

Гранулематозное воспаление как фактор, способствующий персистенции патогена при инфекции, вызванной *Yersinia pseudotuberculosis*

Л.М. Сомова, Б.Г. Андрюков, Е.И. Дробот, И.Н. Ляпун

ФГБНУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, Владивосток, Россия

Гранулематозное воспаление представляет собой специализированную форму воспалительной реакции, при которой основным морфологическим субстратом являются гранулемы (узелки), возникающие в результате пролиферации и трансформации способных к фагоцитозу клеток. Гранулематозные реакции обычно возникают при внутриклеточной персистенции микроорганизмов в макрофагах, которые эти клетки не способны разрушить. В 2000-х годах, с развитием научных исследований о некультивируемом состоянии патогенных бактерий, стали формироваться представления о персистентных, хронически рецидивирующих инфекциях, трудно поддающихся антибиотикотерапии. В данном обзоре впервые обсуждаются вопросы гранулематозного воспаления в его взаимосвязи с персистенцией возбудителей инфекционных болезней, в частности псевдотуберкулеза. При псевдотуберкулезе гранулематозное воспаление является наиболее типичной тканевой реакцией, что может создавать условия для персистенции возбудителя. При анализе патологии особого клинико-эпидемического проявления псевдотуберкулеза, протекающего в форме дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки, определены этиопатогенетические предпосылки рецидивирования болезни и развития персистентной инфекции. Морфология гранул, формирующихся при заражении *Yersinia pseudotuberculosis*, отражает тяжесть течения инфекционного процесса и выраженность иммунной защиты макроорганизма. Все большее подтверждение находит концепция развития гранулематозного воспаления с инфицированием штаммами *Y. pseudotuberculosis*, имеющими сниженную вирулентность, когда в воспалительных очагах преобладают реакции гиперчувствительности замедленного типа. Показано, что патогенетическое значение в формировании типичных псевдотуберкулезных гранул имеет цитотоксический некротизирующий фактор – CNFY токсин, присутствующий в вирулентных штаммах *Y. pseudotuberculosis*, и он обуславливает сильную воспалительную реакцию с деструкцией тканей. Благоприятный исход большинства случаев заболевания у человека позволяет предположить, что еще в фазе острой псевдотуберкулезной инфекции, под влиянием эндогенных факторов, происходит переход патогена в слабовирулентный *cnfY* мутант, способный к персистенции в сайтах гранулематозного воспаления.

Ключевые слова: гранулематозное воспаление, макрофаг, *Yersinia pseudotuberculosis*, персистенция, цитотоксический некротизирующий фактор

Для корреспонденции: Лариса Михайловна Сомова. E-mail: l_somova@mail.ru

Для цитирования: Сомова Л.М., Андрюков Б.Г., Дробот Е.И., Ляпун И.Н. Гранулематозное воспаление как фактор, способствующий персистенции патогена при инфекции, вызванной *Yersinia pseudotuberculosis*. Клини. эксп. морфология. 2020;9(1):5–10. DOI:10.31088/CEM2020.9.1.5-10

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова (№ 4А-А19-119011090003-7).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 05.12.2019. Получена после рецензирования 28.01.2020. Принята в печать 11.02.2020.

Granulomatous inflammation as a factor contributing to the persistence of the pathogen associated with *Yersinia pseudotuberculosis* infection

L.M. Somova, B.G. Andryukov, E.I. Drobot, I.N. Lyapun

Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russia

Granulomatous inflammation is a specialized form of inflammatory response where granulomas (nodules) resulting from the proliferation and transformation of cells capable of phagocytosis are the main morphological substrate. Granulomatous reactions are usually associated with intracellular persistence of microorganisms

in macrophages, which cannot be destroyed by these cells. In the 2000s, with the development of research on the uncultivated state of pathogenic bacteria, ideas began to form about persistent, chronically recurring infections that hardly respond to antibiotics.

