survival in the host is considered, which involves the invasion of immune system cells and alteration of their functioning. Using the AnkA, Ats-1, and AptA proteins, the bacterium suppresses natural cell death (apoptosis), blocks the production of reactive oxygen species, and disrupts intracellular protein signaling. This enables the pathogen to persist in the host for a long time while avoiding elimination by the immune system.

Corresponding author: Marina Kolodina, address: ul. Sovetskaya 13–15, Stavropol, 355035, Russia;
e-mail: kolodina_mv@snipchi.ru

Pathogenic proteins are delivered into the host cell via the type IV secretion system, which is characteristic of a number of intracellular pathogens. Understanding the role of *A. phagocytophilum* effector proteins in the pathogenesis of anaplasmosis may provide a basis for the development of new diagnostic methods for this disease, targeted therapy, and epidemiological surveillance, especially in regions with natural nidality.

Keywords: *Anaplasma phagocytophilum*, human granulocytic anaplasmosis, neutrophil, type IV secretion system, effector proteins, intracellular persistence, apoptosis, autophagy

For citation: Gavrish D.A., Sarkisyan N.S., Kolodina M.V., Kulichenko A.N. Pathogenicity Factors of *Anaplasma phagocytophilum* (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2026, vol. 14, no. 2, pp. 77–90. DOI: 10.37482/2687-1491-Z286

Распространению клещевых инфекций в нашей стране способствуют сложившиеся биоценозы и регулярный контакт сельского и городского населения с природными очагами инфекций, передаваемых иксодовыми клещами [1, 2]. По данным государственного доклада¹, в 2023 году Российской Федерации было зарегистрировано 10 случаев гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ). В 2024 году заболеваемость гранулоцитарным анаплазмозом в России составила уже 12 подтвержденных случаев². Эпизоотологический мониторинг подтвердил циркуляцию ГАЧ в 8 регионах юга России³.

Целью настоящего обзора является систематизация современных данных о молекулярных механизмах патогенности *Anaplasma phagocytophilum* и роли белков-эффекторов в развитии ГАЧ. Поиск научной литературы проводился в базах PubMed, Elsevier и CyberLeninka по ключевым словам: *Anaplasma phagocytophilum*, human granulocytic anaplasmosis, pathogenicity

factors, type IV secretion system, AnkA, Ats-1, AptA, neutrophil apoptosis, autophagy, ubiquitin-proteasome system, NADPH oxidase. В обзор включались оригинальные публикации (преимущественно за последние 10 лет), содержащие сведения о факторах патогенности, системе секреции IV типа и механизмах взаимодействия возбудителя с клеткой-хозяином. Всего в обзор вошло 50 источников.

Anaplasma phagocytophilum – это облигатная внутриклеточная бактерия, которая размножается в мембраносвязанных включениях (морулах) таких клеток, как гранулоциты [3]. Передача возбудителя осуществляется преимущественно с укусами иксодовых клещей [4]. *A. phagocytophilum* вызывает гранулоцитарный анаплазмоз – острое лихорадочное состояние, которое потенциально смертельно, особенно у пожилых или иммунодефицитных людей [5–7]. Генетические особенности хозяина могут влиять на восприимчивость к инфекциям, передаваемым иксодовыми клещами, и на характер

¹О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: гос. докл. М.: Федер. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfszlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad-O-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu_.pdf (дата обращения: 28.12.2025).

²О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: гос. докл. М.: Федер. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. 424 с. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b8a/u6lsxjabw032jkdf837nlaezxu3ue09m/GD_SEB.pdf (дата обращения: 28.12.2025).

³Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном, Северо-Кавказском и Крымском федеральных округах в 2024 г.: аналит. обзор / авт.-сост.: А.Н. Куличенко, О.В. Малецкая, Е.А. Манин [и др.]. Ставрополь: Ставропол. науч.-исслед. противочум. ин-т, 2025. 135 с.

иммунного ответа, что частично объясняет различия в клиническом течении этих заболеваний у разных пациентов [1].

Бактерия *A. phagocytophilum* выработала большое количество адаптационных механизмов, обеспечивающих успешную реализацию ее жизненного цикла [8–13]. Основными способами адаптации к среде обитания в клещах и позвоночных являются: образование телец включения в гранулоцитах, воздействие на регуляцию воспаления и/или окисления в сторону снижения выраженности данных реакций, нарушение или деструкция апоптоза и/или аутофагии зараженных клеток, что в итоге приводит к нефизиологичному удлинению продолжительности жизни гранулоцитов и в конечном счете позволяет патогену внутриклеточно выживать в эукариотических организмах [14–16].

В природных очагах *A. phagocytophilum* циркулирует между переносчиками, представленными иксодовыми клещами, и резервуаром среди млекопитающих – грызунами [2, 5, 17, 18]. Данные исследований метабомики, транскриптомики и протеомики показывают, что бактерия комплексно влияет на биохимические процессы в клетках пищеварительного тракта клещей, а именно на переработку белка в эндоплазматическом ретикулуме и метаболизм глюкозы [14, 19, 20]. В макроорганизме *A. phagocytophilum* проникает в гранулоцитарные клетки с помощью гликопротеинового лиганда Р-селектина 1 (PSGL-1) – трансмембранного белка, экспрессирующегося на лимфоидных, миелоидных и, по некоторым данным, тромбоцитарных клетках [14, 21]. Бактерии внедряются с образованием телец включения, а затем заворачиваются в везикулы, обеспечивая себе защиту от иммунной системы организма-хозяина [14].

Патогенетические особенности течения анаплазмоза связаны с поддержанием механизмов длительной внутриклеточной персистенции в организме, обусловленной множественным воздействием на сигнальные процессы клетки-хозяина. Для оказания данного воздействия патогенные бактерии используют бел-

ки-эффекторы, транспортируемые высококонсервативными системами секреции [22]. Для возбудителя *A. phagocytophilum* такой структурой является система секреции IV типа [23, 24].

Система секреции IV типа сформировалась эволюционно на основе бактериального механизма конъюгации. Ее основная роль заключается в АТФ-зависимом транспорте макромолекул через бактериальную мембрану в клетки эукариотического организма, а именно в доставке белков вирулентности и факторов патогенности в клетку-хозяина [9, 25].

Уровни матричной РНК компонентов системы секреции IV типа *A. phagocytophilum*, а именно virB6 и virB9, повышаются в процессе заражения нейтрофилов человека в условиях *in vitro*. Это может указывать на изменение экспрессии компонентов системы секреции IV типа во время внутриклеточного жизненного цикла *A. phagocytophilum* [26, 27]. Особенности активности компонентов секреторной системы IV типа на клещевой и макроорганизменной стадиях жизненного цикла возбудителя анаплазмоза остаются недостаточно изученными [9, 28].

К основным белкам-эффекторам *A. phagocytophilum* относят AnkA, Ats-1, AptA [14].

