

© Сомова Л.М., Тимченко Н.Ф., Ляпун И.Н., Дробот Е.И., 2021

УДК 579.61+579.842.1/.+616.92/.93

Основные итоги изучения дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки как особого клинико-эпидемического проявления псевдотуберкулеза (Обзор комплексных исследований)

Л.М. Сомова, Н.Ф. Тимченко, И.Н. Ляпун, Е.И. Дробот

ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, ул. Сельская, д. 1, г. Владивосток, 690087, Российская Федерация

Резюме: Введение. До 1950-х годов псевдотуберкулез у человека был известен в мире как спорадическое заболевание, протекавшее с клиникой аппендикулярного синдрома. С 1959 года во Владивостоке впервые зарегистрирована вспышка ранее неизвестной болезни, получившей название дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (ДСЛ). Цель – обзор и основные итоги наиболее значимых достижений Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова в области изучения ДСЛ как особого клинико-эпидемического проявления псевдотуберкулеза в России. Материалы и методы. Приоритетные данные получены на основе микробиологических, эпидемиологических, молекулярно-генетических, а также патоморфологических и электронно-микроскопических исследований материала от больных ДСЛ людей и экспериментальных животных, зараженных штаммами *Yersinia pseudotuberculosis* с разной плазмидной характеристикой. Результаты. Доказано, что возбудитель ДСЛ является особым клоном *Y. pseudotuberculosis*, имеющим определенный плазмидный профиль pVM82, pYV 48 MDa, сиквенстип (2ST) и 1-й аллель гена yadA. Возбудителю ДСЛ свойственно явление психрофильности, заключающееся в его способности размножаться в окружающей среде с ее биологически низкой и изменяющейся температурой (4–12 °С), при которой происходит накопление возбудителя с сохранением или повышением его вирулентности, что обеспечивает возникновение эпидемического процесса. Охарактеризованы главные генетико-биохимические механизмы адаптации *Y. pseudotuberculosis* к изменяющимся условиям окружающей среды, а также раскрыты морфологические проявления адаптационной изменчивости этих бактерий в разных условиях их обитания. Представлены основные особенности патогенеза и морфогенеза ДСЛ, в том числе связанные с плазмидной характеристикой и токсигенностью *Y. pseudotuberculosis*. Заключение. В настоящее время эпидемический процесс псевдотуберкулеза/ДСЛ характеризуется снижением удельного веса вспышечной заболеваемости и преобладанием спорадических случаев. Актуальность дальнейших исследований связана с изучением dormantных форм *Y. pseudotuberculosis* и формированием представлений о псевдотуберкулезе как персистентной инфекции.

Ключевые слова: дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка (ДСЛ), *Yersinia pseudotuberculosis*, психрофильность, механизмы адаптации, плазмид-ассоциированная вирулентность, патоморфогенез, токсины, сапрозоозы. Для цитирования: Сомова Л.М., Тимченко Н.Ф., Ляпун И.Н., Дробот Е.И. Основные итоги изучения дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки как особого клинико-эпидемического проявления псевдотуберкулеза (Обзор комплексных исследований) // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 5 (338). С. 39–45. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-39-45>

Информация об авторах:

✉ Сомова Лариса Михайловна – д-р мед. наук, проф., глав. науч. сотр. лаборатории молекулярной микробиологии; e-mail: l.somova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6051-292X>.

Тимченко Нелли Федоровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной микробиологии; e-mail: ntimch@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6051-292X>.

Ляпун Ирина Николаевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной микробиологии; e-mail: irina-lyapun@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-3864>.

Дробот Елена Игоревна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной микробиологии; e-mail: eidrobot@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7672-1582>.

Main Results of the Research on the Far Eastern Scarlet-Like Fever as a Specific Clinical and Epidemic Manifestation of Pseudotuberculosis: A Review of Comprehensive Studies

L.M. Somova, N.F. Timchenko, I.N. Lyapun, E.I. Drobot

Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 1 Selskaya Street, Vladivostok, 690087, Russian Federation

Summary. Introduction: Until 1950s, pseudotuberculosis in humans was known in the world as a sporadic disease with appendicular syndrome. In 1959, the first outbreak of a previously unknown disease called Far Eastern scarlet-like fever (FESLF) was registered in Vladivostok. The purpose of this article is to review priority achievements of the Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.P. Somov in the field of studying FESLF as a specific clinical and epidemic manifestation of pseudotuberculosis in Russia. Materials and methods: The priority data were obtained based on microbiological, epidemiological, molecular genetic, as well as pathomorphological and electron microscopic studies of biological samples from human FESLF cases and experimental animals infected with *Yersinia pseudotuberculosis* strains with different plasmid characteristics. Results: It has been proven that the FESLF pathogen is a specific clone of *Yersinia pseudotuberculosis* having a certain plasmid profile pVM82, pYV 48 MDa, sequence type (2ST) and the first allele of the yadA gene. The causative agent of FESLF is characterized by the phenomenon of psychrophilicity, which consists in its ability to multiply in the environment with its biologically low and changing temperature (4–12 °C), at which the pathogen multiplies and accumulates while preserving or increasing its virulence, thus inducing the epidemic process. The article describes the main genetic and biochemical mechanisms of *Y. pseudotuberculosis* adaptation to changing environmental conditions, reveals morphological manifestations of the adaptive variability of these bacteria under different conditions of their habitat, and presents the main features of the pathogenesis and morphogenesis of FESLF, including those associated with plasmid characteristics and toxigenicity of *Y. pseudotuberculosis*. Conclusion: Currently, the epidemic process of pseudotuberculosis/FESLF is characterized by a decrease in the proportion of outbreaks and predominance of sporadic cases. The relevance of further research is associated with the study of the dormant forms of *Y. pseudotuberculosis* and the formation of ideas about pseudotuberculosis as a persistent infectious disease.