This review firstly discusses the relationship of granulomatous inflammation with the persistent pathogens of infectious disease, in particular, pseudotuberculosis. Granulomatous inflammation is the most typical tissue response during pseudotuberculosis and thus it provides a background for the persistence of the pathogen. Analysis of the pathology of the special clinical and epidemic manifestation of pseudotuberculosis, which proceeds in the form of Far Eastern scarlet fever, determined the etiopathogenetic prerequisites for the recurrence of the disease and the development of persistent infection. The morphology of granulomas that form during *Y. pseudotuberculosis* infection reflects the gravity of the infection process and the severity of the immune defense of the macroorganism. The concept of the development of granulomatous inflammation in *Yersinia pseudotuberculosis* infection caused by reduced virulence strains and resulting in predominating of delayed-type hypersensitivity reactions in inflammatory foci, is finding ever greater confirmation. It was shown that the cytotoxic necrotizing factor CNFY toxin, which is present in virulent strains of *Y. pseudotuberculosis*, has a pathogenetic significance in the formation of typical pseudotuberculosis granulomas causing the strong inflammatory reaction accompanied by tissue destruction. The favorable outcome of most cases of the disease in humans suggests that under the influence of endogenous factors, even in the phase of acute pseudotuberculosis infection, the pathogen passes into the weakly virulent *cnfY* mutant capable of persistence at the sites of granulomatous inflammation.

Keywords: granulomatous inflammation, macrophage, *Yersinia pseudotuberculosis*, persistence, cytotoxic necrotizing factor CNFY toxin

Corresponding author: Larisa M. Somova. E-mail: l_somova@mail.ru

For citation: Somova L.M., Andryukov B.G., Drobot E.I., Lyapun I.N. Granulomatous inflammation as a factor contributing to the persistence of the pathogen in the infection caused by *Yersinia pseudotuberculosis*. Clin. exp. morphology. 2020;9(1):5–10 (In Russ.). DOI:10.31088/CEM2020.9.1.5-10.

Funding. The work is done in the framework of the state assignment of FSBI Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (No 4A-A19-119011090003-7).

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

Received 05.12.2019. **Received in revised forms** 28.01.2020. **Accepted** 11.02.2020.

Одной из форм взаимодействия макро- и микроорганизмов является персистенция бактерий в клетках и тканях хозяина. Длительная персистенция микроорганизмов – необходимое условие формирования вирус- и бактерионосительства, которое с медицинской точки зрения представляет собой одну из форм инфекционного процесса. С наличием бактерий-персистеров связывают хроническое течение инфекционных заболеваний, не поддающихся лечению антибактериальными препаратами, а также образование микробных биопленок [1, 2].

В настоящее время известно, что некультивируемые формы бактерий – это особые формы покоящихся (дормантных) клеток, которые формируются в популяциях бактерий при прекращении их роста [3, 4]. Они являются стратегическим резервом микробной популяции, реализующимся в крайне неблагоприятных для роста микроорганизмов условиях. В персистирующих клетках активируются группы генов, обеспечивающих снижение уровня их биосинтетической и энергетической активности, что свидетельствует о переходе клеток в покоящееся состояние [5]. Эти клетки устойчивы ко многим неблагоприятным факторам внешней среды и значительно отличаются от активно растущих клеток [6–9]. Персистенцию бактерий обуславливают как биологические свойства возбудителя, так и иммунный статус

хозяина [10, 11], и ее следует рассматривать как результирующую отношений в системе паразит–хозяин [12].

Вклад бактерий-персистеров в хронизацию инфекционного процесса может быть связан с тем, что они сохраняются в клетках зараженного организма, в частности в макрофагах и клетках гранулем [13], поэтому изучение гранулематозных болезней с позиций их взаимосвязи с персистенцией возбудителей инфекционных заболеваний представляет особую актуальность.

Персистенцию патогенов связывают с образованием ими факторов, направленных на инактивацию естественной противoinфекционной резистентности макроорганизма. Среди факторов бактериальной персистенции определенное место отведено антилизосомной активности [2], которая стабильно встречается у грамотрицательных бактерий, в том числе у иерсиний. Доказано, что устойчивость к действию лизоцима можно рассматривать как маркер персистенции бактерий, способных к внутриклеточному паразитированию [10].

