

© А. П. АНИСИМОВ, 2002  
УДК 579.842.23:579.26

А.П. Анисимов

## ФАКТОРЫ *YERSINIA PESTIS*, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ЦИРКУЛЯЦИЮ И СОХРАНЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЯ ЧУМЫ В ЭКОСИСТЕМАХ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ. Сообщение 2

Государственный научный центр прикладной микробиологии, Оболенск

Для постоянной циркуляции в природных очагах возбудитель чумы должен проникнуть в организм хозяина, противодействовать защитным бактерицидным системам грызуна и размножиться для обеспечения бактериемии, необходимой для дальнейшей передачи блохами новому хозяину. Каждый из этих этапов циклического существования *Y. pestis* обеспечивается множеством факторов возбудителя чумы, которые могут действовать совместно или индивидуально. Каждый из этих факторов, в свою очередь, может участвовать в различных стадиях инфекционного процесса или трансмиссии. Но только в совокупности эти факторы обеспечивают сохранение возбудителя чумы в природных очагах, каким бы значительным или незначительным не был их индивидуальный эффект. Во втором сообщении рассматриваются факторы возбудителя чумы, обеспечивающие его передачу от одного хозяина к другому, а также связь отдельных факторов патогенности и экспрессии различных генов "домашнего хозяйства" с вирулентностью возбудителя чумы. При составлении обзора использованы не только широко известные публикации, но и работы, опубликованные в малодоступных, особенно для англоязычных специалистов источниках.

### Возвращаясь к напечатанному

Завершая первое сообщение [3], мы адресовали читателя к "наиболее интересным, на наш взгляд, попыткам воспроизведения возможных сценариев патогенетического процесса при чуме". После представления рукописи в редакцию журнала опубликован целый ряд оригинальных и аналитических статей, которые хотелось бы процитировать в данном обзоре. Понимая, что "нельзя объять необъятное" [45], тем не менее, отошлем читателя к работам В.А. Федоровой и З.Л. Девдариани [74, 75]. Не вступая в полемику по поводу возможности образования в клетках возбудителя чумы полноценного ЛПС с О-боковыми цепями, хочется обратить внимание на использованные авторами работы оригинальные методические подходы, позволившие им установить способность *Y. pestis* проникать в эритроциты млекопитающих и обеспечивать свои питательные потребности за счет находящиеся в них соединений. В ходе исследований был выявлен целый ряд особенностей продукции бактериальных белков, утилизации факторов роста, размножения *Y. pestis* на средах, имитирующих содержимое эритроцитов и фаголизосом, и, самое главное, предложена нетрадиционная концепция патогенетического процесса при чуме, рассматривающая эритроциты в качестве основной мишени для *Y. pestis* в организме чувствительных к заболеванию млекопитающих. Высказано предположение, что разрушение возбудителем чумы эритроцитов является причиной прогрессирующей гипоксии тканей, что и приводит, в конечном счете, к гибели макроорганизма.

Заслуживает внимания и обзорная статья Л.М. Куклевой с соавт. [28], в которой "высказывается предположение о том, что на данном этапе эволюции неосновные подвиды чумного микроба (кавказский, алтайский, гиссарский, улэгейский)

занимают промежуточное положение между возбудителем чумы основного подвида и возбудителем псевдотуберкулеза".

### Факторы, обеспечивающие передачу *Y. pestis*

Вопросы эпизоотологии и эпидемиологии чумы, а именно источники возбудителя инфекции, механизмы передачи, восприимчивость популяции или коллектива, закономерности распространения болезни в зависимости от факторов внешней среды подробно рассматриваются в целом ряде публикаций [6, 16, 17, 18, 22, 23, 34, 35, 50, 54, 69, 87]. Мы же рассмотрим лишь факторы *Y. pestis*, обеспечивающие различные механизмы передачи возбудителя инфекции.

### 5. Факторы, обеспечивающие блокообразование и трансмиссивную передачу

Классическим путем передачи *Y. pestis* новому хозяину является трансмиссия возбудителя чумы блокированными блохами [58]. Одним из основных условий, способствующих эффективной трансмиссии, принято считать высокую летальность чумной инфекции. Блокированные блохи, кормившиеся кровью грызуна во время предагональной бактериемии, после гибели последнего ищут новых прокормителей, и в процессе кровососания часть поглощенной крови, омыв сгусток микробов, блокирующий преджелудок, отрыгивается насекомым в кровеносный сосуд, инфицируя нового хозяина. Чем выше вирулентность циркулирующей популяции *Y. pestis*, тем быстрее гибнут животные, чаще происходит смена хозяев и тем интенсивнее протекает эпизоотия [54, 61]. Ниже приведено подразделение факторов *Y. pestis*, обеспечивающих трансмиссивную передачу, на четыре категории (табл. 6).

Таблица 6

#### Факторы, обеспечивающие трансмиссивную передачу

- 5.1. Факторы, обеспечивающие интенсивную бактериемию
- 5.2. Факторы, обеспечивающие гибель инфицированного животного и поиск новых прокормителей
- 5.3. Факторы, обеспечивающие колонизацию средней кишки блохи
- 5.4. Факторы, обеспечивающие блокообразование
- 5.5. Факторы, обеспечивающие трансмиссивную передачу неблокированными блохами

### 5.1. Факторы, обеспечивающие интенсивную бактериемию

Установлено, что блохи способны инфицироваться при показателях бактериемии, начиная с концентрации  $10^3$  КОЕ/мл. Однако в этих случаях частота блокообразования значительно ниже, чем при интенсивной септицемии ( $10^5$ - $10^9$  КОЕ/мл). Укусы же неблокированных блох обладают низкой инфекционностью и ведут, как правило, не к проникновению *Y. pestis* под кожу, а к обсеменению кожных покровов. Высказано предположение о том, что заражение грызунов происходит в этом случае при расчесах кожных покровов в местах укусов эктопаразитов. Показано, что к снижению интенсивности бактериемии у белых мышей, полуденных песчанок и малых сусликов при подкожном [23, 92], алиментарном и трансмиссивном [23] заражении ведет утрата плазмиды pPst.

### 5.2. Факторы, обеспечивающие гибель инфицированного животного и поиск новых прокормителей

R.R. Brubaker [61] полагает, что именно "мышиный" токсин, вызывая гибель *Muridae* (крыс и мышей Старого Света) способствует трансмиссивному распространению инфекции. На наш взгляд, это соображение справедливо для любого из факторов, обеспечивающих развитие инфекционно-токсического шока (см. разд. 1.9 [3]). Недавно высказано предположение, что гибель животных, в первую очередь, обусловлена гипоксией, возникающей вследствие интенсивного разрушения эритроцитов [75].

### 5.3. Факторы, обеспечивающие колонизацию средней кишки

Установлено, что эффективное блокообразование происходит только в случае предварительной колонизации *Y. pestis* средней кишки блохи. По данным В.Ж. Hinnebusch *et al.* [77], за этот процесс отвечает белок Ymt. У возбудителя чумы, переживающего в блохах, выявлены морфологические проявления, свойственные нестабильным L-формам бактерий [26].

Анализ генома штамма *Y. pestis* CO92 [86] выявил последовательности подобные генам инсектицидных токсинов, продуцируемых *Photobacterium luminescens*, *Serratia entomophila*, *Xenorhabdus nematophilus*. Вероятно, продукты этих генов также важны для колонизации блох.

### 5.4. Факторы, обеспечивающие блокообразование

Факторы, обеспечивающие блокообразующую активность *Y. pestis* рассмотрены нами в предыдущей обзорной публикации [2].

### 5.5. Факторы, обеспечивающие трансмиссивную передачу неблокированными блохами

Неустановленные факторы *Y. pestis*, обеспечивающие трансмиссивную передачу чумного микроба неблокированными блохами [23], имеются и у возбудителя псевдотуберкулеза, инфицирование которым блох *Xenopsylla cheopis* приводит к нарушению клапанной функции преджелудка последних, что обеспечивает возможность заражения "грызунов при отрыжке неблокированных блох, в

желудке которых содержатся бактерии вирулентного штамма" [13].