Keywords: Far Eastern scarlet-like fever (FESLF), *Yersinia pseudotuberculosis*, psychrophilicity, adaptation mechanisms, plasmid-associated virulence, pathomorphogenesis, toxins, saprozooses.

For citation: Somova LM, Timchenko NF, Lyapun IN, Drobot EI. Main results of the research on the Far Eastern scarlet-like fever as a specific clinical and epidemic manifestation of pseudotuberculosis: A review of comprehensive studies. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (5(338)):39–45. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-39-45>

Author information:

✉ Larisa M. **Somova**, D.M.Sc., Chief Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor); e-mail: l_somova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2023-1503>.

Nelly F. **Timchenko**, D.M.Sc., Leading Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: ntimch@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6051-292X>.

Irina H. **Lyapun**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: irina-iyapun@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-3864>.

Elena I. **Drobot**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: eidrobot@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7672-1582>.

Введение. До середины 1950-х годов псевдотуберкулез у человека был известен лишь в европейских странах как спорадическое заболевание, протекающее в виде острого энтерита/гастроэнтерита, брыжеечного лимфаденита и диарейных заболеваний с лихорадкой и абдоминальной болью, напоминающих острый аппендицит [1, 2–4]. В России и Японии вспышки псевдотуберкулезной инфекции вызывают серьезную органопатологию, и этот вариант болезни известен как Far Eastern Scarlet-like Fever (FESLF) [5]. Здесь инфекция, вызываемая *Y. pseudotuberculosis*, признана национальной проблемой здоровья и внесена в национальную систему нотификации в 1988 году [6]. Существует географическая неоднородность факторов вирулентности у европейских и дальневосточных штаммов возбудителя псевдотуберкулеза, в том числе суперантигенный токсин – митоген А, полученный из *Y. pseudotuberculosis* (YPMa), вырабатываемый почти исключительно дальневосточными штаммами [7].

Понятие об «эпидемическом псевдотуберкулезе» стало формироваться с 1959 года, когда впервые в России во Владивостоке была зарегистрирована крупная вспышка ранее неизвестной инфекционной болезни, первоначально получившей название дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка (ДСЛ) [8]. Только через 6 лет, с применением методики холодого культивирования материала от больных, было установлено, что этиологическим агентом ДСЛ является *Yersinia pseudotuberculosis* [9]. Позднее было доказано, что возбудитель ДСЛ является особым клоном *Y. pseudotuberculosis*, имеющим плазмидный профиль рVM82, рYV 48 MDa, сиквенстип (2ST) и 1-й аллель гена *yadA* [10, 11]. За большой вклад в изучение ДСЛ в 1989 году группа ученых во главе с академиком РАМН Г.П. Сомовым была удостоена Государственной премии СССР. В последние 20 лет ДСЛ вызывает интерес исследователей всего мира в связи с ее принадлежностью к эмерджентным инфекциям и появлением данных о том, что *Y. pseudotuberculosis* является генетическим прародителем возбудителя чумы *Y. pestis* [12]. С целью выявления основных итогов изучения ДСЛ как особого клинико-эпидемиологического проявления псевдотуберкулеза в России представлены приоритетные достижения, полученные в Научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова при изучении дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки.

Материалы и методы. Приоритетные данные получены на основе микробиологических, эпидемиологических, молекулярно-генетических, а также патоморфологических и

электронно-микроскопических исследований материала от больных ДСЛ людей и экспериментальных животных, зараженных штаммами *Yersinia pseudotuberculosis* с разной плазмидной характеристикой.

Результаты. При разработке проблемы дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки в НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова были получены приоритетные результаты по следующим ключевым аспектам.

Психрофильность *Yersinia pseudotuberculosis* как основополагающее свойство возбудителей сапрозоонозов. Псевдотуберкулезному микробу свойственно уникальное явление психрофильности, заключающейся в его способности размножаться в окружающей среде с ее биологически низкой температурой (4–12 °С), при которой происходит размножение и накопление возбудителя с сохранением или повышением его вирулентности, обеспечивающих возникновение и развитие эпидемического процесса [8, 13]. Генетико-биохимические механизмы психрофильности осуществляются на изоферментном уровне, причем низкая температура является индуктором, включающим синтез «холодовых» изоферментов, обеспечивающих необходимый уровень метаболизма бактерий при снижении тепловой энергии системы [14]. Патогенетическое значение психрофильности этих возбудителей состоит в том, что при обитании в окружающей среде при низкой температуре они приобретают свойства для инициации инфекционного процесса [15, 16].