Гранулематозные болезни – это гетерогенная группа нозологических форм различной этиологии, структурную основу которых составляет гранулематозное воспаление [14]. Общеизвестно, что гранулематозное воспаление – это специализированная форма хронической воспалительной реакции, при которой преобладающий тип эффекторных клеток – активированные макрофаги

(или их производные), имеющие модифицированный эпителиоидный вид. Это вариант продуктивного воспаления, при котором основным морфологическим субстратом являются гранулемы (узелки), возникающие в результате пролиферации и трансформации способных к фагоцитозу клеток.

При гранулематозном воспалении, в условиях незавершенного фагоцитоза и измененной реактивности организма, патогенные бактерии оказываются сильнейшим антигенным стимулятором для макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. При этом завязываются механизмы клеточно-опосредованного иммунитета, в частности механизмы гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

Образование гранулемы – это способ элиминации повреждающего агента, который невозможно удалить путем фагоцитоза или переварить с помощью макрофагов. Гранулемы возникают при заболеваниях, носящих хронический, причем волнообразный характер течения, то есть с периодами обострений и ремиссий. Тем не менее гранулематозное воспаление может протекать и остро, что наблюдается, как правило, при острых инфекционных заболеваниях, в том числе при псевдотуберкулезе [14–16].

Гранулематозные реакции обычно возникают при внутриклеточной персистенции микроорганизмов в макрофагах, которые эти клетки не способны разрушить. Персистенция антигенов приводит к дифференцировке макрофагов в эпителиоидные клетки и их слиянию с образованием гигантских многоядерных клеток, которые недавно стали рассматривать как реакцию макрофагов на персистенцию в них патогенных бактерий [17]. При этом инфицированные макрофаги становятся главными резервуарами бактерий, вмешивающихся в созревание фагосом, блокируя слияние образовавшихся фагосом с лизосомами. Патогенный агент персистирует и служит хроническим антигенным стимулом.

В Европе инфекция, вызываемая *Yersinia pseudotuberculosis*, у человека обычно возникает спорадически, в виде самоограниченного гастроэнтерита. В России и Японии вспышки псевдотуберкулезной инфекции вызывают серьезные системные воспалительные симптомы, и этот вариант болезни называется дальневосточной скарлатиноподобной лихорадкой (ДСЛ) [18]. Во время диссеминации бактерии распространяются преимущественно в печень, селезенку, почки, легкие и вызывают образование туберкулезоподобных, гранулематозных абсцессов [19].

В 2000-х годах, с развитием научных исследований о некультивируемом состоянии патогенных бактерий, стали формироваться представления о персистентных инфекциях [3, 5, 20], однако относительно псевдотуберкулеза этот вопрос остается открытым. При анализе патологии псевдотуберкулеза, его клинико-эпидемиологического проявления в виде ДСЛ выделены этиопатогенетические предпосылки рецидивирования болезни и развития персистентной инфекции [21]. Рецидивиру-

ющее течение псевдотуберкулеза взаимосвязано с особенностями противоинфекционной защиты организма при этой инфекции. Частота возникновения рецидивов колеблется от 13,4 до 69,5% [22, 23], когда преимущественно возникают артралгии (до 89,2% случаев) и абдоминальные боли (до 85,3% случаев), связанные с поражением илеоцекального отдела кишечника и печени [22]. В ответ на заражение бактериями рода *Yersinia* главную роль в первичной иммунной защите и ограничении диссеминации бактерий в организме играют полиморфноядерные лейкоциты, которые используют несколько механизмов для ликвидации бактерий, в том числе эффероцитоз (стратегия выживания иерсиний в макрофагах, фагоцитированных инфицированных ими фосфатидилположительные нейтрофилы) [24, 25]. По нашему мнению, эффероцитоз может быть одним из механизмов, обеспечивающих персистенцию возбудителя псевдотуберкулеза.