### 6. Факторы, обеспечивающие нетрансмиссивные механизмы передачи

Клинико-эпидемиологические наблюдения и данные экспериментальных исследований свидетельствуют, что люди, экспериментальные и дикие животные могут заражаться чумой не только трансмиссивным, но и респираторным, контактным (через поврежденные кожные покровы) и алиментарным путем [23, 48, 64, 68, 87]. Эффективность заражения при перечисленных выше путях проникновения *Y. pestis* в организм хозяина достаточно высока. А.М. Кокушкин [23] отмечает: "В среднем, учитывая невозможность определения показателя ЛД<sub>50</sub> при трансмиссии, можно говорить, что при введении беспородным белым мышам возбудителя чумы, обладающего полным набором детерминант вирулентности, от генерализованной формы болезни при подкожном заражении погибали до 100 %, при аэрогенном около – 50 %, при алиментарном – до 89,3 % и при трансмиссивном – около 30 % животных". Величины LD<sub>50</sub> при различных способах заражения животных представлены в таблице 7.

Из таблицы 7 видно, что величины LD<sub>50</sub> при алиментарном заражении значительно превышают таковые при подкожном инфицировании животных. Однако они, как справедливо отмечает А.М. Кокушкин [23],

Таблица 7

Вирулентность штаммов *Y. pestis* "дикого" типа, выращенных при температуре 28 °С, при различных способах экспериментального заражения

Способ заражения	Вид животных	Штамм <i>Y. pestis</i>	Вирулентность		Ссылка на литературу		
			LD <sub>50</sub> , КОЕ	средние сроки жизни, сут			
подкожный	мыши	231	3 (1-18)	7,3 (4-6)	[71]		
		358	7 (1-27)	4,6 (3-5)			
		CO92	1,9	НД <sup>1</sup>		[76]	
	морские свинки	231	4 (1-22)	8,1 (5-9)	[71]		
		358	13 (3-63)	8,6 (5-9)			
		CO92	6,7 × 10 <sup>2</sup>	НД		[23]	
респираторный	мыши	CO92	2,3 × 10 <sup>4</sup>	НД	[76]		
		морские свинки	358	2,1 × 10 <sup>3</sup> (618-10120)	8,3 (7-10)	[91]	
			CO92	4 × 10 <sup>4</sup>	НД	[76]	
	алиментарный	мыши	358	1,9 × 10 <sup>7</sup>	НД	[23]	
				полуденные песчанки	1,9 × 10 <sup>7</sup>		НД
				малые суслики	2,2 × 10 <sup>7</sup>		НД
мыши CF1		V? <sup>2</sup>	2,1 × 10 <sup>6</sup>	НД	[64]		
		<i>Zygodontomys pixuna</i>	V? <sup>3</sup>	2,9 × 10 <sup>5</sup>		НД	
		<i>Rattus rattus</i>		4,2 × 10 <sup>9</sup>		НД	

Примечания: НД<sup>1</sup> – нет данных. V?<sup>2</sup> – штамм выделен во Вьетнаме от больного человека в 1974 г. V?<sup>3</sup> – штамм выделен в Бразилии от больного человека в 1977 г. В скобках указан доверительный интервал для вероятности 95 %.

**Факторы, обеспечивающие нетрансмиссивные механизмы передачи**

- |   |
|---|
| <p>6.1. Факторы, обеспечивающие проникновение в организм хозяина при респираторном и алиментарном заражении</p> <p>6.2. Факторы, обеспечивающие сохранение <i>Y. pestis</i> в "окружающей среде"</p> <p>6.2.1. Внутриклеточный паразитизм в почвенных простейших</p> <p>6.2.2. Предполагаемая способность существовать в фитофазе – в растениях-ксерофитах</p> <p>6.2.3. Образование некультивируемых форм</p> <p>6.2.4. Образование бактериальных наноклеток</p> <p>6.2.5. Переход в прототрофное состояние</p> <p>6.2.6. Плазмиды рУС</p> |
|---|

соответствуют или даже ниже показателей LD<sub>50</sub>, характерных для возбудителей типичных "кишечных инфекций грызунов – сальмонеллезов и иерсиниозов" при аналогичном способе заражения.

Факторы, обеспечивающие нетрансмиссивные механизмы передачи, на наш взгляд, можно подразделить следующим образом (табл. 8).

6.1. Факторы, обеспечивающие проникновение в организм хозяина при респираторном и алиментарном заражении рассмотрены в разделе 1.5.2.

6.2. Факторы, обеспечивающие сохранение *Y. pestis* в "окружающей среде"

Для объяснения механизма сохранения *Y. pestis* в межэпизоотические периоды М. Baltazard [59] выдвинул гипотезу "теллурической чумы", постулирующую две экологические фазы чумы: кратковременную - паразитарную и обеспечивающую сохранение возбудителя чумы – почвенную. Действительно по данным разных авторов культивируемые формы *Y. pestis* способны сохраняться 7-16 мес и даже некоторое время размножаться в различных типах как стерильных, так и нестерильных почв [18, 40, 50].

В последние годы эта гипотеза получила дальнейшее развитие в новой концепции природной очаговости инфекционных заболеваний, разрабатываемой под руководством В.Ю. Литвина [33, 34]. Согласно этой концепции природные очаги инфекций представляют собой целый комплекс наземных, почвенных и (или) водных экосистем, включающих популяцию болезнетворного микроорганизма. В отличие от наземных, в почвенных и водных экосистемах хозяевами возбудителей "сапронозов" служат почвенные беспозвоночные и гидробионты, между которыми микробы могут циркулировать по различным пищевым цепям биоценоза от низших трофических уровней к высшим. Возбудители сапронозов в составе почвенных и водных экосистем могут вести истинно сапрофитическое существование, либо быть паразитами или вступать в иные симбиотические отношения с фауной и флорой, сохраняя потенциальную патогенность для наземных теплокровных хозяев. По эколого-эпидемиологической классификации

инфекционных болезней человека чума отнесена к зоофильным сапронозам (сапрозоонозам) [35].

Следует отметить, что предложенная В.Ю. Литвиным [33, 34] концепция природной очаговости инфекционных заболеваний, в значительной степени, опирается на идею L.G. Rahme о полигостальности патогенных бактерий, блестяще подтвержденную в целом цикле исследований по изучению полипатогенности *Pseudomonas aeruginosa* в отношении млекопитающих, насекомых, нематод, простейших и растений [65, 85, 88-90]. В последнее время изучение взаимодействия патогенов с нетрадиционными хозяевами привлекает все больше сторонников [93].

6.2.1. Внутриклеточный паразитизм в почвенных простейших

С.В. Никульшин с соавт. [42] показали возможность длительного сохранения возбудителя чумы в жизнеспособном состоянии в цистах амёб.

По данным Ю.Г. Сучкова с соавт. [52] эвглены *Euglena gracilis* способны поддерживать существование *Y. pestis*. Численность бактерий резко снижалась в течение 3 сут до 0,001 % от исходной концентрации, однако в этой концентрации они продолжали высеваться до конца наблюдений – 30 сут.

6.2.2. Предполагаемая способность существовать в фитофазе – в растениях-ксерофитах

Ю.З. Ривкус и В.М. Бочкар [46] экспериментально доказали возможность проникновения вакцинного штамма *Y. pestis* EV в стебель *Impatiens walleriana* через корни, погруженные в микробную суспензию. Это, на их взгляд, свидетельствует о способности *Y. pestis* колонизировать корневую систему и вегетативные органы высших растений, что, в свою очередь, подтверждает выдвинутую ими ранее гипотезу [47] о возможности сохранения возбудителя чумы в межэпизоотические периоды в растениях. "В течение 1-2 сут бактерии поднимались по стволу на 10-20 см, преодолевая естественные барьеры (структуры проводящей системы, химическая и иммунологическая резистентность растения)" [46]. Авторы публикации отмечают, что "объект заражения относится к роду *Impatiens* – компоненту травянистого яруса лесов Центральной Азии, в частности Ферганского хребта. Однако данный вид, используемый как декоративное растение, не произрастает в природных очагах. Он был выбран ... лишь в качестве представителя сосудистых растений, в группу которых входят и маревые (саксаул, солянки) – фоновые виды флоры пустынных очагов чумы".