Установление психрофильных свойств у возбудителя ДСЛ явилось отправной точкой для изучения сапрозоонозов, типичным представителем которых является *Y. pseudotuberculosis* [17]. Как оказалось, *Y. pseudotuberculosis* обладают способностью как к паразитированию в организме человека и животных, так и к сапрофитизму вне организма теплокровных хозяев, что обеспечивает существование таких возбудителей в природе как биологических видов [18]. Краеугольные положения современного учения о сапрозоонозах [19] свидетельствуют о том, что в процессе адаптации к условиям окружающей среды в широком диапазоне температур от 0 до 40 °С с помощью генетико-биохимических механизмов обеспечивается повышение уровня метаболизма бактерий в неблагоприятных условиях обитания. Доказана способность *Y. pseudotuberculosis* при благоприятных трофических условиях накапливать резервные вещества и расходовать их в условиях голодания [20, 21].

Морфологические аспекты адаптации *Yersinia pseudotuberculosis* к различным условиям обитания. Одним из звеньев, обеспечивающих адаптацию

патогенов к изменяющимся условиям обитания, является гетероморфизм бактерий, так как изменения функционального состояния бактериальных клеток отражаются на их ультраструктуре.

В экспериментах с использованием модельных микросистем нами идентифицирована ультраструктура возбудителей сапрозоонозов при различных трофических и температурных условиях культивирования [22]. В числе объекта исследований были взяты штаммы *Y. pseudotuberculosis* серовара I — основного возбудителя ДСЛ в России. Эти исходные штаммы, взятые из музея НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, имели типичные культурально-морфологические, биохимические и антигенные свойства и являлись контролем при проведении экологических экспериментов.

Для изучения морфологии бактерий при обитании *Y. pseudotuberculosis* в почве был использован резервуар объемом 1 м², заполненный почвогрунтом и находившийся на открытом воздухе при естественных погодных условиях (весна — осень), а также проточные почвенные колонки при постоянной температуре 6–8 °С и 18–20 °С [22]. При периодическом культивировании *Y. pseudotuberculosis* использовали среду, богатую питательными веществами (рыбный бульон, рН 7,2–7,3), и среду, лимитированную по основным биоэлементам питания (0,1 М солевой фосфатно-буферный раствор), при трех температурных режимах: 6–8 °С, 18–20 °С и 37 °С [22]. Срок наблюдения составил от 40 суток до 2 лет.

На основании результатов исследований установлен комплекс ультраструктурных изменений *Y. pseudotuberculosis* в условиях обитания, аналогичных для теплокровного организма и окружающей среды. Сделано заключение о том, что эти изменения бактерий периодических и почвенных культур *Y. pseudotuberculosis* следует рассматривать как универсальный, морфологический механизм их адаптации к изменяющимся условиям обитания [22, 23]. При длительном пребывании *Y. pseudotuberculosis* в почве происходят ультраструктурные изменения фенотипического характера: образование капсулы и микрокапсулы, общего покрова, слизи, межклеточных контактов, цитоплазматических выростов (простеков) и накопление запасных веществ [19, 21].

Обращало на себя внимание состояние нуклеоида, отражающее конформационные изменения бактериальной ДНК. Так, у бактерий 7-месячной почвенной популяции *Y. pseudotuberculosis*, а также у периодических культур в лаг-фазе и в стационарной фазе роста наблюдалась суперспирализация ДНК с образованием в зоне нуклеоида осмиофильных фибрилл хроматина. Подобное конденсированное состояние нуклеоида характерно при связывании ДНК с полиаминами и имеет для бактерий адаптивное значение [24, 25].

Одним из механизмов адаптации бактерий к дефициту питания при неоптимальных условиях существования является синтез запасных веществ [21, 22]. У изученных культур *Y. pseudotuberculosis* была обнаружена способность синтезировать

полифосфаты (ПФ) и поли-β-оксимасляную кислоту (ПОМК) [22]. Полифосфаты выявлялись в виде округлых электронно-плотных осмиофильных включений, расположенных по периферии бактериальной клетки в виде «ожерелья». Включения ПОМК имели вид вакуолей (псевдовакуолей), окруженных однослойной мембраной.

В условиях «холодового» культивирования *Y. pseudotuberculosis* у бактерий периодических культур выявлялись электронно-плотные депозиты на клеточной стенке, электронно-плотные «хлопьевидные» массы в зоне нуклеоида и в цитоплазме, отражающие метаболическую активность бактерий с продукцией ими биологически активных веществ в условиях адаптации [22].

Представленные материалы демонстрируют морфологическую основу адаптации *Y. pseudotuberculosis*, одного из возбудителей сапрозоонозов, к условиям их обитания в сапрофитической и паразитической фазах существования.

Основные черты пато- и морфогенеза ДСЛ. Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка является острой генерализованной инфекцией с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта, печени и суставов [8]. Нами обоснована концепция о пато- и морфогенезе болезни [26, 27] с выделением следующих фаз патогенеза: 1) начальная фаза заражения через слизистые оболочки пищеварительного тракта; 2) фаза первично-очаговых изменений (фарингит, ангина, гастроэнтерит, энтерит) с размножением возбудителя во входных воротах инфекции; 3) фаза первичной бактериемии, гематогенной и лимфогенной диссеминации возбудителя; 4) фаза вторично-очаговых изменений (терминальный илеит, аппендицит, илеотифлит, гепатит и др.) и алергизации организма; 5) фаза повторной бактериемии с рецидивами и обострениями инфекции; 6) фаза санации организма и репарации.