При псевдотуберкулезе характерны нарушения во всех звеньях фагоцитарной системы с нередким развитием вторичного иммунодефицита [26]. Рецидивирующий псевдотуберкулез расценивают как заболевание с аутоиммунным (узловатая эритема) и иммунодефицитными компонентами [16, 23, 26, 27].

У человека в течение нескольких лет *Yersinia* могут персистировать латентно в слизистой оболочке кишечника и лимфоидной ткани подслизистой основы, вызывая хронический илеит, рецидивирующий энтерит и реактивный артрит [28, 29]. Получены данные о длительном, хроническом носительстве патогенных иерсиний у людей [30, 31], но надежные доказательства этого состояния отсутствуют, за исключением связи между *Y. pseudotuberculosis* и реактивным артритом.

Еще в конце 1980-х годов развитие гранулематозного воспаления стали связывать с инфицированием штаммами *Y. pseudotuberculosis*, имеющими сниженную вирулентность. Так, по данным M. Simonet et al. (1990) [32], получено электронномикроскопическое доказательство, что бактерии *Y. pseudotuberculosis*, несущие плазмиду вирулентности рYV, локализованные в основном внеклеточно на участках воспаления во время инфекции у мышей, однозначно подвергались активной репликации. Вирулентные рYV⁺ бактерии, часто обнаруженные адгезированными к тромбоцитам, строго сдерживали формирование гранулемы, вызывая некротические микроабсцессы. Это контрастировало с гранулемой, вызванной слабовирулентными рYV⁻ бактериями, которая состояла в основном из полиморфноядерных и моноклеарных клеток [32]. Ингибирование образования гранулемы связывают с подавлением иммунитета *in vivo*, наблюдаемом у мышей, инфицированных вирулентным штаммом *Y. pseudotuberculosis*, содержащим плазмиду вирулентности [33].

Клинико-морфологическая сущность псевдотуберкулеза позволяет отнести его к группе гранулематозных болезней [15, 16, 26]. Наиболее типичным морфологическим признаком болезни, аналогичным у человека

и животных, является формирование гранулем с так называемым центральным кариорексисом.

В экспериментах *in vivo* [16] после парентерального заражения вирулентным штаммом *Y. pseudotuberculosis*, содержащим плазмиду вирулентности, рYV⁺ бактерии очень быстро размножались в тканях животных в течение первых 2–4 суток инфекции, достигая 10⁸ микробных клеток на 1 г органа, и вызывали их гибель. В противоположность этому рYV⁻ бактерии росли медленными темпами, достигая численности примерно 10⁴–10⁵ микробных клеток на 1 г органа на четвертые сутки, и к 14-м суткам инфекции бактериальная репликация прекращалась [34]. К четвертым суткам парентеральной инфекции, вызванной дозой 10³ микробных клеток рYV⁺ бактерий, наблюдались множественные абсцессоподобные гранулемы, слабоинфильтрированные воспалительными клетками, со скоплениями бактерий в просвете окружающих капилляров [16]. К четвертым суткам инфекции, вызванной *Y. pseudotuberculosis* рYV⁻ бактериями, были видны небольшие гранулемы, состоящие в основном из мононуклеарных клеток, без видимого некроза. С увеличением инфицирующей дозы (примерно 10⁶ микробных клеток) к этому сроку рYV⁻ бактерии вызывали образование множественных гранулем в тканях животных.

В центре гранулемы среди клеточного детрита часто выявлялись колонии грамотрицательных бактерий. Принадлежность их к возбудителю псевдотуберкулеза подтверждалась при иммунофлуоресцентном исследовании с помощью обнаружения свечения специфического антигена в клетках воспалительных очажков. Это доказывало значение повреждающего действия бактерий псевдотуберкулеза при гематогенной диссеминации их в организме как пускового механизма инициации гранулематозного воспаления. Среди клеток псевдотуберкулезной гранулемы нередко встречались гигантские многоядерные клетки типа Пирогова–Лангханса.