Белок-эффектор AnkA (ankirin A) является важным ключевым фактором патогенности *A. phagocytophilum*, транспортируемым в клетки хозяина посредством секреторной системы IV типа. Он обладает множеством анкириновых повторов (короткие аминокислотные последовательности, характерные для ряда белков и участвующие в межбелковых взаимодействиях) [14]. Некоторые его участки имеют высококонсервативные части. Изучение структуры AnkA, его отдельных участков, изменений в его строении, в т. ч. и путем создания точечных мутаций, позволяет сделать вывод о его влиянии на внутриклеточные механизмы патогенеза инфекции у эукариот [29].

По некоторым данным, белок-эффектор AnkA активирует цитоплазматическую тирозиновую фосфатазу SHP-1 клетки-хозяина,

связывается с тирозинкиназой Abl-1 [30] и взаимодействует с ДНК нейтрофилов, ядерным белком и регулятивными областями транскрипции генов-мишеней *CYBB* [14]. Процесс фосфорилирования тирозина AnkA происходит на ранней стадии инфекции. После связывания *A. phagocytophilum* с клеткой-хозяином белок-эффектор AnkA транслоцируется в цитоплазму эукариотической клетки, где подвергается фосфорилированию тирозина киназой Src. Фосфорилированный AnkA взаимодействует с доменами SH2 фосфатазы SHP-1. Данное взаимодействие может вызывать конформационные изменения и раскрытие каталитических доменов рецепторной тирозинкиназы, что приводит к активации SHP-1. Активация SHP-1, в свою очередь, может изменять клеточную сигнализацию [31]. Углубление знаний о процессах взаимодействия AnkA и гранулоцита может способствовать лучшему пониманию развития патологического процесса, а также поиску новых способов профилактики и таргетной терапии анаплазмоза [29].

Ранее считалось, что анаплазма оказывает непосредственное действие на NADPH-оксидазу [32, 33]. Более поздние исследования показали, что *A. phagocytophilum* влияет на выработку активных форм кислорода опосредованно – путем воздействия на биохимические процессы в клетке, связанные с экспрессией генов выработки интерферон-регулирующего фактора 1 (IRF-1) и фактора транскрипции PU.1. Эти белки служат активаторами транскрипции гена *CYBB* [34], который кодирует бета-цепь цитохрома b-245. Угнетение экспрессии данного гена приводит к снижению активности NADPH-оксидазы [35]. В опытах на клеточных линиях HL-60 было показано, что, помимо изменения транскрипции гена *CYBB* за счет влияния на выработку IRF-1, белок AnkA связывается с промотором *CYBB* и приводит к угнетению транскрипции гена. Кроме этого, при заражении *A. phagocytophilum* наблюдается образование гетерохроматиновой ДНК, которое обусловлено усилением активности гистондеацетилазы

HDAC1 путем снижения ацетилирования гистона H3 [14, 34, 36]. AnkA привлекает HDAC1 к своему сайту связывания в цис-положении с промотором *CYBB*. Повышение активности HDAC1 приводит к репрессии как *CYBB*, так и других генов защиты, а именно *RAC2*, *MPO*, *BPI* и *MYC* [14, 34, 36]. Механизм привлечения HDAC1 остается не до конца изученным. Конкретные домены или регионы, в которые рекрутируется HDAC1, до сих пор не установлены. Снижение экспрессии гена *CYBB* приводит к уменьшению выработки большой трансмембранной субъединицы gp91^{phox} NADPH-оксидазы, что влечет за собой сокращение продукции гранулоцитом активных форм кислорода и критическое ухудшение воздействия O₂ на бактериальные клетки [37].

Эффекторный белок AnkA связывает ДНК независимо от последовательности, но с областями, богатыми нуклеотидными парами аденин-тимин (А-Т). Насыщенность данными нуклеотидами характерна для нестабильных областей, которые становятся неспаренными основаниями под действием отрицательного суперспирального стресса. Неспаренные основания находятся в областях прикрепления матрицы – специализированных структурах ДНК, служащих сайтами прикрепления для ядерных матричных белков, таких как ламины, фактор прикрепления каркаса-1, белок SATB1, богатый А-Т, которые организуют ядерный хроматин для тканеспецифической экспрессии генов, доступности хроматина и его дальнейших модификаций. Связывание ДНК преимущественно обусловлено центральными анкириновыми повторами. Помимо этого, в данном процессе также участвует карбоксильный конец AnkA [37].

Одними из ключевых эффектов *A. phagocytophilum* являются задержка апоптоза нейтрофилов, а также усиление выработки хемокинов, в т. ч. интерлейкина-8, что, по всей вероятности, играет важную роль в диссеминации возбудителя путем привлечения незрелых нейтрофилов в очаг инфекции [34]. Бактерия *A. phagocytophilum* способна подавлять спон-

танный и индуцированный апоптоз гранулоцитарных клеток, который в норме осуществляется в течение 6–12 ч с момента выхода пула лейкоцитов из костного мозга в периферическую кровь [38, 39]. Изучение механизма антиапоптоза в клетках хозяина, зараженных анаплазмами, показало, что ведущую роль в данном процессе играет **белок-эффе́ктор Ats-1** (*Anaplasma translocated substrate 1*) [25].

Известно, что в эукариотической клетке *A. phagocytophilum* ингибирует процессы, связанные с запуском митохондриального пути апоптоза: потерю мембранного потенциала митохондрий, транслокацию белка Вах (проапоптотический белок) из цитозоля на наружную поверхность митохондриальных мембран и активацию каспазы-3 [40, 41].

Белок Ats-1 является фактором патогенности *A. phagocytophilum* и доставляется в клетку-хозяина через систему секреции IV типа [42]. Ats-1 содержит сигнальные пептиды Sec и Tat, связанные с секрецией белка [42]. Во вторичной структуре наиболее распространены альфа-спирали. Нативный Ats-1 имеет молекулярную массу 48 кДа и 17 N-концевых аминокислот, играющих ключевую роль в митохондриальном нацеливании. Ats-1 в митохондриях расщепляется до молекулы с массой 35 кДа под действием протеазы клетки-хозяина [25]. По данным R. Li et al. [42], у белка Ats-1 нет участков сигнала ядерной локализации, а также участка сигнала ядерного экспорта.

Вероятнее всего, после того как *A. phagocytophilum* проникает в клетку, начинается секреция белка-эффе́ктора Ats-1 в цитоплазму клетки-хозяина. Часть секретированного белка поступает в митохондрию [42]. Белки, нацеленные на митохондрии, импортируются в данные органеллы одним из нескольких путей. Транслоказа комплекса внешней митохондриальной мембраны является точкой входа практически всех белков, нацеленных на митохондрии. В дальнейшем белки взаимодействуют уже с транслоказой комплекса внутренней митохондриальной мембраны и в большинстве случаев транспортируются в митохондриальный

матрикс [25]. Анализ изменений в белковом профиле клеток, трансфицированных Ats-1, показал повышение уровня экспрессии метаболитов различных энергетических путей (пентозофосфатного, цикла трикарбоновых кислот, гликолизного), что может отражать тенденцию к энергосбережению в клетке-хозяине, зараженной *A. phagocytophilum*, а также задерживать апоптоз и способствовать пролиферации гранулоцита [42].