"В связи с развитием гипотезы о "фитофазе" ... и высокой степенью "аналогии в биологической структуре и физиологической функции гемоглобина крови и хлорофилла", была предпринята попытка оценки возможности удовлетворять питательные потребности блох за счет растений [56]. Установлена способность к

усвоению растительной пищи у имаго блох. Хотя блохи *Citellophyllus tesquorum sungaris* и *Xenopsylla cheopis* менее охотно питались взвесью хлорофилла в физиологическом растворе или его смесью с кровью морской свинки, чем кровью животного без примесей, выживаемость насекомых во всех трех группах была примерно одинаковой. Следует отметить, что по данным ряда исследователей, блокообразование отмечалось при кормлении блох препаратами крови или кровезаменителями, не содержащими форменных элементов. При наличии в них гемоглобина, последний способствовал и образованию конгломератов клеток *Y. pestis* в жидких питательных средах [5]. Учитывая цитированные выше публикации, было бы интересно оценить возможность индукции блокообразования при кормлении блох препаратами хлорофилла и передачи чумного микроба по цепочке грызун-блоха-грызун-почва-растение-блоха-грызун.

#### 6.2.3. Образование некультивируемых форм

На модели вакцинного штамма *Y. pestis* EV показана возможность перехода чумного микроба в некультивируемое состояние, как в стерильном почвенном экстракте, так и в ассоциации с инфузориями *Tetrahymena pyriformis* и зелеными водорослями *Scenedesmus quadricauda*. При отсутствии роста на питательных средах в полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлялись высокие концентрации чумного микроба – до  $10^4$  м.к./мл на 30-е сутки эксперимента. Перехода в вегетативное состояние удалось добиться после обогащения питательной среды фетальной сывороткой [52].

Высоко вирулентный штамм *Y. pestis* 231 (Dcl = 10 м.к.) также легко переходил в некультивируемое состояние при инкубации в деионизированной воде при температуре 28 °C и 37 °C. Бактерии утрачивали способность к росту на агаре LB с 2 % гемолизированной крови: "37-градусные культуры – к 7-му дню, а инкубированные при 28 °C – к 17-му дню". Внутривенное введение интактным белым мышам или животным, предварительно обработанным гидрокортизоном (5 мг/мышь), примерно  $10^3$  м.к. (по данным ПЦР) не вызывало их гибели. При исследовании селезенки мышей, забитых на 30 сут после заражения, в ряде случаев ПЦР с праймерами на ген *cafI* была положительной [39].

Исследование в межэпизоотический период образцов почвы из нор больших песчанок показало, что, несмотря на отсутствие положительных результатов при использовании бактериологического метода, более чем в 5 % образцов наличие чумного микроба было подтверждено ПЦР [52].

#### 6.2.4. Образование бактериальных наноклеток

В природных образцах выявлены, а в экспериментальных условиях получены наноклетки бактерий с линейными размерами 0,2-0,3 мкм и объемом в сотые доли кубического микрометра. В геологических образцах они составляют более 95 % от общего числа обнаруженных бактерий, а в почве – 72 %. Таксономический анализ природных нанобактерий обнаружил их принадлежность к известным существующим разделам царства эубактерий. Цитологические исследования искусственно образованных наноклеток позволили предполагать, что их формирование представляет универсальную ответную реакцию микроорганизма на неблагоприятные ус-

ловия и стресс-факторы [7]. Нельзя исключить и образование наноклеток возбудителем чумы.

#### 6.2.5. Переход в прототрофное состояние

Как было отмечено выше, доступность патогенным микроорганизмам целого ряда органических соединений ведет к утрате необходимых для их синтеза ферментных систем и формированию систем, обеспечивающих эффективное поглощение из организма хозяина уже готовых органических веществ. Возбудитель чумы ауксотрофен по фенилаланину и метионину, во многих случаях для его роста на искусственных питательных средах требуются также цистеин, треонин и изолейцин, потребность же в других аминокислотах определяется штаммовыми отличиями [36]. Общеизвестная ауксотрофность *Y. pestis* является серьезным препятствием для возможности сапрофитического существования, однако описан целый ряд штаммов возбудителя чумы, способных расти на агаровой среде с минеральными солями и 0,1 % глюкозы [4, 36, 57].

Так, прототрофный штамм № 296 был выделен от красного сурка в 1961 г. в Алайской долине Киргизии [57].

Экспериментально получен прототрофный мутант, обладающий высокой вирулентностью – морские свинки и белые мыши гибли в сроки от 4 до 7 сут, Dcl прототрофа составляла 25 КОЕ. Интересно, что морские свинки, зараженные исходным штаммом, иногда гибли на 15-18 сут, а его Dcl варьировала от 50 до 500 КОЕ. Прототрофный мутант сохранял высокую жизнеспособность при 11-летнем хранении [57].

#### 6.2.6. Плаزمида рУС

Выявление в структуре криптической 5919-bp плазмиды рУС, характерной для штаммов *Y. pestis*, выделяемых в провинции Юннан Китая, последовательностей кодирующих белки (гомологи DinJ1 и DinJ2 *E. coli*), которые могут участвовать в репарации повреждений ДНК, дало основание предположить, что обретение этой плазмиды "может способствовать выживанию *Y. pestis* в организме хозяина или возможно в окружающей среде" [70].

#### Влияние факторов *Y. pestis*, обеспечивающих переживание в организме хозяина, на вирулентность

Как было отмечено в разделе 1, вирулентность микроорганизмов зависит от способа заражения. Так  $\Delta pgm$  мутанты *Y. pestis*, дефектные по продукции сидерофора и способности сорбировать гемин [87] и используемые в качестве вакцинных штаммов для накожной, внутрикожной, подкожной, респираторной и оральной иммунизации [41], при внутривенном или внутримозговом введении приводят к гибели животных от генерализованного инфекционного процесса (табл. 9). Внутривенный или аналогичный ему ретроорбитальный способы заражения  $\Delta pgm$  мутантами *Y. pestis* широко используются в качестве модели для оценки влияния дополнительных мутаций на вирулентность

Таблица 9

Зависимость вирулентности *Δpgm* мутантов *Y. pestis* от способа заражения мышей

Штамм <i>Y. pestis</i>	LD <sub>50</sub> при заражении, КОЕ			Ссылка на литературу
	подкожном	внутриголовном	внутривеном	
КИМ5+ ("дикого типа")	< 10	НД	< 10	[94]
КИМ5 ( <i>Δpgm</i> )	> 10 <sup>7</sup>	НД	15	
ЕВ линии НИИЭГ ( <i>Δpgm</i> )	5 × 10 <sup>8</sup>	4,4 × 10 <sup>3</sup>	НД	[12]

Примечание: НД – нет данных

возбудителя чумы. С одной стороны, моделирование такого особо опасного инфекционного заболевания как чума (вирулентные штаммы относятся к I группе патогенности по отечественной классификации или группе риска IV по классификации ВОЗ) путем внутривенозного способа инфицирования животных аттенуированными штаммами (III группа патогенности или группа риска I) позволяет полностью исключить возможность заражения экспериментатора. В этом случае проводить исследования можно не в максимально изолированных, а в базовых микробиологических лабораториях, предназначенных для работы с

патогенами, представляющими "низкую или умеренно низкую опасность для работающих и низкую или ограниченную опасность для общества" [49]. С другой стороны, - является крайней степенью упрощения такого сложного явления как инфекционное заболевание. Поэтому сравнение результатов, полученных в опытах с Pgm<sup>+</sup> штаммами при "периферических" и Pgm<sup>-</sup> вариантами при внутривеномных способах заражения, требует серьезной критической оценки.