Многозвенность патогенетической цепи ДСЛ, возможность прерывания патологического процесса на различных фазах патогенеза в зависимости от вирулентности возбудителя и особенностей резистентности макроорганизма определяют многообразие клинических форм этой болезни [26, 27]. При полноценности физиологического барьера слизистых оболочек пищеварительного тракта инфекция может прерваться на самой ранней стадии своего развития и ограничиться клиническими симптомами дисфункции желудочно-кишечного тракта, что наблюдается при гастроэнтеритной и катаральной формах. При отсутствии выраженных изменений во входных воротах инфекции заболевание может сразу проявиться с общеинфекционных симптомов, что имеет место при лихорадочной форме ДСЛ. В тех случаях, когда реактивность организма достаточно высокая, в клинической картине доминируют инфекционно-аллергические проявления (скарлатиноподобная и артралгическая формы) с довольно быстрым развитием постинфекционного иммунитета и выздоровлением пациента. Но чаще всего ДСЛ протекает с развитием типичного симптомокомплекса болезни, когда ярко выражен токсико-аллергический синдром и вторично-очаговые поражения органов и систем. В

таких случаях при тяжелом и среднетяжелом течении ДСЛ обычно диагностируется комбинированная форма инфекции, для которой особенно характерны рецидивы и обострения заболевания.

Гранулематозное воспаление при ДСЛ с формированием своеобразных псевдотуберкулезных бугорков является морфологическим признаком болезни. А.П. Авцын и др. [28] обратили внимание на склонность псевдотуберкулезных бугорков к некрозу и гнойному расплавлению и назвали их «гранулемами с центральным кариорексисом», в которых видно большое количество ядерного детрита. Морфогенез острого гранулематозного воспаления свидетельствует о последовательном участии реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) и реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), которые реализуются с вовлечением разных популяций клеток врожденного иммунитета и развитием клеточного (тканевого) иммунитета при псевдотуберкулезе [27].

Установлено [27, 29], что некротические гранулемы с центральным кариорексисом, отграниченные соединительнотканной капсулой, являются следствием очагового повреждения эффекторных клеток воспаления, протекающего как по типу некроза, так и апоптоза. Это обуславливает отсутствие сливных воспалительных очагов и истинного абсцедирования [29] и предопределяет в основном благоприятный исход ДСЛ с эрадикацией патогена и относительно быстрой репарацией поврежденных тканей.

Плазмид-ассоциированная вирулентность *Yersinia pseudotuberculosis* и инфекционный процесс ДСЛ. Вирулентные для человека *Y. pseudotuberculosis* обладают широким набором факторов патогенности, детерминируемых хромосомными и плазмидными генами [1, 30, 31]. При изучении плазмидного профиля 791 штамма *Y. pseudotuberculosis* серовара I, изолированных в различных регионах СССР [32], плазмиды выявлены у 784 (99,1 %) штаммов. Наиболее часто выявляемыми были плазмиды вирулентности *Y. pseudotuberculosis* (pYV) с массой 48 MDa и плазмиды с массой 82 MDa (pVM82), специфичная для штаммов *Y. pseudotuberculosis* серовара I, который является наиболее частым этиологическим агентом ДСЛ у человека в России. Заболеваемость в виде эпидемических вспышек могут обуславливать оба доминирующие плазмидных типа — pYV 48 и pYV 48: pVM 82, содержащиеся в геноме основного этиологического агента псевдотуберкулеза у людей в Сибири и на Дальнем Востоке [8].

При изучении плазмид-ассоциированной вирулентности возбудителя ДСЛ наибольшая летальность (80 %) наблюдалась при экспериментальной инфекции, вызванной штаммом, несущим единственную плазмиду вирулентности pYV (плазмидный тип 48⁺:82⁻). Летальность при инфекции, вызванной остальными плазмидными типами *Y. pseudotuberculosis* (82⁺:48⁺; 82⁺:48⁻ и бесплазмидный 82⁻:48⁻), составила 40, 30 и 25 % соответственно. Выявлено, что только штаммы *Y. pseudotuberculosis*, содержащие

плазмиду pVM82, оказывали стимулирующее действие на клетки врожденного иммунитета.

Деструктивно-воспалительные изменения более выражены у животных, инфицированных плазмидным типом, содержащим единственную плазмиду pYV, тогда как штаммы с плазмидой pVM82 (плазмидные типы 82⁺:48⁺; 82⁺:48⁻) вызвали менее острое воспаление с преобладанием мононуклеарных клеток и менее значительными патоген-ассоциированными изменениями в органах-мишенях [33]. Присутствие плазмиды pVM82 в штаммах *Y. pseudotuberculosis* обеспечивает, с одной стороны, активацию преимущественно нитроксид-зависимых механизмов бактерицидности клеток врожденного иммунитета и развитие гранулематозного воспаления, а с другой стороны — способствует уменьшению патоген-ассоциированного повреждения лимфоидных органов и снижению продукции активных форм кислорода [34].