Спонтанный апоптоз нейтрофилов в обычных условиях связан с потерей митохондриями целостности их мембраны. В опытах *in vitro* [41] было показано, что инфицирование анаплазмами нейтрофилов подавляло спонтанную потерю митохондриями мембранного потенциала. Также *A. phagocytophilum* способен подавлять спонтанную активацию каспазы-3 в инфицированных нейтрофилах человека [41]. Вероятно, Ats-1 в митохондриальном матриксе связывается с внутренней мембраной и таким образом стабилизирует мембранный потенциал, поддерживая энергизацию митохондрий или изменяя конформацию митохондриальной мембраны, что в конечном итоге делает митохондрии более устойчивыми к стыковке белка Вах [25].

Anaplasma phagocytophilum повышает регуляцию гена *Bfl-1*, отвечающего за синтез компонента белковой системы с антиапоптотическим эффектом BCL-2. Проапоптотический белок Вах семейства BCL-2 чаще всего находится в виде неактивных мономеров в цитоплазме или в слабо прикрепленном к наружной мембране митохондрий состоянии в неапоптотических клетках. Любой цитотоксический сигнал вызывает активацию белка Вах, сопровождаемую его конформационными модификациями и транслокацией в митохондриальную мембрану [25]. Следствием транслокации Вах в митохондрии является образование пор в мембране и высвобождение цитохрома C, что приводит к активации каспазы-9, а затем каспазы-3. Во время апоптоза каспаза-3 расщепляет участвующий в репарации ДНК фермент поли(АДФ-рибоза)полимераза. В опытах H. Niu et al.

[25] было показано, что в клетках, трансфицированных зрелым белком Ats-1, уровень поли(АДФ-рибоза)полимеразы оставался относительно более высоким, чем в клетках контрольной группы, трансфицированных процессинг-дефицитной формой белка Ats-1. Данный эксперимент подтверждает предположение, что функциональная форма белка Ats-1 подавляет митохондриальный путь апоптоза, вызванного этопозином (ингибитор топоизомеразы II, в экспериментальных условиях применяется для моделирования процесса апоптоза).

Белок-эффektor AptA (*Anaplasma phagocytophilum* toxin A), состоящий из 298 аминокислот, также вырабатывается системой секреции IV типа *A. phagocytophilum*. Данный белок имеет, по некоторым данным, четыре [22], а по некоторым – три [14] трансмембранных домена.

В ходе исследования AptA на клеточной линии HL-60 ученые выяснили, что кодирующий его ген транскрибируется во время заражения анаплазмой [22].

В эксперименте на клетках линии НЕК-293Т (*Human Embryonic Kidney*) было показано, что эффекторный белок AptA возбудителя анаплазмоза *A. phagocytophilum* взаимодействует с белком-шапероном 3 сборки протеасом (PSMG3), приводя к усилению его активности. Протеасома играет важную роль в поддержании внутриклеточного постоянства [14].

Помимо этого, AptA усиливает убиквитинирование клетки-хозяина – процесс модификации белков хозяина путем присоединения небольших молекул убиквитина, которые маркируют белки для дальнейшей деградации или изменения их активности [14]. Убиквитин является агонистом протеасомы. Из этого следует, что белок AptA участвует в убиквитин-протеасомном пути регуляции гомеостаза клетки, а также стимулирует аутофагию клетки-хозяина [14].

Преимущественная локализация AptA – плазматическая мембрана клетки-хозяина.

В клетках млекопитающих данный белок активирует сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы ERK1/2-МЕК1/2 [22].

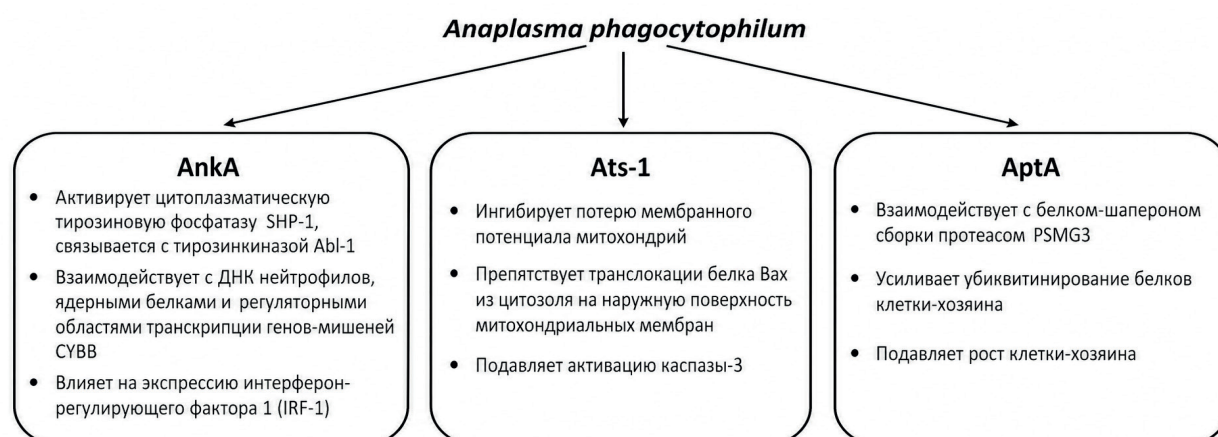
Высказываются предположения, что AptA взаимодействует с промежуточным филламентным белком виментином, что, вероятно, приводит к активации сигнального пути ERK1/2-митогена, способствующего внутриклеточному выживанию возбудителя [14, 22, 43–45]. По данным В. Sukumaran et al. [22], предотвращение фосфорилирования ERK1/2 и подавление активности виментина ослабляют инфекционный процесс, вызванный *A. phagocytophilum*, на этапе постинтернализации бактерии (т. е. после проникновения бактерии внутрь клетки), что подтверждает важную роль указанных сигнальных путей в развитии и поддержании инфекции.

Эффекторные белки (AnkA, Ats-1, AptA) позволяют *A. phagocytophilum* внедряться в клетки хозяина и избегать защитных механизмов иммунной системы. Система секреции IV типа обеспечивает транспорт бактериальных белков внутрь клетки хозяина, изменяя экспрессию генов и сигнальные пути хозяина, что способствует выживанию и персистенции патогена.

На *рисунке* представлена схема основных молекулярных эффектов ключевых белков *A. phagocytophilum*.

Исследования в США показывают, что эндемичные районы по гранулоцитарному анаплазмозу расширяются, что, вероятнее всего, вызовет увеличение заболеваемости им среди людей [46, 47]. Схожесть климатических условий в РФ и те же виды переносчика анаплазмоза делают проблему распространения *A. phagocytophilum* актуальной и для наших регионов [5]. Важность проблемы подтверждается результатами регулярного эпизоотологического мониторинга на территории РФ и ежегодно регистрируемыми единичными случаями заболевания у людей⁴.

⁴Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном, Северо-Кавказском и Крымском федеральных округах в 2024 г.



Белки-эффекторы *Anaplasma phagocytophilum* и их действие
Anaplasma phagocytophilum effector proteins and their action

В настоящее время ключевым остается сбор эпидемиологического анамнеза, а именно установление факта укуса клеща в предшествующие несколько недель, при этом не всегда пациенты с верифицированным диагнозом ГАЧ сообщают об укусах в прошлом [5]. Ввиду того, что клиническая картина ГАЧ не характеризуется специфичностью симптомов, является схожей с клинической картиной острых вирусных инфекций, остаются актуальными вопросы ранней диагностики, настороженности амбулаторного звена здравоохранения, а также профилактики данной инфекции, в т. ч. и разработки вакцины [4, 48–50].