В этом плане интересно, что мутант *Δpgm* штамма *Y. pestis* КИМ5-3001 (Sm<sup>r</sup>) – КИМ5-3001.1 (Sm<sup>r</sup>, *psa3::m-Tn3*), утративший способность к продукции рН6 антигена, при ретроорбитальном способе заражения обладал достаточно высокой вирулентностью – LD<sub>50</sub> = 9 × 10<sup>3</sup> КОЕ, всего в 214,3 раз меньшей, чем у исходного штамма при аналогичном способе заражения (42 КОЕ) [82]. Однако рН6<sup>-</sup> вариант штамма *Y. pestis* 231 "дикого" типа – 231/830 полностью утратил вирулентность для белых мышей и морских свинок при подкожном способе заражения (табл. 10) [4, 43, 55]. Более того, нам не известно ни одной публикации о выделении в природе рН6<sup>-</sup> мутантов *Y. pestis*, хотя штаммы, дефектные по другим признакам, выделяются относительно часто [10, 20, 25]. Не меньший интерес вызывает тот факт, что рН6 антиген выявляли у всех исследованных вирулентных штаммов

Таблица 10

Вирулентность штаммов *Y. pestis* 231 и 358, а также их экспериментальных производных при подкожном способе заражения мышей и морских свинок (составлена на основании данных [4, 43, 55, 71])

Штаммы <i>Y. pestis</i> (фенотип)	Вирулентность для			
	мышей		морских свинок	
	LD <sub>50</sub> , КОЕ	средние сроки жизни, сут	LD <sub>50</sub> , КОЕ	средние сроки жизни, сут
<b>231</b> (CafI <sup>+</sup> Ymt <sup>+</sup> Lcr <sup>+</sup> Pst <sup>+</sup> Pla <sup>+</sup> Pgm <sup>+</sup> pH6 <sup>+</sup> )	<b>3</b> (1-18)	<b>7,3</b> (4-16)	<b>4</b> (1-22)	<b>8,1</b> (5-9)
<b>231pCad<sup>-</sup></b> (CafI <sup>+</sup> Ymt <sup>+</sup> Lcr <sup>-</sup> Pst <sup>+</sup> Pla <sup>+</sup> Pgm <sup>+</sup> pH6 <sup>+</sup> )	> 10 <sup>8</sup>	–	> 1,5×10 <sup>10</sup>	–
<b>231/830</b> (CafI <sup>+</sup> Ymt <sup>+</sup> Lcr <sup>+</sup> Pst <sup>+</sup> Pla <sup>+</sup> Pgm <sup>+</sup> pH6 <sup>-</sup> )	> 10 <sup>8</sup>	–	> 1,5×10 <sup>10</sup>	–
<b>231Pgm<sup>-</sup></b> (CafI <sup>+</sup> Ymt <sup>+</sup> Lcr <sup>+</sup> Pst <sup>+</sup> Pla <sup>+</sup> Hms <sup>-</sup> Pst <sup>R</sup> pH6 <sup>+</sup> )	> 10 <sup>8</sup>	–	> 1,5×10 <sup>10</sup>	–
<b>231Psb<sup>-</sup></b> (CafI <sup>+</sup> Ymt <sup>+</sup> Lcr <sup>+</sup> Pst <sup>+</sup> Pla <sup>+</sup> Hms <sup>-</sup> Pst <sup>S</sup> pH6 <sup>+</sup> )	<b>4</b> (1-21)	<b>7,8</b> (5-8)	<b>10</b> (2-24)	<b>8,9</b> (6-10)
<b>231pFra/pFS23</b> (CafI <sup>-</sup> Ymt <sup>+</sup> Lcr <sup>+</sup> Pst <sup>+</sup> Pla <sup>+</sup> Pgm <sup>+</sup> pH6 <sup>+</sup> )	<b>5</b> (1-42)	<b>8,2</b> (7-10)	<b>27</b> (5-210)	<b>10,2</b> (8-13)
<b>231pFra<sup>-</sup></b> (CafI <sup>-</sup> Ymt <sup>-</sup> Lcr <sup>+</sup> Pst <sup>+</sup> Pla <sup>+</sup> Pgm <sup>+</sup> pH6 <sup>+</sup> )	<b>8</b> (2-41)	<b>7,9</b> (7-10)	<b>2</b> (1-5)	<b>9,7</b> (8-10)
<b>231Psb<sup>-</sup>pFra/pFS23</b> (CafI <sup>-</sup> Ymt <sup>+</sup> Lcr <sup>+</sup> Pst <sup>+</sup> Pla <sup>+</sup> Hms <sup>-</sup> Pst <sup>S</sup> pH6 <sup>+</sup> )	<b>13</b> (3-63)	<b>8,6</b> (6-12)	<b>267</b> (67-966)	<b>24,5</b> (9-26)
<b>231pPst<sup>-</sup></b> (CafI <sup>+</sup> Ymt <sup>+</sup> Lcr <sup>+</sup> Pst <sup>-</sup> Pla <sup>+</sup> Pgm <sup>+</sup> pH6 <sup>+</sup> )	<b>1</b> (1-4)	<b>6,9</b> (4-7)	<b>4</b> (1-21)	<b>8,6</b> (5-9)
<b>231pPst<sup>-</sup>pFra/pFS23</b> (CafI <sup>-</sup> Ymt <sup>+</sup> Lcr <sup>+</sup> Pst <sup>-</sup> Pla <sup>+</sup> Pgm <sup>+</sup> pH6 <sup>+</sup> )	<b>1</b> (1-5)	<b>6,3</b> (6-10)	<b>9</b> (2-38)	<b>12,7</b> (9-16)
<b>231pFra<sup>-</sup>pPst<sup>-</sup></b> (CafI <sup>-</sup> Ymt <sup>-</sup> Lcr <sup>+</sup> Pst <sup>-</sup> Pla <sup>+</sup> Pgm <sup>+</sup> pH6 <sup>+</sup> )	<b>1</b> (1-4)	<b>6,5</b> (6-11)	<b>9</b> (1-45)	<b>12,4</b> (9-15)
<b>358</b> (CafI <sup>+</sup> Ymt <sup>+</sup> Lcr <sup>+</sup> Pst <sup>+</sup> Pla <sup>+</sup> Pgm <sup>+</sup> pH6 <sup>+</sup> )	<b>7</b> (1-27)	<b>4,6</b> (3-5)	<b>13</b> (3-63)	<b>8,6</b> (5-9)
<b>358pCad<sup>-</sup></b> (CafI <sup>+</sup> Ymt <sup>+</sup> Lcr <sup>-</sup> Pst <sup>+</sup> Pla <sup>+</sup> Pgm <sup>+</sup> pH6 <sup>+</sup> )	> 10 <sup>8</sup>	–	> 1,5×10 <sup>10</sup>	–
<b>358Pgm<sup>-</sup></b> (CafI <sup>+</sup> Ymt <sup>+</sup> Lcr <sup>+</sup> Pst <sup>+</sup> Pla <sup>+</sup> Hms <sup>-</sup> Pst <sup>R</sup> pH6 <sup>+</sup> )	> 10 <sup>8</sup>	–	> 1,5×10 <sup>10</sup>	–
<b>358pFra/pFS23</b> (CafI <sup>-</sup> Ymt <sup>+</sup> Lcr <sup>+</sup> Pst <sup>+</sup> Pla <sup>+</sup> Pgm <sup>+</sup> pH6 <sup>+</sup> )	<b>5</b> (1-42)	<b>7,8</b> (6-10)	<b>13</b> (3-63)	<b>11,2</b> (9-15)
<b>358pFra<sup>-</sup></b> (CafI <sup>-</sup> Ymt <sup>-</sup> Lcr <sup>+</sup> Pst <sup>+</sup> Pla <sup>+</sup> Pgm <sup>+</sup> pH6 <sup>+</sup> )	<b>3</b> (1-18)	<b>6,2</b> (6-8)	<b>10</b> (2-15)	<b>10,6</b> (8-13)
<b>358pPst<sup>-</sup></b> (CafI <sup>+</sup> Ymt <sup>+</sup> Lcr <sup>+</sup> Pst <sup>-</sup> Pla <sup>+</sup> Pgm <sup>+</sup> pH6 <sup>+</sup> )	<b>1</b> (1-2)	<b>5,5</b> (4-6)	<b>11</b> (2-68)	<b>6,3</b> (5-9)
<b>358pPst<sup>-</sup>pFra/pFS23</b> (CafI <sup>-</sup> Ymt <sup>+</sup> Lcr <sup>+</sup> Pst <sup>-</sup> Pla <sup>+</sup> Pgm <sup>+</sup> pH6 <sup>+</sup> )	<b>2</b> (1-16)	<b>9,2</b> (7-12)	<b>26</b> (6-22)	<b>13,8</b> (10-16)