Токсины как важнейший фактор патогенности возбудителя ДСЛ. Установлено, что возбудитель ДСЛ продуцирует несколько секреторируемых и связанных с бактериальной клеткой токсинов, экспрессия которых способствует инициации болезни [35]. Сочетанное действие факторов патогенности с токсической функцией усиливает инвазивность *Y. pseudotuberculosis* и обеспечивает прохождение бактерий через эпителий в собственную пластинку кишечной стенки, а затем через эндотелий сосудов в кровь и лимфу. К началу 2000-х годов было сформировано представление о спектре токсинов *Y. pseudotuberculosis* и раскрыты некоторые механизмы реализации токсического эффекта патогена¹ [35]. Существенное значение в патогенезе ДСЛ имеют два токсина *Y. pseudotuberculosis* — термолabileльный летальный токсин (ТлТ) и термостабильный летальный токсин (ТсТ).

Термолabileльный летальный токсин *Y. pseudotuberculosis* — видовой белок с молекулярной массой 200 кДа, обладающий иммуногенными и аллергенными свойствами, способен вызывать у лабораторных животных местную дермонекротическую реакцию и гибель животных при парентеральном введении¹. ТлТ выделен Н.Ф. Тимченко из штамма 2517 серовара III, содержащего плазмиду pYV 48 MDa (штамм Н. Mollaret, Франция), а также из бесплазмидного штамма.

Патоморфологические исследования показали [36], что этот токсин имеет непосредственное отношение к развитию инфекционно-токсического шока при псевдотуберкулезе.

Термостабильный летальный токсин, белок с молекулярной массой 45 кДа, продуцируют 82,6 % штаммов *Y. pseudotuberculosis* сероваров I—VI, выделенных от больных людей и из внешней среды¹. Продукция токсина наблюдается у бактерий, несущих как плазмиду вирулентности pYV, так и в сочетании с плазмидой pVM82, а также у бесплазмидных бактерий. ТсТ *Y. pseudotuberculosis* снижает синтез белка в эукариотических клетках и фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, подавляет антителообразование, а также вызывает выраженную полиорганную

¹ Тимченко Н.Ф., Недашковская Е.П., Долматова Л.С. и др. Токсины *Yersinia pseudotuberculosis*. Владивосток: Примполиграфкомбинат, 2004. 219 с.

патологию с формированием типичных гранулем и оказывает мембранолитическое действие на клетки паренхиматозных органов¹.

И наконец, недавно установлено, что российские штаммы *Y. pseudotuberculosis*, возбудителя ДСЛ, так же, как и европейские штаммы, содержат ген *cnfY*, детерминирующий продукцию цитотоксического некротизирующего фактора [37–39]. Важным является сообщение, что CNFY токсин имеет значение в переходе *Y. pseudotuberculosis* в персистентное состояние за счет уменьшения индуцированного им воспаления [40], тем более если учесть наличие этиопатогенетических предпосылок в развитии персистентной псевдотуберкулезной инфекции [41].

Заключение. На протяжении второй половины XX столетия Дальний Восток России определял практически всю заболеваемость эпидемическим псевдотуберкулезом (ДСЛ) в бывшем СССР [8]. В XXI столетии, по данным Референс-центра по мониторингу за возбудителями иерсиниозов, заболеваемость псевдотуберкулезом сохраняет свою актуальность для здравоохранения России и многих зарубежных стран². В настоящее время эпидемический процесс псевдотуберкулеза характеризуется снижением удельного веса вспышечной заболеваемости и преобладанием спорадических случаев². Открытие в 1959 году во Владивостоке ДСЛ положило начало раскрытию механизмов существования возбудителей сапрозоонозов в различных условиях обитания. В настоящее время актуальность дальнейших исследований по проблеме ДСЛ связана с изучением дормантных форм *Y. pseudotuberculosis* и формированием представлений о псевдотуберкулезе как персистентной инфекции.

Выводы:

1. Возбудитель дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки связан с конкретной клональной линией *Y. pseudotuberculosis*, имеющей плазмидный профиль pVM82, pYV 48 MDa, сиквенстип (2ST) и 1-й аллель гена *yadA*. Патогенетическое значение плазмиды pVM 82 отражается в особенностях морфогенеза инфекционного процесса ДСЛ и эффективности врожденной иммунной защиты организма.

2. Наиболее важные эколого-эпидемиологические аспекты ДСЛ определяются психрофильностью *Y. pseudotuberculosis*, типичного представителя сапрозоонозов, которая заключается в способности бактерий размножаться в окружающей среде с ее биологически низкой и изменяющейся температурой (4–12 °С), где происходит размножение и накопление возбудителя с сохранением или повышением его вирулентности, обеспечивающих возникновение и развитие эпидемического процесса.

3. Биологические особенности возбудителя ДСЛ, ее пато- и морфогенез в значительной степени детерминированы факторами патогенности *Y. pseudotuberculosis* с токсической функцией. При острой инфекции особое значение имеет способность возбудителя продуцировать цитотоксический некротизирующий фактор (токсин CNFY), с которым ассоциирована

вирулентность возбудителя ДСЛ. Потеря CNFY может сопровождаться переходом патогена в дормантное состояние с развитием персистентной псевдотуберкулезной инфекции.

Информация о вкладе авторов: Л.М. Сомова – разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; Н.Ф. Тимченко – анализ полученных данных; И.Н. Ляпун – получение данных для анализа, оформление текста статьи; Е.И. Дробот – получение данных для анализа.

Финансирование: фрагмент работы по изучению морфологических аспектов адаптации *Y. pseudotuberculosis* к различным условиям обитания с изданием монографии Л.М. Сомовой и др. (2009) был выполнен при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 09-04-07009).