Молекулярно-биологические особенности патогенности анаплазмоза проявляются в стратегии внутриклеточного паразитирования, которая основана на способности возбудителя модифицировать внутриклеточные процессы хозяина с помощью эффекторных белков и защитных механизмов, тем самым обеспечивая себе адаптацию и длительное сохранение в макроорганизме. Дальнейшее изучение белков-эффекторов *A. phagocytophilum* позволит углубить понимание патогенеза ГАЧ для разработки стратегии профилактики и оценки прогноза тяжести течения заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов: Гавриш Д.А. – подбор и анализ литературы, написание текста статьи; Саркисян Н.С. – разработка концепции обзора, редактирование текста статьи; Колодина М.В. – написание аннотации; Куличенко А.Н. – утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions: D.A. Gavrish selected and analyzed literature, and wrote the manuscript; N.S. Sarkisyan developed the concept of the review article and edited the manuscript; M.V. Kolodina wrote the abstract; A.N. Kulichenko approved the final review article.

Список литературы

1. Бархаиш А.В. Генетическая предрасположенность человека и лабораторных животных к различным инфекциям, передающимся иксодовыми клещами // Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология. 2022. Т. 40, № 2. С. 3–13. <https://doi.org/10.17116/molgen2022400213>
2. Matei I.A., Estrada-Peña A., Cutler S.J., Vayssier-Taussat M., Varela-Castro L., Potkonjak A., Zeller H., Mihalca A.D. A Review on the Eco-Epidemiology and Clinical Management of Human Granulocytic Anaplasmosis and Its Agent in Europe // Parasit. Vectors. 2019. Vol. 12. Art. № 599. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3852-6>
3. Chen S.M., Dumler J.S., Bakken J.S., Walker D.H. Identification of a Granulocytotropic *Ehrlichia* Species as the Etiologic Agent of Human Disease // J. Clin. Microbiol. 1994. Vol. 32, № 3. P. 589–595. <https://doi.org/10.1128/jcm.32.3.589-595.1994>
4. Alberdi P., Espinosa P.J., Cabezas-Cruz A., de la Fuente J. *Anaplasma phagocytophilum* Manipulates Host Cell Apoptosis by Different Mechanisms to Establish Infection // Vet. Sci. 2016. Vol. 3, № 3. Art. № 15. <https://doi.org/10.3390/vetsci3030015>
5. Bakken J.S., Dumler J.S. Human Granulocytic Anaplasmosis // Infect. Dis. Clin. North Am. 2015. Vol. 29, № 2. P. 341–355. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.007>
6. Dumic I., Jevtic D., Veselinovic M., Nordstrom C.W., Jovanovic M., Mogulla V., Veselinovic E.M., Hudson A., Simeunovic G., Petcu E., Ramanan P. Human Granulocytic Anaplasmosis – a Systematic Review of Published Cases // Microorganisms. 2022. Vol. 10, № 7. Art. № 1433. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071433>
7. MacQueen D., Centellas F. Human Granulocytic Anaplasmosis // Infect. Dis. Clin. North Am. 2022. Vol. 36, № 3. P. 639–654. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.02.008>
8. Londoño A.F., Scorpio D.G., Dumler J.S. Innate Immunity in Rickettsial Infections // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2023. Vol. 13. Art. № 1187267. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1187267>
9. Park J.M., Genera B.M., Fahy D., Swallow K.T., Nelson C.M., Oliver J.D., Shaw D.K., Munderloh U.G., Brayton K.A. An *Anaplasma phagocytophilum* T4SS Effector, AteA, Is Essential for Tick Infection // mBio. 2023. Vol. 14, № 5. Art. № e0171123. <https://doi.org/10.1128/mbio.01711-23>
10. Namjoshi P., Kolape J., Patel A., Sultana H., Neelakanta G. Rickettsial Pathogen Augments Tick Vesicular-Associated Membrane Proteins for Infection and Survival in the Vector Host // mBio. 2025. Vol. 16, № 3. Art. № e0354924. <https://doi.org/10.1128/mbio.03549-24>
11. Ramasamy E., Taank V., Anderson J.F., Sultana H., Neelakanta G. Repression of Tick microRNA-133 Induces Organic Anion Transporting Polypeptide Expression Critical for *Anaplasma phagocytophilum* Survival in the Vector and Transmission to the Vertebrate Host // PLoS Genet. 2020. Vol. 16, № 7. Art. № e1008856. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008856>
12. Turck J.W., Sultana H., Neelakanta G. Arthropod Autophagy Molecules Facilitate *Anaplasma phagocytophilum* Infection of *Ixodes scapularis* Tick Cells // Commun. Biol. 2025. Vol. 8, № 1. Art. № 433. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-07859-6>
13. Chiarelli T.J., Sanchez S.E., Lind M.C.H., O'Bier N.S., Read C.B., Marconi R.T., Carlyon J.A. Distinct Modes of Cell Division Drive *Anaplasma phagocytophilum* Morphotype Development and the Infection Cycle // mBio. 2025. Vol. 16, № 10. Art. № e0197225. <https://doi.org/10.1128/mbio.01972-25>
14. Ma Z., Li R., Hu R., Zheng W., Yu S., Cheng K., Zhang H., Xiao Y., Yi J., Wang Y., Chen C. *Anaplasma phagocytophilum* AptA Enhances the UPS, Autophagy, and Anti-Apoptosis of Host Cells by PSMG3 // Int. J. Biol. Macromol. 2021. Vol. 184. P. 497–508. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.06.039>
15. Li R., Ma Z., Zheng W., Xiao Y., Wang Z., Yi J., Wang Y., Chen C. *Anaplasma phagocytophilum* Ats-1 Enhances Exosome Secretion Through Syntenin-1 // BMC Microbiol. 2023. Vol. 23, № 1. Art. № 271. <https://doi.org/10.1186/s12866-023-03023-4>
16. Yoshikawa Y., Sugimoto K., Ochiai Y., Ohashi N. Intracellular Proliferation of *Anaplasma phagocytophilum* Is Promoted via Modulation of Endoplasmic Reticulum Stress Signaling in Host Cells // Microbiol. Immunol. 2020. Vol. 64, № 4. P. 270–279. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12770>
17. Сорокина Ю.В., Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Ковалевский Ю.В. Клещ *Ixodes trianguliceps* Виг. как возможное звено циркуляции возбудителей облигатно-трансмиссивных инфекций в лесных

сочетанных природных очагах Восточной Европы // Нац. приоритеты России. 2021. № 3(42). С. 275–279.