Таким образом, при псевдотуберкулезе, возбудитель которого обладает способностью к внутри- и внеклеточному паразитизму и цитотоксичности, гранулематозное воспаление создает условия для незавершенности фагоцитоза и персистенции возбудителя. На экспериментальной модели инфекции прослежена четкая зависимость тяжести течения заболевания от характера воспалительных реакций [26, 35]. При тяжелом, септическом течении с летальным исходом в очагах воспаления преобладали экссудативные и некротические изменения. При благоприятном течении преимущественно отмечался гранулематозный характер воспаления с отграничением гранулем соединительнотканной капсулой от окружающей неповрежденной ткани.

В последние годы всплеск научного интереса к персистентным (устойчивым) формам возбудителей инфекций связан с возрастающим медико-эпидемиологическим значением феномена гетероморфизма патогенных бактерий в разных условиях их обитания [36]. При электронномикроскопических исследованиях

Y. pseudotuberculosis [37] установлено, что при периодическом культивировании в фазе отмирания в бактериальной популяции определялись клетки с пустым цитозолем, имевшие сходство с некультивируемыми формами, аналогично описанным J.-S. Kim et al. (2017) [3].

Недавно идентифицирован новый фактор патогенности возбудителя псевдотуберкулеза – токсический некротизирующий фактор, CNFY токсин [38], и установлено его значения в переходе *Y. pseudotuberculosis* в персистенцию. Доказано, что CNFY токсин, присутствующий у вирулентных бактерий дикого типа, инициирует сильную воспалительную реакцию, которая приводит к обширному разрушению тканей [39]. Напротив, удаление CNFY токсина подавляет индуцированные патогеном воспалительно-деструктивные изменения, и этого достаточно для уклонения от иммунной защиты хозяина, что способствует переходу *cnfY*-мутанта в состояние персистенции. Следует согласиться с мнением W. Heine et al., что основа для этого процесса формируется еще в фазе острой *Y. pseudotuberculosis* инфекции, когда возбудитель локализуется в макрофагах лимфоидных фолликулов подвздошной кишки, способствуя развитию терминального илеита [39].

Изолированные на территории России штаммы *Y. pseudotuberculosis*, возбудителя ДСЛ, так же как и европейские штаммы, содержат ген *cnfY*, детерминирующий продукцию CNFY [40]. По данным Е.К. Псаревой с соавторами, синтез этого токсина может приводить к апоптозу клеток хозяина и невозможности патогена использовать их резерв для собственной жизнедеятельности и размножения. По нашему мнению, апоптоз тканевых макрофагов косвенно также предполагает способность *Y. pseudotuberculosis* к персистенции в очагах гранулематозного воспаления.

В настоящей работе впервые обсуждаются вопросы гранулематозного воспаления в его взаимосвязи с персистенцией возбудителей инфекционных болезней, в частности псевдотуберкулеза. Морфология гранулем, формирующихся при заражении *Y. pseudotuberculosis*, отражает тяжесть течения инфекционного процесса и выраженность иммунной защиты макроорганизма. Все большее подтверждение находит концепция развития гранулематозного воспаления с инфицированием штаммами *Y. pseudotuberculosis* со сниженной вирулентностью, когда в воспалительных очагах преобладают реакции гиперчувствительности замедленного типа. Показано, что патогенетическое значение в формировании типичных псевдотуберкулезных гранулем имеет присутствующий в вирулентных штаммах *Y. pseudotuberculosis* CNFY токсин, который обуславливает сильную воспалительную реакцию с некрозом тканей. Благоприятный исход большинства случаев заболевания у человека позволяет предположить, что еще в фазе острой псевдотуберкулезной инфекции под влиянием эндогенных факторов происходит переход патогена в слабовирулентный *cnfY*-мутант, способный к персистенции в сайтах гранулематозного воспаления.