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: авторы выражают благодарность доктору медицинских наук, профессору Ф.Н. Шубину, члену-корреспонденту РАН, профессору Ф.Ф. Антоненко, доктору биологических наук Н.Г. Плеховой, кандидату биологических наук Е.К. Псаревой за научное сотрудничество по проблеме псевдотуберкулеза, а также доктору физико-математических наук Е.В. Пустовалову за совместное проведение электронно-микроскопических исследований.

Соблюдение правил биоэтики: исследования выполнены в НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (ныне: НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова) и были одобрены комитетом по биомедицинской этике НИУ; работа с экспериментальными исследованиями осуществлялась в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследований.

Список литературы (пп. 1–7, 11, 12, 24, 25, 31, 34, 38, 40 см. References)

- Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф. Псевдотуберкулез. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2001. 256 с.
- Кероблюк А.М. Научный подвиг военного микробиолога: к 50-летию опыта самозаражения псевдотуберкулезом // Вестник Рос. Воен.-мед. академии им. С.М. Кирова. 2017. № 3 (59). С. 267–270.
- Тимченко Н.Ф., Ермолаева С.А., Адгамов Р.Р., Кузнецова Н.А., Шубин Ф.Н. Возбудитель дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (псевдотуберкулез человека) – клон *Yersinia pseudotuberculosis* // Национальные приоритеты России. 2011. № 2(5). С. 176.
- Сомов Г.П., Варвашевич Т.Н. Ферментативные механизмы психрофильности псевдотуберкулезного микроба // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1984. Т. 61. № 2. С. 42–47.
- Сомов Г.П., Варвашевич Т.Н., Тимченко Н.Ф. Психрофильность патогенных бактерий. Новосибирск: Наука, 1991. 205 с.
- Тимченко Н.Ф., Антоненко Ф.Ф. О входных воротах и путях циркуляции *Yersinia pseudotuberculosis* в теплокровном организме // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1990. Т. 67. № 10. С. 15–19.
- Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Дробот Е.И., Ляпун И.Н. Псевдотуберкулез: патогенетическое значение клеток врожденного иммунитета // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2017. № 5. С. 78–90.
- Сомов Г.П. Современное представление о сапрозоозах (основные итоги изучения проблемы) // Тихоокеанский медицинский журнал. 2001. № 2. С. 67–70.

² Иерсиниозы в Российской Федерации. Информационный бюллетень. Вып. 2 / Под ред. А.А. Тотоляна. СПб.: НИИЭМ имени Пастера, 2017.

18. Сомов Г.П., Литвин В.Ю. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий. Новосибирск: Наука: Сибирское отделение, 1988. 207 с.
19. Сомов Г.П., Бузолева Л.С. Адаптация патогенных бактерий к абиотическим факторам окружающей среды. Владивосток: Примполиграфкомбинат, 2004. 167 с.
20. Buzoleva L.S., Chumak A.D. Metabolism of poly- β -hydroxybutyric acid in *Yersinia pseudotuberculosis* and *Listeria monocytogenes* cultivated at different temperatures // *Microbiology (Mikrobiologiya)*. 2000. Vol. 69. No 6. P. 652–654.
21. Бузолева Л.С., Сомова Л.М., Кривошеева А.М., Исаченко А.С., Сомов Т.П. Использование запасных веществ бактериями *Yersinia pseudotuberculosis* и *Listeria monocytogenes* в условиях голодания при разной температуре // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2006. № S3. С. 16–19.
22. Сомова Л.М., Бузолева Л.С., Плехова Н.Г. Ультраструктура патогенных бактерий в разных экологических условиях. Владивосток: Медицина ДВ, 2009. 199 с.
23. Сомова Л.М., Бузолева Л.С., Исаченко А.С., Сомов Г.П. Адаптивные ультраструктурные изменения бактерий *Yersinia pseudotuberculosis* при обитании в почве // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2006. № 3. С. 36–40.
26. Авцын А.П., Исачкова Л.М., Жаворонков А.А. и др. Основные черты патогенеза псевдотуберкулеза // *Архив патологии*. 1990. № 5. С. 3–7.
27. Сомова Л.М., Антоненко Ф.Ф. Псевдотуберкулез (клинико-морфологические аспекты). М.: Наука, 2019. 328 с.
28. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина, 1985. 416 с.
29. Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Дробот Е.И. Новые аспекты патологии псевдотуберкулеза // *Архив патологии*. 2012. Т. 74, № 3. С. 60–64.
30. Ценева Г.Я., Солодовникова Н.Ю., Воскресенская Е.А. Молекулярные аспекты вирулентности иерсиний // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2002. Т. 4. № 3. С. 248–266.
32. Шубин Ф.Н., Сибирцев Ю.Т., Рассказов В.А. Плазмиды *Yersinia pseudotuberculosis* и их значение в реализации эпидемического процесса при псевдотуберкулезе // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1985. Т. 62. № 12. С. 53–56.
33. Сомова Л.М., Шубин Ф.Н., Дробот Е.И., Ляпун И.Н., Плехова Н.Г. Воспаление, вызванное различными плазмидными типами российских штаммов *Yersinia pseudotuberculosis* // *Инфекция и иммунитет*. 2019. Т. 9, № 2. С. 369–374.
35. Тимченко Н.Ф. Развитие представлений о факторах патогенности возбудителя дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (псевдотуберкулеза человека) // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2011. Т. 31, № 4. С. 93–99.
36. Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Дробот Е.И., Недашкова Е.П., Тимченко Н.Ф. Патоморфологические изменения при экспериментальной токсинемии, вызванной термолабильным токсином *Yersinia pseudotuberculosis* // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010. № 3 (41). С. 67–72.
37. Персиянова Е.В., Адгамов Р.Р., Сурин А.К., Псарёва Е.К., Ермолаева С.А., Тимченко Н.Ф. Цитотоксический некротизирующий фактор *Yersinia pseudotuberculosis*, возбудителя дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2013. Т. 33, № 2. С. 16–20.
39. Тимченко Н.Ф., Псарёва Е.К., Ермолаева С.А. Цитотоксический некротизирующий фактор *Yersinia pseudotuberculosis* // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*, 2019. № 37 (4). С. 158–164.
40. Сомова Л.М., Андрюков Б.Г., Тимченко Н.Ф., Псарёва Е.К. Псевдотуберкулез как персистентная инфекция: этиопатогенетические предпосылки // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019. № 2. С. 110–119.