18. Лагунова Е.К., Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А. Характеристика клещевых инфекций в малоизученных районах Забайкальского края // Acta Biomedica Scientifica. 2023. Т. 8, № 6. С. 130–140. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.6.12>

19. Samaddar S., Rolandelli A., O'Neal A.J., Laukaitis-Yousey H.J., Marnin L., Singh N., Wang X., Butler L.R., Rangghran P., Kitsou C., Cabrera Paz F.E., Valencia L., Ferraz C.R., Munderloh U.G., Khoo B., Cull B., Rosche K.L., Shaw D.K., Oliver J., Narasimhan S., Fikrig E., Pal U., Fiskum G.M., Polster B.M., Pedra J.H.F. Bacterial Reprogramming of Tick Metabolism Impacts Vector Fitness and Susceptibility to Infection // Nat. Microbiol. 2024. Vol. 9, № 9. P. 2278–2291. <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01756-0>

20. Dahmani M., Anderson J.F., Sultana H., Neelakanta G. Rickettsial Pathogen Uses Arthropod Tryptophan Pathway Metabolites to Evade Reactive Oxygen Species in Tick Cells // Cell. Microbiol. 2020. Vol. 22, № 10. Art. № e13237. <https://doi.org/10.1111/cmi.13237>

21. Tinoco R., Otero D.C., Takahashi A.A., Bradley L.M. PSGL-1: A New Player in the Immune Checkpoint Landscape // Trends Immunol. 2017. Vol. 38, № 5. P. 323–335. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.02.002>

22. Sukumaran B., Mastronunzio J.E., Narasimhan S., Fankhauser S., Uchil P.D., Levy R., Graham M., Colpitts T.M., Lesser C.F., Fikrig E. *Anaplasma phagocytophilum* AptA Modulates Erk1/2 Signalling // Cell. Microbiol. 2011. Vol. 13, № 1. P. 47–61. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2010.01516.x>

23. Al-Khedery B., Lundgren A.M., Stuen S., Granquist E.G., Munderloh U.G., Nelson C.M., Alleman A.R., Mahan S.M., Barbet A.F. Structure of the Type IV Secretion System in Different Strains of *Anaplasma phagocytophilum* // BMC Genomics. 2012. Vol. 13. Art. № 678. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-678>

24. Sheedlo M.J., Ohi M.D., Lacy D.B., Cover T.L. Molecular Architecture of Bacterial Type IV Secretion Systems // PLoS Pathog. 2022. Vol. 18, № 8. Art. № e1010720. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010720>

25. Niu H., Kozjak-Pavlovic V., Rudel T., Rikihisa Y. *Anaplasma phagocytophilum* Ats-1 Is Imported into Host Cell Mitochondria and Interferes with Apoptosis Induction // PLoS Pathog. 2010. Vol. 6, № 2. Art. № e1000774. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000774>

26. Niu H., Rikihisa Y., Yamaguchi M., Ohashi N. Differential Expression of VirB9 and VirB6 During the Life Cycle of *Anaplasma phagocytophilum* in Human Leukocytes Is Associated with Differential Binding and Avoidance of Lysosome Pathway // Cell. Microbiol. 2006. Vol. 8, № 3. P. 523–534. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2005.00643.x>

27. Crosby F.L., Munderloh U.G., Nelson C.M., Herron M.J., Lundgren A.M., Xiao Y.-P., Allred D.R., Barbet A.F. Disruption of VirB6 Paralogs in *Anaplasma phagocytophilum* Attenuates Its Growth // J. Bacteriol. 2020. Vol. 202, № 23. Art. № e00301-20. <https://doi.org/10.1128/JB.00301-20>

28. Rikihisa Y., Lin M., Niu H. Type IV Secretion in the Obligatory Intracellular Bacterium *Anaplasma phagocytophilum* // Cell. Microbiol. 2010. Vol. 12, № 9. P. 1213–1221. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2010.01500.x>

29. Kim Y., Wang J., Clemens E.G., Grab D.J., Dumler J.S. *Anaplasma phagocytophilum* Ankyrin A Protein (AnkA) Enters the Nucleus Using an Importin- β -, RanGTP-Dependent Mechanism // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022. Vol. 12. Art. № 828605. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.828605>

30. Lin M., den Dulk-Ras A., Hooykaas P.J.J., Rikihisa Y. *Anaplasma phagocytophilum* AnkA Secreted by Type IV Secretion System Is Tyrosine-Phosphorylated by Abl-1 to Facilitate Infection // Cell. Microbiol. 2007. Vol. 9, № 11. P. 2644–2657. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2007.00985.x>

31. Ido J.W., Carlson A.C., Kennedy E.L. *Anaplasma phagocytophilum* AnkA Is Tyrosine-Phosphorylated at EPIYA Motifs and Recruits SHP-1 During Early Infection // Cell. Microbiol. 2007. Vol. 9, № 5. P. 1284–1296. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00871.x>

32. Mott J., Rikihisa Y. Human Granulocytic Ehrlichiosis Agent Inhibits Superoxide Anion Generation by Human Neutrophils // Infect. Immun. 2000. Vol. 68, № 12. P. 6697–6703. <https://doi.org/10.1128/iai.68.12.6697-6703.2000>

33. Mott J., Rikihisa Y., Tsunawaki S. Effects of *Anaplasma phagocytophila* on NADPH Oxidase Components in Human Neutrophils and HL-60 Cells // Infect. Immun. 2002. Vol. 70, № 3. P. 1359–1366. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.3.1359-1366.2002>