Литература/References

1. *Евдокимова Н.В., Черненкокая Т.В.* Персистирующие клетки микроорганизмов – новый взгляд на старую проблему. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013;15(3):192–197.
Evdokimova NV, Chernenkaya TV. Persistent cells of microorganisms – a new look at an old problem. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2013;15(3):192–197 (In Russ.).
2. *Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., Эль-Регистан Г.И.* Механизмы выживания бактерий. Москва: Медицина, 2005. 367 с.
Bukharin OV, Gunzburg AL, Romanova YuM, El-Registan GI. Bacterial survival mechanisms. Moscow: Medicine, 2005. 367 p. (In Russ.).
3. *Kim J-S, Chowdhury N, Wood TK.* Viable but non-culturable cells are persister cells. Environmental Microbiology. 2018;20(6):2038–48. DOI: 10.1111/1462-2920.14075.
4. *Ayrapetyan M, Williams TC, Baxter R, Oliver JD.* Viable but non-culturable and persister cells coexist stochastically and are induced by human serum. Infect Immunology. 2015;83(11):4194–203. DOI: 10.1128/IAI.00404-15.
5. *Jayaraman R.* Bacterial persistence: some new insights into an old phenomenon. Journal of Biosciences. 2008;33(5):795–805. DOI: 10.1007/s12038-008-0099-3.
6. *Mulcahy LR, Burns JL, Lory S, Lewis K.* Emergence of *Pseudomonas aeruginosa* strains producing high levels of persister cells in patients with cystic fibrosis. J of Bacteriol. 2010;192(23):6191–9. DOI: 10.1128/JB.01651-09.
7. *Alix E, Blanc-Potard A.* Hydrophobic peptides: novel regulators within bacterial membranes. Mol. Microbiol. 2009;72(1):5–11. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2009.06626.x
8. *Avery SK.* Microbial cell individuality and the underlying sources of heterogeneity. Nat. Rev. Microbiol. 2006;4(8):577–87. DOI: 10.1038/nrmicro1460.
9. *Balaban NQ, Merrin J, Chait R, Kowalik L, Leibler S.* Bacterial persistence as a phenotypic switch. Science. 2004;305(5690):1622–25. DOI: 10.1126/science.1099390
10. *Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я.* Антилизозимный тест как маркер персистенции микроорганизмов. Теоретическая и прикладная иммунология: Тезисы докладов I Всесоюзной конференции. Москва, 1982. С. 87–88.
Bukharin OV, Usvyatsov BYa. Antilysocyme test as a marker of the persistence of microorganisms. Theoretical and applied immunology: Abstracts. 1 All-Union Conf. Moscow, 1982. P. 87–88 (In Russ.).
11. *Monack DM, Mueller A, Falkow S.* Persistent bacterial infections: the interface of the pathogen and the host immune system. Nat. Rev. Microbiol. 2004;2(9):747–65. DOI: 10.1038/nrmicro955.
12. *Бухарин О.В.* Персистенция бактериальных патогенов как результат отношений системы паразит–хозяин. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1997;4:3–9.
Bukharin OV. The persistence of bacterial pathogens as a result of the parasite–host system relationships. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 1997;4:3–9 (In Russ.).