References

- Galindo CL, Rosenzweig JA, Kirtley ML, Chopra AK. Pathogenesis of *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* in human yersiniosis. *J Pathog.* 2011;2011:182051. doi: 10.4061/2011/182051
- Knapp W. Pseudotuberculose des Menschen. *Therapeutische Umschau.* 1968;25:195–200. (In German).
- Mollaret HH. Le Laboratoire dans le diagnostic d'infection humaine a bacille de Malassez et Vignal. *Gaz Méd France.* 1965;72(20):3457–3476. (In French).
- Zganjer M, Roic G, Cizmic A, Pajic A. Infectious ileocectitis – appendicitis mimicking syndrome. *Bratisl Lek Listy.* 2005;106(6-7):201–202.
- Amphlett A. Far Eastern scarlet-like fever: A review of the epidemiology, symptomatology, and role of superantigenic toxin: *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen A. *Open Forum Infect Dis.* 2015;3(1):ofv202. doi: 10.1093/ofid/ofv202
- Tseneva GY, Chesnokova MV, Klimov VT, et al. Pseudotuberculosis in the Russian Federation. *Adv Exp Med Biol.* 2012;954:63–68. doi: 10.1007/978-1-4614-3561-7_9
- Fukushima H, Matsuda Y, Seki R, et al. Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains. *J Clin Microbiol.* 2001;39(10):3541–7. doi: 10.1128/JCM.39.10.3541-3547.2001
- Somov GP, Pokrovsky VI, Besednova NN, Antonenko FF. [*Pseudotuberculosis*.] 2nd ed. Moscow: Medicine Publ., 2001. (In Russian).
- Korolyuk AM. Scientific heroism of a military microbiologist: to the 50th anniversary of self-inoculation with *Y. pseudotuberculosis*. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii.* 2017;(3(59)):267–270. (In Russian).
- Timchenko NF, Ermolaeva SA, Adgamov RR, Kuzntsova NA, Shubin FN. [The causative agent of the Far East scarlet-like fever (human pseudotuberculosis) is a clone of *Yersinia pseudotuberculosis*]. *Natsional'nye Prioritety Rossii.* 2011;(2(5)):176. (In Russian).
- Timchenko NF, Adgamov RR, Popov AF, et al. Far East scarlet-like fever caused by a few related genotypes of *Yersinia pseudotuberculosis*, Russia. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(3):503–506. doi: 10.3201/eid2203.150552
- Achtman M, Zurth K, Morelli C, Torrea G, Guiyoule A, Carniel E. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(24):14043–8. doi: 10.1073/pnas.96.24.14043
- Somov GP, Varvashevich TN. [Fermentative mechanisms of psychrophilicity of *Yersinia tuberculosis*]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 1984;61(2):42–47. (In Russian).
- Somov GP, Varvashevich TN, Timchenko NF. [*Psychrophilicity of Pathogenic Bacteria*.] Novosibirsk: Nauka Publ., 1991. (In Russian).
- Timchenko NF, Antonenko FF. [On the entrance gates and circulation pathways of *Yersinia pseudotuberculosis* in a warm-blooded organism.] *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 1990;67(10):15–19. (In Russian).
- Somova LM, Plekhova NG, Drobot EI, Lyapun IN. Pseudotuberculosis: pathogenetic value of innate immunity cells. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 2017;(5):78–90. (In Russian). doi: 10.36233/0372-9311-2017-5-78-90
- Somov GP. [Modern understanding of sapronoses (main results of studying the problem)]. *Tikhookeanskiy Zhurnal.* 2001;(2):67–70. (In Russian).
- Somov GP, Litvin VYu. [*Saprophytism and Parasitism of Pathogenic Bacteria*.] Novosibirsk: Nauka: Siberian Branch Publ., 1988. (In Russian).