34. Carlyon J.A., Fikrig E. Mechanisms of Evasion of Neutrophil Killing by *Anaplasma phagocytophilum* // Curr. Opin. Hematol. 2006. Vol. 13, № 1. P. 28–33. <https://doi.org/10.1097/01.moh.0000190109.00532.56>
35. Gene ID: 1536 CYBB Cytochrome b-245 Beta Chain [*Homo sapiens* (Human)], Updated on 25-Nov-2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1536> (дата обращения: 15.12.2025).
36. Rennoll-Bankert K.E., Dumler J.S. Lessons from *Anaplasma phagocytophilum*: Chromatin Remodeling by Bacterial Effectors // Infect. Disord. Drug Targets. 2012. Vol. 12, № 5. P. 380–387. <https://doi.org/10.2174/187152612804142242>
37. Rennoll-Bankert K.E., Garcia-Garcia J.C., Sinclair S.H., Dumler J.S. Chromatin-Bound Bacterial Effector Ankyrin A Recruits Histone Deacetylase 1 and Modifies Host Gene Expression // Cell. Microbiol. 2015. Vol. 17, № 11. P. 1640–1652. <https://doi.org/10.1111/cmi.12461>
38. Akgul C., Moulding D.A., Edwards S.W. Molecular Control of Neutrophil Apoptosis // FEBS Lett. 2001. Vol. 487, № 3. P. 318–322. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(00\)02324-3](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)02324-3)
39. Choi K.-S., Park J.T., Dumler J.S. *Anaplasma phagocytophilum* Delay of Neutrophil Apoptosis Through the p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Signal Pathway // Infect. Immun. 2005. Vol. 73, № 12. P. 8209–8218. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.12.8209-8218.2005>
40. Ge Y., Rikihisa Y. *Anaplasma phagocytophilum* Delays Spontaneous Human Neutrophil Apoptosis by Modulation of Multiple Apoptotic Pathways // Cell. Microbiol. 2006. Vol. 8, № 9. P. 1406–1416. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00720.x>
41. Ge Y., Yoshiie K., Kuribayashi F., Lin M., Rikihisa Y. *Anaplasma phagocytophilum* Inhibits Human Neutrophil Apoptosis via Upregulation of *bfl-1*, Maintenance of Mitochondrial Membrane Potential and Prevention of Caspase 3 Activation // Cell. Microbiol. 2005. Vol. 7, № 1. P. 29–38. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2004.00427.x>
42. Li R., Ma Z., Zheng W., Wang Z., Yi J., Xiao Y., Wang Y., Chen C. Multiomics Analyses Reveals *Anaplasma phagocytophilum* Ats-1 Induces Anti-Apoptosis and Energy Metabolism by Upregulating the Respiratory Chain-mPTP Axis in Eukaryotic Mitochondria // BMC Microbiol. 2022. Vol. 22, № 1. Art. № 271. <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02668-x>
43. Kumar N., Robidoux J., Daniel K.W., Guzman G., Floering L.M., Collins S. Requirement of Vimentin Filament Assembly for Beta3-Adrenergic Receptor Activation of ERK MAP Kinase and Lipolysis // J. Biol. Chem. 2007. Vol. 282, № 12. P. 9244–9250. <https://doi.org/10.1074/jbc.M605571200>
44. Perlson E., Michaelevski I., Kowalsman N., Ben-Yaakov K., Shaked M., Seger R., Eisenstein M., Fainzilber M. Vimentin Binding to Phosphorylated Erk Sterically Hinders Enzymatic Dephosphorylation of the Kinase // J. Mol. Biol. 2006. Vol. 364, № 5. P. 938–944. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2006.09.056>
45. Murata S., Yashiroda H., Tanaka K. Molecular Mechanisms of Proteasome Assembly // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2009. Vol. 10, № 2. P. 104–115. <https://doi.org/10.1038/nrm2630>
46. Khoo B.S., Fountain-Jones N.M., Burton E.N., Oliver J.D. Targeted Surveillance of Tick-Borne Pathogens in Adult *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) Populations Across the Upper Midwest // J. Med. Entomol. 2025. Vol. 63, № 2. Art. № tjaf170. <https://doi.org/10.1093/jme/tjaf170>
47. Garshong R.A., Adams D.R., Seagle S.W., Wasserberg G., Reiskind M.H., Teague J.L., Williams C.J., Barbarin A.M. Expanding Range of *Ixodes scapularis* Say (Acari: Ixodidae) and *Borrelia burgdorferi* Infection in North Carolina Counties, 2018–2023 // PLoS One. 2025. Vol. 20, № 8. Art. № e0329511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0329511>
48. Stachera W., Szuba M., Kim A.T., Yu S., Choi J., Nzekea D., Wu Y.C., Brzozowska A., Sota M., Misiak M., Dybicz M. What Stage Are We at in the Development of Vaccines Against Tick-Borne Diseases? // Vaccines (Basel). 2025. Vol. 13, № 9. Art. № 990. <https://doi.org/10.3390/vaccines13090990>
49. Mahesh P.P., Namjoshi P., Sultana H., Neelakanta G. Immunization Against Arthropod Protein Impairs Transmission of Rickettsial Pathogen from Ticks to the Vertebrate Host // NPJ Vaccines. 2023. Vol. 8, № 1. Art. № 79. <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00678-y>
50. Lesiczka P.M., von Loewenich F.D., Kohl R., Krawczyk A.I., Dirks R.P., Boyer P.H., Jaulhac B., Moniuszko-Malinowska A., Uršič T., Strle F., Lotrič-Furlan S., Avšič-Županc T., Petrovec M., Sprong H. European Human Granulocytic Anaplasmosis Is Caused by a Subcluster of *Anaplasma phagocytophilum* Ecotype I // Curr. Res. Parasitol. Vector Borne Dis. 2025. Vol. 8. Art. № 100324. <https://doi.org/10.1016/j.crvbd.2025.100324>

References

1. Barkhash A.V. Genetic Predisposition of Human and Laboratory Animals to Different Infections Transmitted by Ixodid Ticks. *Mol. Genet. Microbiol. Virol.*, 2022, vol. 40, no. 2, pp. 3–13 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/molgen2022400213>
2. Matei I.A., Estrada-Peña A., Cutler S.J., Vayssier-Taussat M., Varela-Castro L., Potkonjak A., Zeller H., Mihalca A.D. A Review on the Eco-Epidemiology and Clinical Management of Human Granulocytic Anaplasmosis and Its Agent in Europe. *Parasit. Vectors*, 2019, vol. 12. Art. no. 599. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3852-6>
3. Chen S.M., Dumler J.S., Bakken J.S., Walker D.H. Identification of a Granulocytotropic *Ehrlichia* Species as the Etiologic Agent of Human Disease. *J. Clin. Microbiol.*, 1994, vol. 32, no. 3, pp. 589–595. <https://doi.org/10.1128/jcm.32.3.589-595.1994>
4. Alberdi P., Espinosa P.J., Cabezas-Cruz A., de la Fuente J. *Anaplasma phagocytophilum* Manipulates Host Cell Apoptosis by Different Mechanisms to Establish Infection. *Vet. Sci.*, 2016, vol. 3, no. 3. Art. no. 15. <https://doi.org/10.3390/vetsci3030015>
5. Bakken J.S., Dumler J.S. Human Granulocytic Anaplasmosis. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2015, vol. 29, no. 2, pp. 341–355. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.007>
6. Dumic I., Jevtic D., Veselinovic M., Nordstrom C.W., Jovanovic M., Mogulla V., Veselinovic E.M., Hudson A., Simeunovic G., Petcu E., Ramanan P. Human Granulocytic Anaplasmosis – a Systematic Review of Published Cases. *Microorganisms*, 2022, vol. 10, no. 7. Art. no. 1433. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071433>
7. MacQueen D., Centellas F. Human Granulocytic Anaplasmosis. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2022, vol. 36, no. 3, pp. 639–654. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.02.008>
8. Londoño A.F., Scorpio D.G., Dumler J.S. Innate Immunity in Rickettsial Infections. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2023, vol. 13. Art. no. 1187267. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1187267>
9. Park J.M., Genera B.M., Fahy D., Swallow K.T., Nelson C.M., Oliver J.D., Shaw D.K., Munderloh U.G., Brayton K.A. An *Anaplasma phagocytophilum* T4SS Effector, AteA, Is Essential for Tick Infection. *mBio*, 2023, vol. 14, no. 5. Art. no. e0171123. <https://doi.org/10.1128/mbio.01711-23>
10. Namjoshi P., Kolape J., Patel A., Sultana H., Neelakanta G. Rickettsial Pathogen Augments Tick Vesicular-Associated Membrane Proteins for Infection and Survival in the Vector Host. *mBio*, 2025, vol. 16, no. 3. Art. no. e0354924. <https://doi.org/10.1128/mbio.03549-24>
11. Ramasamy E., Taank V., Anderson J.F., Sultana H., Neelakanta G. Repression of Tick microRNA-133 Induces Organic Anion Transporting Polypeptide Expression Critical for *Anaplasma phagocytophilum* Survival in the Vector and Transmission to the Vertebrate Host. *PLoS Genet.*, 2020, vol. 16, no. 7. Art. no. e1008856. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008856>
12. Turck J.W., Sultana H., Neelakanta G. Arthropod Autophagy Molecules Facilitate *Anaplasma phagocytophilum* Infection of *Ixodes scapularis* Tick Cells. *Commun. Biol.*, 2025, vol. 8, no. 1. Art. no. 433. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-07859-6>
13. Chiarelli T.J., Sanchez S.E., Lind M.C.H., O'Bier N.S., Read C.B., Marconi R.T., Carlyon J.A. Distinct Modes of Cell Division Drive *Anaplasma phagocytophilum* Morphotype Development and the Infection Cycle. *mBio*, 2025, vol. 16, no. 10. Art. no. e0197225. <https://doi.org/10.1128/mbio.01972-25>
14. Ma Z., Li R., Hu R., Zheng W., Yu S., Cheng K., Zhang H., Xiao Y., Yi J., Wang Y., Chen C. *Anaplasma phagocytophilum* AptA Enhances the UPS, Autophagy, and Anti-Apoptosis of Host Cells by PSMG3. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, vol. 184, pp. 497–508. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.06.039>
15. Li R., Ma Z., Zheng W., Xiao Y., Wang Z., Yi J., Wang Y., Chen C. *Anaplasma phagocytophilum* Ats-1 Enhances Exosome Secretion Through Syntenin-1. *BMC Microbiol.*, 2023, vol. 23, no. 1. Art. no. 271. <https://doi.org/10.1186/s12866-023-03023-4>
16. Yoshikawa Y., Sugimoto K., Ochiai Y., Ohashi N. Intracellular Proliferation of *Anaplasma phagocytophilum* Is Promoted via Modulation of Endoplasmic Reticulum Stress Signaling in Host Cells. *Microbiol. Immunol.*, 2020, vol. 64, no. 4, pp. 270–279. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12770>
17. Sorokina Yu.V., Korenberg E.I., Nefedova V.V., Kovalevskiy Yu.V. Kleshch *Ixodes trianguliceps* Bir. kak vozmozhnoe zveno tsirkulyatsii vozбудiteley obligatno-transmissivnykh infektsiy v lesnykh sochetannykh prirodnykh ochagakh Vostochnoy Evropy [*Ixodes trianguliceps* as a Possible Part of Circulation of