Примечания: В скобках указан доверительный интервал для вероятности 95 %. Lcr – (low calcium response) потребность в ионах кальция для роста *in vitro* при температуре 37 °C в сочетании со способностью продуцировать при этой же температуре V антиген и белки внешних мембран – Yops. Pst<sup>S</sup> – чувствительность pPst<sup>-</sup> вариантов указанного штамма к пестицину, свидетельствующая о функциональной полноценности рецептора к пестицину/иерсиниабактину. Pst<sup>R</sup> – нечувствительность pPst<sup>-</sup> вариантов указанного штамма к пестицину. Pgm<sup>+</sup> – одновременное наличие Hms<sup>+</sup> и Pst<sup>S</sup> признаков. Pgm<sup>-</sup> – сочетание Hms<sup>-</sup> и Pst<sup>R</sup> признаков (*Δpgm* мутант).

*Y. pseudotuberculosis*, а рН6<sup>-</sup> штаммы оказались авирулентными [15]. При подкожном заражении мышей культурами *Y. pestis*, выращенными в условиях, оптимальных для синтеза рН6 антигена (37 °С, рН 6,0), гибель животных наступала в более ранние сроки, чем в группе мышей, зараженных бактериями, культивировавшимися также при температуре 37 °С, но рН 7,0. Общее число погибших животных в обеих группах было одинаково [60]. Примечательно, что штамм EV830, рН6<sup>-</sup> мутант вакцинного штамма EV линии НИИЭГ, полностью утратил свои протективные свойства в отношении морских свинок и белых мышей при подкожном способе иммунизации [43, 55]. Мы склонны связывать это с утратой им "латентной" вирулентности, т.е. способности ограниченного время размножаться в иммунизируемом организме. Количество же антигенного материала во вводимой дозе живых бактерий невелико и неспособно обеспечить развитие вакцинального процесса.

И.В. Домарадский [16] справедливо отмечает, "что основное отличие авирулентных штаммов чумного микроба от вирулентных заключается в способности последних распространяться и безудержно размножаться в организме". Таким образом, учитывая данные цитированных выше публикаций, можно сделать вывод о том, что рН6 антиген, прежде всего, необходим для преодоления защитных барьеров организма хозяина и диссеминации бактерий на начальных этапах развития инфекционного процесса. Принимая во внимание рН-зависимость продукции этого фактора патогенности можно также предположить, что синтез рН6 антигена, инициируемый в фаголизосомах макрофагов [11, 82, 84] и определяет способность бактерий выживать и размножаться в этих фагоцитарных клетках за счет подавления их антибактериальных функций. Внутриклеточная локализация патогена на данной стадии заболевания, в свою очередь, способствует дальнейшему распространению *Y. pestis* с током лимфы и крови и генерализации инфекции.

Для изучения роли отдельных факторов в патогенности *Y. pestis*, выяснения их возможного участия в механизмах, которые обеспечивают внеклеточную диссеминацию, размножение возбудителя чумы в плазме, интерстициальной жидкости и внутри фаголизосом, необходимо наличие генетически определенных изогенных вариантов вирулентного штамма. Очевидно, что ценность и убедительность полученных результатов возрастает, если они воспроизводятся в разных опытах, выполняемых на разных моделях. Поэтому наиболее достоверные сведения можно получить при использовании нескольких наборов генетически охарактеризованных изогенных мутантов, сконструированных на основе различных "родительских" штаммов. Исследователями из Российского научно-исследовательского противочумного института "Микроб" (Саратов) и Государственного центра прикладной микробиологии (Оболensk) [4, 9, 23, 29, 30, 38, 43, 55, 71, 80, 91] были созданы подобные изогенные наборы на основе двух штаммов "основного подвида" *Y. pestis* – 231 и 358. Штамм 231 был выделен в 1947 г. из трупа сурка (*Marmota bobac*) в Среднеазиатском горном очаге, а штамм 358 - в 1955 г. от погибшего от бубоносептической формы чумы человека в Среднеазиатском пустынном очаге. Вирулентность исходных штаммов 231, 358 и их производных в отно-

шении двух видов лабораторных животных при подкожном способе заражения представлена в табл. 10.

Результаты наших экспериментов подтверждают общепризнанное мнение о безусловной необходимости для проявления вирулентности *Y. pestis* наличия в клетках бактерий инъектосомы, кодируемой плазмидой рCad. Влияние отдельных продуктов рCad на вирулентность возбудителя чумы подробно рассматривается в обзорных публикациях [61, 66, 67, 87].

Обязательность антигена рН6 для развития инфекционного процесса при "периферическом" заражении обсуждалась выше.

Необходимость для проявления вирулентности при "периферических" способах заражения экспрессии генов "домашнего хозяйства", отвечающих за удовлетворение питательных потребностей *Y. pestis* в железе с помощью сидерофора – иерсиниабактина (Pgm<sup>+</sup> или Hms<sup>-</sup> Pst<sup>S</sup> фенотип) [61, 79, 87], также подтверждена в наших опытах. Однако необходимо упомянуть эксперименты И.В. Зудиной [21], в которых показано, что Hms<sup>+</sup> Pst<sup>R</sup> мутанты *Y. pestis* "подвида" *caucasica* сохраняют вирулентность при подкожном заражении на достаточно высоком уровне (табл. 11).

Наши данные [4, 71, 91] и результаты других исследователей [37, 72, 73] свидетельствуют, что утрата способности к синтезу Ymt не приводит к снижению вирулентности мутантов в отношении мышей и морских свинок.

Таблица 11

**Вирулентность изогенных мутантных рPst<sup>-</sup> вариантов штаммов пяти "подвидов" *Y. pestis***  
(составлена на основании данных [21])

"Подвиды"	Штамм, № клона	Фенотип	Вирулентность для мышей	
			10 <sup>3</sup> КОЕ	10 <sup>7</sup> КОЕ
<i>pestis</i>	231 № 1	Hms <sup>+</sup> Pst <sup>S</sup>	3/3	3/3
	231 № 2	Hms <sup>+</sup> Pst <sup>R</sup>	0/3	0/3
	231 № 3	Hms <sup>-</sup> Pst <sup>S</sup>	3/3	3/3
	231 № 4	Hms <sup>-</sup> Pst <sup>R</sup>	0/3	0/3
<i>hissarica</i>	A-1249 № 1	Hms <sup>+</sup> Pst <sup>S</sup>	2/3	3/3
	A-1249 № 2	Hms <sup>+</sup> Pst <sup>R</sup>	0/3	0/3
	A-1249 № 3	Hms <sup>-</sup> Pst <sup>S</sup>	3/3	3/3
	A-1249 № 4	Hms <sup>-</sup> Pst <sup>R</sup>	0/3	0/3
<i>altaica</i>	И-2359 № 1	Hms <sup>+</sup> Pst <sup>S</sup>	3/3	2/3
	И-2359 № 2	Hms <sup>+</sup> Pst <sup>R</sup>	0/3	0/3
	И-2359 № 3	Hms <sup>-</sup> Pst <sup>S</sup>	3/3	3/3
	И-2359 № 4	Hms <sup>-</sup> Pst <sup>R</sup>	0/3	0/3
<i>ulegeica</i>	И-3069 № 1	Hms <sup>-</sup> Pst <sup>S</sup>	2/3	3/3
	И-3069 № 2	Hms <sup>+</sup> Pst <sup>R</sup>	0/3	0/3
	И-3069 № 3	Hms <sup>-</sup> Pst <sup>S</sup>	2/3	3/3
	И-3069 № 4	Hms <sup>-</sup> Pst <sup>R</sup>	0/3	0/3
<i>caucasica</i>	6499 № 1	Hms <sup>+</sup> Pst <sup>S</sup>	3/3	3/3
	6499 № 2	Hms <sup>+</sup> Pst <sup>R</sup>	1/3	3/3
	6499 № 3	Hms <sup>-</sup> Pst <sup>S</sup>	3/3	3/3
	6499 № 4	Hms <sup>-</sup> Pst <sup>R</sup>	0/3	0/3

Примечание. 3/3 – числитель количество павших, знаменатель – количество зараженных животных.