19. Somov GP, Buzoleva LS. [Adaptation of Pathogenic Bacteria to Abiotic Environmental Factors.] Vladivostok: Primpoligrafkombinat Publ., 2004. (In Russian).
20. Buzoleva LS, Chumak AD. Metabolism of poly- β -hydroxybutyric acid in *Yersinia pseudotuberculosis* and *Listeria monocytogenes* cultivated at different temperatures. *Microbiology*. 2000;69(6):652–654. doi: 10.1023/A:1026645922491
21. Buzoleva LS, Somova LM, Krivosheeva AM, Isachenko AS, Somov GP. Use of reserve substances by *Yersinia pseudotuberculosis* and *Listeria monocytogenes* bacteria in conditions of star vation at different temperature. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2006;(S3):16–19. (In Russian).
22. Somova LM, Buzoleva LS, Plekhova NG. [Ultrastructure of Pathogenic Bacteria in Different Environmental Conditions.] Vladivostok: Medicine DV Publ., 2009. (In Russian).
23. Somova LM, Buzoleva LS, Isachenko AS, Somov GP. Adaptive ultrastructural changes in soil-resident *Yersinia pseudotuberculosis* bacteria. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2006;(3):36–40. (In Russian).
24. Dorman CJ. Flexible response: DNA supercoiling, transcription and bacterial adaptation to environmental stress. *Trends Microbiol*. 1996;4(6):214–216. doi: 10.1016/0966-842X(96)30015-2
25. Wang JY, Syvanen M. DNA twist as a transcriptional sensor for environmental changes. *Mol Microbiol*. 1992;6(14):1861–66. doi: 10.1111/j.1365-2958.1992.tb01358.x
26. Avtsyn AP, Isachkova LM, Zhavoronkov AA, et al. [The main features of the pathogenesis of pseudotuberculosis.] *Arkhiv Patologii*. 1990;(5):3–7. (In Russian).
27. Somova LM, Antonenko FF. [Pseudotuberculosis (Clinical and Morphological Aspects).] Moscow: Nauka Publ., 2019. (In Russian).
28. Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Marachev AG, Milovanov AP. [Human Pathology in the North.] Moscow: Meditsina Publ., 1985. (In Russian).
29. Somova LM, Plekhova NG, Drobot EI. The new views to pseudotuberculosis pathology. *Arkhiv Patologii*. 2012;74(3):60–64. (In Russian).
30. Tseneva GYa, Solodovnikova NYu, Voskresenskaya EA. Molecular aspects of *Yersinia* virulence. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2002; 4(3):248–266. Accessed on May 21, 2021. <https://cmac-journal.ru/en/publication/2002/3/cmac-2002-t04-n3-p248/cmac-2002-t04-n3-p248.pdf>
31. Francis MS. The pathogenic *Yersiniae* – advances in the understanding of physiology and virulence. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:51. doi: 10.3389/fcimb.2013.00051
32. Shubin FN, Sibirtsev YT, Rasskazov VA. [Plasmids of *Yersinia pseudotuberculosis* and their significance in the epidemic process in pseudotuberculosis.] *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 1985;62(12):53–56. (In Russian).
33. Somova LM, Shubin FN, Drobot EI, Lyapun IN, Plekhova NG. Inflammation induced by different plasmid types of Russian *Yersinia pseudotuberculosis* strains. *Infektsiya i Immunitet*. 2019;9(2):369–374. (In Russian). doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-369-374
34. Somova LM, Shubin FN, Andryukov BG, Lyapun IN, Drobot EI. Pathogenetic value of pVM82 plasmid of *Yersinia pseudotuberculosis*, causative agent of Far Eastern scarlet-like fever. *Mol Genet Microbiol Virol*. 2020;35(4):243–247. doi: 10.3103/S0891416820040084
35. Timchenko NF. The development of idea about pathogenicity factors of Far Eastern scarlet-like fever agent (human pseudotuberculosis). *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal*. 2011;31(4):93–99. (In Russian).
36. Somova LM, Plekhova NG, Drobot EI, Nedashkovskaya EP, Timchenko NF. Pathomorphological changes in case of experimental toxemia caused by thermolabile toxin *Yersinia pseudotuberculosis*. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2010;(3(41)):67–72. (In Russian).
37. Persyanova EV, Adgamov RR, Surin AK, Psareva EK, Ermolaeva SA, Timchenko NF. Cytotoxic necrotizing factor of *Yersinia pseudotuberculosis*, pathogen of Far Eastern scarlet-like fever. *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal*. 2013;33(2):16–20. (In Russian).
38. Schweer J, Kulkarni D, Kochut A, et al. The cytotoxic necrotizing factor of *Yersinia pseudotuberculosis* (CNFY) enhances inflammation and Yop delivery during infection by activation of Rho GTPases. *PLOS Pathog*. 2013;9(11):e1003746. doi: 10.1371/journal.ppat.1003746
39. Timchenko NF, Psareva EK, Ermolaeva SA. The cytotoxic necrotizing factor of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*. 2019;37(4):158–164. (In Russian). doi: 10.17116/molgen201937041158
40. Heine W, Beckstette M, Heroven AK, et al. Loss of CNFY toxin-induced inflammation drives *Yersinia pseudotuberculosis* into persistency. *PLOS Pathog*. 2018;14(2):e1006858. doi: 10.1371/journal.ppat.1006858
41. Somova LM, Andryukov BG, Timchenko NF, Psareva EK. Pseudotuberculosis as persistent infection: etiopathogenetic preconditions. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2019;(2):110–119. (In Russian). doi: 10.36233/0372-9311-2019-2-110-119

Статья получена: 05.04.21
 Принята в печать: 29.04.21
 Опубликована: 31.05.21