Tick-Borne Obligate Infection in Eastern European Mixed Forest Foci]. *Natsional'nye priority Rossii*, 2021, no. 3, pp. 275–279.

18. Lagunova E.K., Khasnatinov M.A., Danchinova G.A. Characteristics of Tick-Borne Infections in the Underexplored Areas of the Trans-Baikal Territory. *Acta biomed. sci.*, 2023, vol. 8, no. 6, pp. 130–140. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.6.12>

19. Samaddar S., Rolandelli A., O'Neal A.J., Laukaitis-Yousey H.J., Marnin L., Singh N., Wang X., Butler L.R., Rangghran P., Kitsou C., Cabrera Paz F.E., Valencia L., Ferraz C.R., Munderloh U.G., Khoo B., Cull B., Rosche K.L., Shaw D.K., Oliver J., Narasimhan S., Fikrig E., Pal U., Fiskum G.M., Polster B.M., Pedra J.H.F. Bacterial Reprogramming of Tick Metabolism Impacts Vector Fitness and Susceptibility to Infection. *Nat. Microbiol.*, 2024, vol. 9, no. 9, pp. 2278–2291. <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01756-0>

20. Dahmani M., Anderson J.F., Sultana H., Neelakanta G. Rickettsial Pathogen Uses Arthropod Tryptophan Pathway Metabolites to Evade Reactive Oxygen Species in Tick Cells. *Cell. Microbiol.*, 2020, vol. 22, no. 10. Art. no. e13237. <https://doi.org/10.1111/cmi.13237>

21. Tinoco R., Otero D.C., Takahashi A.A., Bradley L.M. PSGL-1: A New Player in the Immune Checkpoint Landscape. *Trends Immunol.*, 2017, vol. 38, no. 5, pp. 323–335. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.02.002>

22. Sukumaran B., Mastronunzio J.E., Narasimhan S., Fankhauser S., Uchil P.D., Levy R., Graham M., Colpitts T.M., Lesser C.F., Fikrig E. *Anaplasma phagocytophilum* AptA Modulates Erk1/2 Signalling. *Cell. Microbiol.*, 2011, vol. 13, no. 1, pp. 47–61. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2010.01516.x>

23. Al-Khedery B., Lundgren A.M., Stuen S., Granquist E.G., Munderloh U.G., Nelson C.M., Alleman A.R., Mahan S.M., Barbet A.F. Structure of the Type IV Secretion System in Different Strains of *Anaplasma phagocytophilum*. *BMC Genomics*, 2012, vol. 13. Art. no. 678. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-678>

24. Sheedlo M.J., Ohi M.D., Lacy D.B., Cover T.L. Molecular Architecture of Bacterial Type IV Secretion Systems. *PLoS Pathog.*, 2022, vol. 18, no. 8. Art. no. e1010720. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010720>

25. Niu H., Kozjak-Pavlovic V., Rudel T., Rikihisa Y. *Anaplasma phagocytophilum* Ats-1 Is Imported into Host Cell Mitochondria and Interferes with Apoptosis Induction. *PLoS Pathog.*, 2010, vol. 6, no. 2. Art. no. e1000774. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000774>

26. Niu H., Rikihisa Y., Yamaguchi M., Ohashi N. Differential Expression of VirB9 and VirB6 During the Life Cycle of *Anaplasma phagocytophilum* in Human Leukocytes Is Associated with Differential Binding and Avoidance of Lysosome Pathway. *Cell. Microbiol.*, 2006, vol. 8, no. 3, pp. 523–534. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2005.00643.x>

27. Crosby F.L., Munderloh U.G., Nelson C.M., Herron M.J., Lundgren A.M., Xiao Y.-P., Allred D.R., Barbet A.F. Disruption of VirB6 Paralogs in *Anaplasma phagocytophilum* Attenuates Its Growth. *J. Bacteriol.*, 2020, vol. 202, no. 23. Art. no. e00301-20. <https://doi.org/10.1128/JB.00301-20>

28. Rikihisa Y., Lin M., Niu H. Type IV Secretion in the Obligatory Intracellular Bacterium *Anaplasma phagocytophilum*. *Cell. Microbiol.*, 2010, vol. 12, no. 9, pp. 1213–1221. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2010.01500.x>

29. Kim Y., Wang J., Clemens E.G., Grab D.J., Dumler J.S. *Anaplasma phagocytophilum* Ankyrin A Protein (AnkA) Enters the Nucleus Using an Importin- β -, RanGTP-Dependent Mechanism. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2022, vol. 12. Art. no. 828605. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.828605>

30. Lin M., Den Dulk-Ras A., Hooykaas P.J.J., Rikihisa Y. *Anaplasma phagocytophilum* AnkA Secreted by Type IV Secretion System Is Tyrosine-Phosphorylated by Abl-1 to Facilitate Infection. *Cell. Microbiol.*, 2007, vol. 9, no. 11, pp. 2644–2657. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2007.00985.x>