Представленные в табл. 10 данные о необязательности наличия капсульного антигена CafI в клетках чумного микроба для "полной" вирулентности *Y. pestis* для белых мышей и морских свинок согласуются с данными В.В. Акимовича и Л.Н. Шаниной [1] и результатами исследований В.В. Кутырева [29, 30]. Однако, игнорируя данные собственных исследований экспериментального штамма 358/12 и его изогенных производных и "дикого" штамма И-2422FraГ, только на основании данных по изучению вирулентности изогенных производных "дикого" штамма И-1843 В.В. Кутырев делает вывод, что низкая вирулентность природных FГ "штаммов для морских свинок обусловлена отсутствием экспрессии капсульного антигена" [29]. В то же время результаты наших экспериментов противоречат данным подавляющего большинства исследователей, изучавших вирулентность CafI<sup>-</sup> вариантов возбудителя чумы. Этот факт позволяет нам предположить, что значительное снижение вирулентности CafI<sup>-</sup> штаммов в отношении различных видов "диких" грызунов и лабораторных животных [8, 27, 29, 30, 31, 32, 37, 51, 53, 62, 63, 95, 96] может быть связано с наличием в изученных штаммах дополнительных неидентифицированных мутаций. К сожалению, в публикациях исследователей из USAMRIID (Fort Detrick, USA) [68, 76, 97], использовавших близкий по методологии к нашему [71] способ получения CafI<sup>-</sup> вариантов *Y. pestis* с помощью локализованного мутагенеза, есть только данные о вирулентности CafI<sup>-</sup> форм для белых мышей и африканских зеленых мартышек (*Cercopithecus aethiops*), но нет данных о вирулентности для морских свинок.

Еще одним свидетельством о возможности влияния на вирулентность неидентифицированных мутаций могут быть расхождение результатов наших исследований с данными А.М. Кокушкина [23] о вирулентности изогенных производных штамма 358. В его исследовании показано, что штамм, утративший обе "видоспецифические" плазмиды возбудителя чумы, снизил примерно на два порядка свою вирулентность по сравнению с исходным штаммом "дикого" типа и аналогичным ему вариантом 358pFga pPst<sup>-</sup>, использованном в наших исследованиях (табл. 10). Это противоречие мы склонны отнести к методическим отличиям получения подобных штаммов. В цитируемой работе вирулентный штамм 358Psb<sup>+</sup>pPst<sup>+</sup>pCad<sup>+</sup> был получен из авирулентного штамма 358/12P<sup>+</sup> путем передачи в него методом криотрансформации плазмиды pCad. На его основе по традиционной методике [81] был получен штамм, лишенный плазмиды pPst. Затем в оба штамма методом криотрансформации в качестве селективного маркера была передана плазида pСКАП, определяющая устойчивость к канамицину. Следует отметить, что, по нашим данным [4], при криотрансформации по методу А.М. Кокушкина [24] плазмиды в основном передаются в "компетентные" к криотрансформации клетки *Y. pestis*, имеющие невыявленные нами дефекты, проявляющиеся в снижении вирулентности популяции трансформантов. На основании анализа данных литературы И.В. Домарадский [14] высказал предположение, что "переносы генетической информации легче удаются в случае атипичных форм некоторых бактерий. При таком объяснении речь должна идти не о снижении вирулентности клеток под влиянием плазмид, а об изменении состава популяции, вызванного накоплением (отбором) рекомбинантов с изначально низкой вирулентностью или вообще авирулентных." По нашим данным [4], указанных недостатков лишен метод трансдукции с помощью фага P1 vir [44] или P1 cml clr 100ts [19]. Для отбора клонов, сохранивших вирулентность на уровне исходных штаммов, необходимо проведение "анимали-

зации". Обязательность этапа анимализации при проведении оценки вирулентности культур возбудителей инфекционных заболеваний, подвергавшихся экспериментальным манипуляциям или длительно хранившихся в лабораторных условиях, объясняется тем, что пассажи через организм чувствительного животного "очищают" микробную популяцию от авирулентных сегрегантов (в случае *Y. pestis* это бактерии с фенотипами Lcr<sup>-</sup>, Pgm<sup>-</sup> и т.д.) [4]. Таким образом, использованная в экспериментах А.М. Кокушкина [23] двукратная криотрансформация без последующей селекции могла привести к обогащению популяции трансформантов бактериями, обладающими пониженной вирулентностью, и утрате высоковирулентных клонов.

При сравнении результатов, полученных при использовании отличающихся по происхождению штаммов *Y. pestis*, следует также учитывать и так называемые "штабмные отличия", подразумевающие различную значимость отдельных факторов патогенности для реализации вирулентности разных "экотипов" возбудителя чумы в организме разных видов животных [31]. Эти различия, вероятно, возникли в ходе микроэволюционной адаптации географически разобщенных популяций *Y. pestis* к определенным видам грызунов, характеризующихся значительными особенностями метаболизма.

Таким образом, реализация патогенных свойств *Y. pestis* в организме восприимчивого хозяина требует присутствия у возбудителя чумы целого набора факторов патогенности различной функциональной направленности и системы регуляции, обеспечивающей их координированную экспрессию. Абсолютизирование роли любого отдельно взятого из указанных факторов - некорректно. Однако детальный анализ каждого из этих факторов лежит в основе системного подхода при изучении патогенности и вирулентности *Y. pestis*. Так как комплекс факторов, обеспечивающих патогенность *Y. pestis*, к настоящему времени практически полностью определен, то возникает необходимость установить "тот минимум признаков, который необходим для обеспечения экспрессии вирулентности" [30], и подразделить все факторы патогенности возбудителя чумы на основные (обязательные) и дополнительные. Это необходимо для выбора оптимальных "мишеней" и оптимизации стратегии разработки диагностических, вакцинных и терапевтических препаратов. На наш взгляд обязательными факторами патогенности возбудителя чумы для белых мышей и морских свинок являются:

- кодируемая плазмидой pCad инъектосома,
  - рН6 антиген.
- К дополнительным факторам патогенности следует отнести:
- капсульный антиген F1,
  - мышинный токсин,
  - активатор плазминогена и др.

После проведения исследований *in vivo* к дополнительным факторам патогенности, возможно, будут отнесены и предполагаемые факторы, выявленные на основании анализа генома *Y. pestis in silico* и обладающие структурной гомологией с факторами патогенности других болезнетворных бактерий [78, 83, 86].

Суммируя все вышеизложенное, еще раз подчеркнем, что каждый из этапов циклического существования *Y. pestis* обеспечивается множеством факторов возбудителя

чумы, которые могут действовать совместно или индивидуально. Каждый из этих факторов, в свою очередь, может участвовать в различных стадиях инфекционного процесса или трансмиссии. Но только в совокупности эти факторы обеспечивают персистенцию возбудителя чумы в природных очагах, каким бы значительным или незначительным не был их индивидуальный эффект.