13. *Lewis K.* Persister cells: molecular mechanisms related to antibiotic tolerance. Handb Exp Pharmacol. 2012;211:121–33. DOI: 10.1007/978-3-642-28951-4_8.
14. *Струков А.И., Кауфман О.Я.* Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. Москва: Медицина, 1989. 180 с.
Strukov AI, Kaufman OYa. Granulomatous inflammation and granulomatous diseases. Moscow: Meditsina, 1989. 180 p. (In Russ.).
15. *Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П.* Патология человека на Севере. Москва: Медицина, 1985. 451 с.
Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Marachev AG, Milovanov AP. Human pathology in the North. Moscow: Medicine, 1985. 451 p. (In Russ.).
16. *Исачкова Л.М., Жаворонков А.А., Антоненко Ф.Ф.* Патология псевдотуберкулеза. Владивосток: Дальнаука, 1994. 189 с.
Isachkova LM, Zhavoronkov AA, Antonenko FF. Pathology of pseudotuberculosis. Vladivostok: Dal'nauka, 1994. 189 p. (In Russ.).
17. *Шкурупий В.А., Ильин Д.А., Архипов С.А.* Феномен многоядерности – реакция макрофагов на персистенцию в них *M. tuberculosis*. Международный журнал фундаментальных и прикладных исследований. 2017;11(2):218–222.
Shkurupy VA, Ilyin DA, Arkhipov SA. The phenomenon of multicore – the response of macrophages to the persistence of *M. tuberculosis* in them. International journal of basic and applied research. 2017;11(2):218–222 (In Russ.).
18. *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. 2016;3(1):1–7. DOI: 10.1093/ofid/ofv202.
19. *Barnes PD, Bergman MA, Mecasas J, Isberg RR.* *Yersinia pseudotuberculosis* disseminates directly from a replicating bacterial pool in the intestine. J Exp Med. 2006;203(6):1591–601. DOI: 10.1084/jem.20060905.
20. *Grant SS, Hung DT.* Persistent bacterial infections, antibiotic tolerance, and the oxidative stress response. Virulence. 2013;4(4):273–83. DOI: 10.4161/viru.23987.
21. *Сомова Л.М., Андрюков Б.Г., Тимченко Н.Ф., Псарева Е.К.* Псевдотуберкулез как персистентная инфекция: этиопатогенетические предпосылки. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019;2:110–119.
Somova LM, Andryukov BG, Timchenko NF, Psareva EK. Pseudotuberculosis as a persistent infection: etiopathogenetic prerequisites. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2019;2:110–119 (In Russ.). DOI: 10.36233/0372-9311-2019-2-110-119.
22. *Борисова М.А.* Клиника иерсиниозов. Владивосток: Изд-во ДВГУ, 1990. 157 с.
Borisova MA. Clinic of Yersinioses. Vladivostok: Izd-vo DVGU, 1990. 157 p. (In Russ.).
23. *Мотавкина Н.С., Малый В.П., Туркютюков В.Б.* Рецидивирующий псевдотуберкулез (иммуногенетика, клиника, иммунология). Москва: Голос, 1999. 145 с.
Motavkina NS, Maly VP, Turkutyukov VB. Recurrent pseudotuberculosis (immunogenetics, clinic, immunology). Moscow: Golos, 1999. 145 p. (In Russ.).
24. *Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В.* Антимикробная стратегия нейтрофилов при инфекционной патологии. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61(12):825–833.