31. Ijdo J.W., Carlson A.C., Kennedy E.L. *Anaplasma phagocytophilum* AnkA Is Tyrosine-Phosphorylated at EPIYA Motifs and Recruits SHP-1 During Early Infection. *Cell. Microbiol.*, 2007, vol. 9, no. 5, pp. 1284–1296. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00871.x>

32. Mott J., Rikihisa Y. Human Granulocytic Ehrlichiosis Agent Inhibits Superoxide Anion Generation by Human Neutrophils. *Infect. Immun.*, 2000, vol. 68, no. 12, pp. 6697–6703. <https://doi.org/10.1128/iai.68.12.6697-6703.2000>

33. Mott J., Rikihisa Y., Tsunawaki S. Effects of *Anaplasma phagocytophilum* on NADPH Oxidase Components in Human Neutrophils and HL-60 Cells. *Infect. Immun.*, 2002, vol. 70, no. 3, pp. 1359–1366. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.3.1359-1366.2002>

34. Carlyon J.A., Fikrig E. Mechanisms of Evasion of Neutrophil Killing by *Anaplasma phagocytophilum*. *Curr. Opin. Hematol.*, 2006, vol. 13, no. 1, pp. 28–33. <https://doi.org/10.1097/01.moh.0000190109.00532.56>

35. Gene ID: 1536 CYBB Cytochrome b-245 Beta Chain [*Homo sapiens* (Human)], Updated on 25 November 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1536> (accessed: 15 December 2025).

36. Rennoll-Bankert K.E., Dumler J.S. Lessons from *Anaplasma phagocytophilum*: Chromatin Remodeling by Bacterial Effectors. *Infect. Disord. Drug Targets*, 2012, vol. 12, no. 5, pp. 380–387. <https://doi.org/10.2174/187152612804142242>

37. Rennoll-Bankert K.E., Garcia-Garcia J.C., Sinclair S.H., Dumler J.S. Chromatin-Bound Bacterial Effector Ankyrin A Recruits Histone Deacetylase 1 and Modifies Host Gene Expression. *Cell. Microbiol.*, 2015, vol. 17, no. 11, pp. 1640–1652. <https://doi.org/10.1111/cmi.12461>

38. Akgul C., Moulding D.A., Edwards S.W. Molecular Control of Neutrophil Apoptosis. *FEBS Lett.*, 2001, vol. 487, no. 3, pp. 318–322. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(00\)02324-3](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)02324-3)

39. Choi K.-S., Park J.T., Dumler J.S. *Anaplasma phagocytophilum* Delay of Neutrophil Apoptosis Through the p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Signal Pathway. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 73, no. 12, pp. 8209–8218. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.12.8209-8218.2005>

40. Ge Y., Rikihisa Y. *Anaplasma phagocytophilum* Delays Spontaneous Human Neutrophil Apoptosis by Modulation of Multiple Apoptotic Pathways. *Cell. Microbiol.*, 2006, vol. 8, no. 9, pp. 1406–1416. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00720.x>

41. Ge Y., Yoshiie K., Kuribayashi F., Lin M., Rikihisa Y. *Anaplasma phagocytophilum* Inhibits Human Neutrophil Apoptosis via Upregulation of *bfl-1*, Maintenance of Mitochondrial Membrane Potential and Prevention of Caspase 3 Activation. *Cell. Microbiol.*, 2005, vol. 7, no. 1, pp. 29–38. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2004.00427.x>

42. Li R., Ma Z., Zheng W., Wang Z., Yi J., Xiao Y., Wang Y., Chen C. Multiomics Analyses Reveals *Anaplasma phagocytophilum* Ats-1 Induces Anti-Apoptosis and Energy Metabolism by Upregulating the Respiratory Chain-mPTP Axis in Eukaryotic Mitochondria. *BMC Microbiol.*, 2022, vol. 22, no. 1. Art. no. 271. <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02668-x>

43. Kumar N., Robidoux J., Daniel K.W., Guzman G., Floering L.M., Collins S. Requirement of Vimentin Filament Assembly for Beta3-Adrenergic Receptor Activation of ERK MAP Kinase and Lipolysis. *J. Biol. Chem.*, 2007, vol. 282, no. 12, pp. 9244–9250. <https://doi.org/10.1074/jbc.M605571200>

44. Perlson E., Michaelevski I., Kowalsman N., Ben-Yaakov K., Shaked M., Seger R., Eisenstein M., Fainzilber M. Vimentin Binding to Phosphorylated Erk Sterically Hinders Enzymatic Dephosphorylation of the Kinase. *J. Mol. Biol.*, 2006, vol. 364, no. 5, pp. 938–944. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2006.09.056>

45. Murata S., Yashiroda H., Tanaka K. Molecular Mechanisms of Proteasome Assembly. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2009, vol. 10, no. 2, pp. 104–115. <https://doi.org/10.1038/nrm2630>

46. Khoo B.S., Fountain-Jones N.M., Burton E.N., Oliver J.D. Targeted Surveillance of Tick-Borne Pathogens in Adult *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) Populations Across the Upper Midwest. *J. Med. Entomol.*, 2025, vol. 63, no. 2. Art. no. tjaf170. <https://doi.org/10.1093/jme/tjaf170>

47. Garshong R.A., Adams D.R., Seagle S.W., Wasserberg G., Reiskind M.H., Teague J.L., Williams C.J., Barbarin A.M. Expanding Range of *Ixodes scapularis* Say (Acari: Ixodidae) and *Borrelia burgdorferi* Infection in North Carolina Counties, 2018–2023. *PLoS One*, 2025, vol. 20, no. 8. Art. no. e0329511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0329511>

48. Stachera W., Szuba M., Kim A.T., Yu S., Choi J., Nzekea D., Wu Y.C., Brzozowska A., Sota M., Misiak M., Dybicz M. What Stage Are We at in the Development of Vaccines Against Tick-Borne Diseases? *Vaccines (Basel)*, 2025, vol. 13, no. 9. Art. no. 990. <https://doi.org/10.3390/vaccines13090990>

49. Mahesh P.P., Namjoshi P., Sultana H., Neelakanta G. Immunization Against Arthropod Protein Impairs Transmission of Rickettsial Pathogen from Ticks to the Vertebrate Host. *NPJ Vaccines*, 2023, vol. 8, no. 1. Art. no. 79. <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00678-y>

50. Lesiczka P.M., von Loewenich F.D., Kohl R., Krawczyk A.I., Dirks R.P., Boyer P.H., Jaulhac B., Moniuszko-Malinowska A., Uršič T., Strle F., Lotrič-Furlan S., Avšič-Županc T., Petrovec M., Sprong H. European Human Granulocytic Anaplasmosis Is Caused by a Subcluster of *Anaplasma phagocytophilum* Ecotype I. *Curr. Res. Parasitol. Vector Borne Dis.*, 2025, vol. 8. Art. no. 100324. <https://doi.org/10.1016/j.crpvbd.2025.100324>

Поступила в редакцию 23.12.2025 / Одобрена после рецензирования 05.02.2026 / Принята к публикации 09.02.2026
Submitted 23 December 2025 / Approved after reviewing 5 February 2026 / Accepted for publication 9 February 2026