Хочется также отметить, что некоторые из рассмотренных выше научных идей являются пока спекулятивными, однако их ценность все же несомненна, так как некоторые из них уже сейчас доступны для экспериментальной проверки и могут дать результаты, ценные не только для теории, но и для практики. В целом же они отражают направления поисков в данной области. Попытки канонизировать те или иные представления на основании того, что они признаются в настоящее время большинством ученых или наиболее авторитетными из них, нельзя считать ни серьезными, ни продуктивными. Прогресс молекулярной микробиологии приводит к непрерывному генерированию новых гипотез и теорий, пытающихся адекватно объяснить накопленные наукой факты. В сущности, каждая из этих гипотез и теорий выступает как попытка того или иного исследователя субъективно осмыслить определенные научные факты, приблизиться к познанию объективной истины.

### Благодарности

Обзор подготовлен в рамках партнерского проекта International Science & Technology Center (ISTC) #1197p, поддержанного программой Cooperative Threat Reduction (CTR) Департамента Оборона США.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Акимович В.В., Шанина Л.Н.* // Вопросы микробиологии и лабораторной диагностики особо опасных инфекций. - Саратов, 1965. - С. 54-58.
2. *Анисимов А.П.* // Молекул. генетика. - 1999. - № 4. - С. 11-15.
3. *Анисимов А.П.* // Молекул. генетика. - 2002. - № 3. - С. ?-??.
4. *Анисимов А.П.* Молекулярно-генетические механизмы образования и функциональная значимость капсулы *Yersinia pestis*: Дисс. ... докт. мед. наук. - Саратов, Оболensk, 1999. - 326 с.
5. *Бейер А.П., Брюханова Г.Д., Грижебовский Г.М.* и др. // Диагностика, лечение и профилактика опасных инфекционных болезней. Биотехнология. Ветеринария: Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 70-летию НИИ микробиологии МО РФ (Киров, 30 ноября-1 декабря 1998 г.). Киров, 1998. - С. 354-356.
6. *Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В.* Саморегуляция паразитарных систем (молекулярно-генетические механизмы). Л.: Медицина, 1987. - 240 с.
7. *Вайнштейн М.Б., Кудряшова Е.Б.* // Микробиология. - 2000. - Т. 69. - С. 163-174.
8. *Вариводина Т.А., Кудинова Т.П., Кузнецова К.А.* и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов, 1969. - Вып. 6 (10). - С. 51-54.
9. *Величко Л.Н., Князева Т.В., Анисимов А.П.* и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - Вып. 80. - Саратов: Слово, 2000. - С. 127-132.
10. *Величко Л.Н., Кокушкин А.М.* // Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию образования противочумной службы России (16-18 сентября 1997 г.). - Саратов, 1997. - Т. 1. - С. 21.
11. *Водопьянов С.О., Попова Г.О., Васильева Г.И.* и др. // Журн. микробиол. - 1990. - № 3. - С. 3-6.
12. *Гончарова М.Н., Тинкер А.И., Руднев М.М.* и др. // Особо опасные инфекции на Кавказе: Тезисы докладов III научно-практической конференции противочумных учреждений Кавказа по природной очаговости, эпидемиологии и профилактике особо опасных инфекций (Ставрополь, 14-16 мая 1974 г.). - С. 209-210.
13. *Дармова Е.М., Погорельский И.П.* // Диагностика, лечение и профилактика опасных инфекционных болезней. Биотехнология. Ветеринария: Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 70-летию НИИ микробиологии МО РФ (Киров, 30 ноября-1 декабря 1998 г.). - Киров, 1998. - С. 80-81.
14. *Домарадский И.В.* // Молекул. генетика. - 1987. - № 6. - С. 3-9.
15. *Домарадский И.В.* Возбудители пастереллезозов и близких к ним заболеваний. М.: Медицина, 1971. - 288 с.
16. *Домарадский И.В.* Чума. - М.: Медицина, 1998. - 176 с.
17. *Домарадский И.В.* Чума: современное состояние, гипотезы, проблемы. Саратов: Саратовский медицинский институт, 1993. - 130 с.
18. *Дятлов А.И.* Эволюционные аспекты в природной очаговости чумы. - Ставрополь: Ставропольское книжное издательство, 1989. - 197 с.
19. *Заренков М.И.* Транспозоны в анализе генома чумного микроба: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Саратов, 1984. - 22 с.
20. *Захаров А.И.* // 12 межреспубликанская научно-практическая конференция противочумных учреждений Средней Азии и Казахстана по профилактике чумы. - Алма-Ата, 1985. - С. 16-18.
21. *Зудина И.В.* Генетическая характеристика хромосомной области пигментации штаммов пяти подвидов возбудителя чумы: Дисс. ... канд. биол. наук. - Саратов, 2000. - 114 с.
22. *Козлов М.П.* Чума (природная очаговость, эпизоотология, эпидемиологические проявления). - М.: Медицина, 1979. - 192 с.
23. *Кокушкин А.М.* Социальные и биологические аспекты эпидемиологии чумы: Дисс. ... докт. мед. наук. - Саратов, 1995. - 392 с.
24. *Кокушкин А.М.* Трансформирующая активность плазмид чумного микроба: Дисс. ... канд. мед. наук. - Саратов, 1983. - 183 с.
25. *Кондрашкина К.И., Николаев Н.И., Гольдфарб Л.М.* и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов, 1971. - Вып. 4 (20). - С. 5-17.
26. *Коннов Н.П., Демченко Т.А., Анисимов П.И.* и др. // Паразитол. - 1986. - Т. 20. - С. 19-22.
27. *Кудинова Т.П.* Свойства штаммов чумного микроба, выделенных осенью 1963 года в Или-Карагальском междуречье: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Алма-Ата, 1968. - 18 с.
28. *Куклева Л.М., Проценко О.А., Кутырев В.В.* // Молекул. генетика. - 2002. - № 1. - С. 3-7.
29. *Кутырев В.В.* Генетический анализ факторов вирулентности возбудителя чумы: Дисс. ... д-ра. мед. наук. Саратов, 1992. - 332 с.
30. *Кутырев В.В., Филиппов А.А., Шавина Н.Ю.* и др. // Молекул. генетика. - 1989. - № 8. - С. 42-47.
31. *Ларионов Г.М., Пейсахус Л.А.* // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов, 1971. - Вып. 4 (20). - С. 22-27.
32. *Ларионов Г.М., Погасий Н.И.* // Природная очаговость, микробиология и профилактика зоонозов. - Саратов, Коммунист, 1989. - С. 103-108.
33. *Литвин В.Ю.* // Журн. микробиол. - 1999. - № 5. - С. 26-33.
34. *Литвин В.Ю., Гинцбург А.Л., Пушкарева В.И.* и др. Эпидемиологические аспекты экологии бактерий. - М.: Фармарус-Принт, 1998. - 256 с.
35. *Литвин В.Ю., Шляхов Э.Н.* // Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. - М.: Медицина, 1993. - Т. 1. - С. 37-57
36. *Мартиневский И.Л.* Биология и генетические особенности чумного и близкородственных ему микробов. - М.: Медицина, 1969. - 295 с.
37. *Метлин В.Н.* Роль мышинового токсина в вирулентности и иммуногенности чумного микроба: Дисс. ... канд. мед. наук. - Саратов, 1968. - 265 с.
38. *Михина Л.В., Анисимов А.П., Андрюченко Б.Н.* и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов, 1994. - Вып. 5 (75). - С. 107-112.
39. *Мишанькин Б.Н., Сучков И.Ю.* // Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию образования противочумной службы России (16-18 сентября 1997 г.). - Саратов, 1997. - Т. 2. - С. 89-90.
40. *Мишустин Е.Н., Перцовская М.И., Горбов В.А.* Санитарная микробиология почвы. - М.: Наука, 1979. - С. 214-217.
41. *Наумов А.В., Ледванов М.Ю., Дроздов И.Г.* Иммунология чумы. - Саратов, 1992. - 172 с.
42. *Никульшин С.В., Онацкая Т.Г., Луканина Л.М.* и др. // Журн. микробиол. - 1992. - № 9-10. - С. 2-4.
43. *Панферцев Е.А., Черепанов П.А., Каримова Г.А.* // Новые технологии и биосистемы. Достижения и перспективы. Материалы XIV научно-практической конференции: Тез. докл. (21-23 мая 1991 г., Оболensk). - Оболensk, 1991. - С. 22-24.
44. *Плотников О.П.* // Молекулярная биология и генетика возбудителей особо опасных инфекций. - Ч. 2. - Саратов: Издательство Саратовского университета, 1982. - С. 52-56.
45. *Прутков К.* Пух и перья. Мысли и афоризмы. - М.: ЭКСМО-Пресс, 1999. - 400 с.
46. *Ривкус Ю.З., Бочкарев В.М.* // Журн. микробиол. - 2000. - № 2. - С. 40-41.
47. *Ривкус Ю.З., Митропольский О.В., Бочкарев В.М.* и др. // Материалы регионального совещания противочумных учреждений по эпидемиологии, эпизоотологии и профилактике особо опасных инфекций (19-20 декабря 1989 г., г. Уральск). - Куйбышев, 1990. - С. 179-180.