- Andryukov BG, Somova LM, Drobot EI, Matosova EV.* Antimicrobial strategy of neutrophils for infectious diseases. *Clinical laboratory diagnostics.* 2016;61(12):825–833.
25. *Martin CJ, Booty MG, Rosebrock TR, Nunes-Alves C.* Efferocytosis is an innate antibacterial mechanism. *Cell Host Microbe.* 2012;12:289–300. DOI: 10.1016/i.chom.2012.06.010.
26. *Сомова Л.М.* Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка: формирование представлений о патоморфогенезе «новой» болезни. *Здоровье. Медицинская экология. Наука. Материалы научно-практической конференции «Фундаментальная дальневосточная наука – медицине».* 2017;3(70):12–16.
Somova LM. Far Eastern scarlet-like fever: the formation of ideas about the pathomorphogenesis of the “new” disease. *Health. Medical ecology. Science. Materials of the Scientific and Practical Conference «Fundamental Far Eastern science for medicine».* 2017;3(70):12–16 (In Russ.). DOI: 10.5281/zenodo.817843.
27. *Dube P.* Interaction of *Yersinia* with the gut: mechanisms of pathogenesis and immune evasion. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;337:61–91. DOI: 10.1007/978-3-642-01846-6_3.
28. *Hoogkamp-Korstanje JA, de Koning J, Heesemann J.* Persistence of *Yersinia enterocolitica* in man. *Infection.* 1988;16(2):81–5. DOI: 10.1007/bf01644307
29. *Fahlgren A, Avican K, Westermarck L, Nordfelth R, Fallmana M.* Colonization of cecum is important for development of persistent infection by *Yersinia pseudotuberculosis*. *Infect Immun.* 2014;82(8):3471–82. DOI: 10.1128/IAI.01793-14.
30. *Netea MG, van der Leij F, Drenth JP, Joosten LA, te Morsche R, Verweij P et al.* Chronic yersiniosis due to defects in the TLR5 and NOD2 recognition pathways. *Neth J Med.* 2010;68:310–15.
31. *Watson GT, Huaman MA, Semler MW, Manners J, Woron AM, Carpenter LR, Christman BW.* When nature meets nurture: persistent *Yersinia* infection. *Am J Med.* 2013;126(7):578–80. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.03.006.
32. *Simonet M, Richard S, Berchel P.* Electron Microscopic Evidence for In Vivo Extracellular Localization of *Yersinia pseudotuberculosis* Harboring the pYV Plasmid. *Infect Immun.* 1990;58(3):841–45.
33. *Simonet M, Berche P.* In vivo immunosuppression induced by a virulent strain of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Ann Inst Pasteur Microbiol.* 1986;137B:207–10. DOI: 10.1016/s0769-2609(86)80109-0
34. *Simonet M, Mazigh D, Berche P.* Growth of *Yersinia pseudotuberculosis* in mouse spleen despite loss of a virulence plasmid of mol. wt. 47 x 106. *Journal of Medical Microbiology.* 1984;18(3):371–75. DOI: 10.1099/00222615-18-3-371.
35. *Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Дробот Е.И.* Новые аспекты патологии псевдотуберкулеза. *Архив патологии.* 2012;74(3):60–64.
Somova LM, Plekhova NG, Drobot EI. New aspects of the pseudotuberculosis pathology. *Archive of Pathology.* 2012;74(3):60–64 (In Russ.).
36. *Somova LM, Andryukov BG, Lyapun IN.* Cell Geteromorphism in the Conditions of Persistence of Sapronoses Causative Agents in Various Environments. *AIMS Microbiology (USA).* 2019;5(2):147–57. DOI: 10.3934/microbiol.2019.2.147-157.
37. *Сомова Л.М., Бузолева Л.С., Плехова Н.Г.* Ультраструктура патогенных бактерий в разных экологических условиях. *Владивосток: Медицина ДВ, 2009.* 200 с.
Somova LM, Buzoleva LS, Plekhova NG. Ultrastructure of pathogenic bacteria in different ecological conditions. *Vladivostok: Medicine of the Far East, 2009.* 200 p. (In Russ.).
38. *Schweer J, Kulkarni D, Kochut A, Pezoldt J, Pisano F, Pils M et al.* The cytotoxic Necrotizing Factor of *Yersinia pseudotuberculosis* (CNFY) Enhances Inflammation and Yop Delivery during Infection by Activation of Rho GTPases. *PLOS Pathogens.* 2013;9(11):e1003746. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003746.
39. *Heine W, Beckstette M, Heroven K, Thienmann S, Heise U, Nuss A et al.* Loss of CNFY toxin-induced inflammation drives *Yersinia pseudotuberculosis* into persistency. *PLOS Pathogens.* 2018;14(2):e1006858. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006858.
40. *Псарева Е.К., Тимченко Н.Ф., Ермолаева С.А.* Цитотоксический некротизирующий фактор *Yersinia pseudotuberculosis* как агент псевдотуберкулезной инфекции. *Инфекционные болезни.* 2017;15(S1):228.
Psareva EK, Timchenko NF, Ermolaeva SA. The cytotoxic necrotizing factor of *Yersinia pseudotuberculosis* as an agent of pseudotuberculosis infection. *Infectious diseases.* 2017;15(S1):228 (In Russ.).

Информация об авторах

Лариса Михайловна Сомова – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова.

Борис Георгиевич Андриюков – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова.

Елена Игоревна Дробот – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова.

Ирина Николаевна Ляпун – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова.

Author information

Larisa M. Somova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology. <https://orcid.org/0000-0003-2023-1503>

Boris G. Andryukov – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology. <https://orcid.org/0000-0003-4456-808X>

Elena I. Drobot – Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology. <https://orcid.org/0000-0001-7672-1582>

Irina N. Lyapun – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology. <https://orcid.org/0000-0002-5290-3864>