48. Руднев Г.П. Клиника чумы. – Ростов на Дону: Ростовское областное книгоиздательство, 1938. – 268 с.
49. Руководство по биологической безопасности в лабораторных условиях. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения, 1985. – 128 с.
50. Руководство по профилактике чумы / Под ред. Н.И. Николаева. - Саратов, 1972. – 200 с.
51. Сагимбеков У.А., Пошевина Г.О., Красноусова Н.В. // Патологическая физиология особо опасных инфекций. - Саратов, 1981. - С. 82-86.
52. Сучков Ю.Г., Худяков Н.В., Емельянов Е.Н. и др. // Журн. микробиол. - 1997. - № 4. - С. 42-46.
53. Топорков В.П., Леви М.И., Белобородов Р.А. и др. // Совершенствование методов диагностики и профилактики чумы и холеры. - Саратов, 1987. - С. 23-29.
54. Топорков В.П., Подсвилов А.В., Яшкуллов К.Б. Эколого-эпидемиологический мониторинг за предикторами экстремальных эпидемических ситуаций в природно-очаговом по чуме регионе Северо-западного Прикаспия. - Элиста, 1999. – 126 с.
55. Черепанов П.А., Каримова Г.А., Михайлова Т.Г. и др. // Актуальные вопросы профилактики опасных инфекционных заболеваний: Тез. докл. к Межведомственной научной конференции (26-28 марта 1991 г., Киров). – Киров, 1991. - С. 207-208.
56. Чумакова И.В., Цэрэнноров Д., Надеина В.П. // Диагностика, лечение и профилактика опасных инфекционных болезней. Биотехнология. Ветеринария: Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 70-летию НИИ микробиологии МО РФ (Киров, 30 ноября-1 декабря 1998 г.). – Киров, 1998. - С. 405.
57. Яромяк Г.А., Васюхина Л.В., Трофименко Н.З. // Эпидемиология и профилактика особо опасных инфекций в МНР и СССР. - Улан-Батор: Госиздат, 1978. - С. 76-77.
58. Vacot A.W., Martin C.J. // J. Hyg., Plague Suppl. - 1914. - V. 3. - P. 423-439.
59. Baltazard M. // Méd. et Hygiène. - 1964. - V. 22. - P. 1-15.
60. Ben-Efraim S., Aronson M., Bichowsky-Slomnicki L. // J. Bacteriol. – 1961. – V. 81. – P. 704-714.
61. Brubaker R. R. *Yersinia pestis* and bubonic plague // The prokaryotes, an evolving electronic resource for the microbiological community / M. Dworkin, S. Falkow, E. Rosenberg, K.-H. Schleifer, and E. Stackelbrandt (ed.). - V. On line (www.prokaryotes.com). - Springer Verlag, New York, 2000.
62. Burrows T.W. // Ergeb. Mikrobiol. Immun. Exp. Ther. - 1963. - V. 37. - P. 59-113.
63. Burrows T.W. // Nature. - 1957. - V. 179. - P. 1246-1247.
64. Butler T., Fu Y.S., Furman L. et al. // Infect. Immun. – 1982. – V. 36. – P. 1160-1167.
65. Cao H., Baldini R.L., Rahme L.G. // Annu. Rev. Phytopathol. - 2001. - V. 39. - P. 259-284.
66. Cornelis G.R. // J. Bacteriol. – 1998. - V. 180. - P. 5495-5504.
67. Cornelis G.R., Boland A., Boyd A.P. et al. // Microbiol. Mol. Biol. Rev. -1998. - V. 62. - P. 1315-1352.
68. Davis K.J., Fritz D.L., Pitt M.L. et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. - 1996. - V. 120. - P. 156-163.
69. Dennis D.T., Gage K.L., Gratz N. et al. Plague Manual: Epidemiology, Distribution, Surveillance. Geneva: World Health Organization, 1999. - 171 p.
70. Dong X.Q., Lindler L.E., Chu M.C. // Plasmid. – 2000. – V. 43. – P. 144-148.
71. Drozdov I.G., Anisimov A.P., Samoiloва S.V. et al. // J. Med. Microbiol. - 1995. - V. 42. - P. 264-268.
72. Du Y., Cherepanov P., Forsberg A. // Medische Microbiologie (Nederlands Tijdschrift voor) - 1998. - V. 6 (Suppl. II) - P. S9.
73. Du Y., Galyov E., Forsberg A. // Contrib. Microbiol. Immunol. (Basel, Karger) - 1995. - V. 13. - P. 321-324.
74. Feodorova V.A., Devdariani Z.L. // J. Med. Microbiol. – 2001. – V. 50. – P. 979-985.
75. Feodorova V.A., Devdariani Z.L. // J. Med. Microbiol. – 2002. – V. 51. – P. 150-158.
76. Friedlander A.M., Welkos S.L., Worsham P.L. et al. // Clin. Inf. Dis. - 1995. - V. 21 (Suppl. 2). - P. S178-S181.
77. Hinnebusch J., Schwan T., Rudolph A. et al. // Abstracts of the 99<sup>th</sup> General Meeting of the American Society for Microbiology 1999. - Washington, DC, 1999. - P. 255.
78. Hu P., Elliott J., McCready P. et al. // J. Bacteriol. 1998. - V. 180. - P. 5192-5202.
79. Jackson S., Burrows T.W. // Br. J. Exp. Pathol. - 1956. - V. 37. - P. 577-583.
80. Kutyrev V.V., Filippov A.A., Oparina O.S. et al. // Microb. Pathog. - 1992. - V. 12. - P. 177-186.
81. Lawton W.D., Stull H. // J. Bacteriol. - 1972. - V. 110. - P. 926-929.
82. Lindler L.E., Klempner M.S., Straley S.C. // Infect. Immun. - 1990. - V. 58. - P. 2569-2577.
83. Lindler L.E., Plano G.V., Burland V. et al. // Infect. Immun. - 1998. - V. 66. - P. 5731-5742.
84. Lindler L.E., Tall B.D. // Mol. Microbiol. - 1993. - V. 8. - P. 311-324.
85. Mahajan-Miklos S., Rahme L.G., Ausubel F.M. // Mol. Microbiol. - 2000. - V. 37. - P. 981-988.
86. Parkhill J., Wren B.W., Thomson N.R. et al. // Nature. – 2001. V. 413. – P. 523-527.
87. Perry R.D., Fetherston J.D. // Clin. Microbiol. Rev. - 1997. - V. 10. - P. 35-66.
88. Rahme L.G., Mindrinos M.N., Panopoulos N.J. // J. Bacteriol. - 1991. - V. 173. - P. 575-586.
89. Rahme L.G., Stevens E.J., Wolfort S.F. et al. // Science. – 1995. - V. 268. - P. 1899-1902.
90. Rahme L.G., Tan M.-W., Le L. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1997. - V. 94. - P. 13245-13250.
91. Samoiloва S.V., Samoiloва L.V., Yezhov I.N. et al. // J. Med. Microbiol. - 1996. - V. 45. - P. 440-444.
92. Sodeinde O.A., Subrahmanyam Y.V., Stark K. et al. // Science. - 1992. - V. 258. - P. 1004-1007.
93. Strauss E. // Science. – 2000. – V. 290. – P. 2245-2247.
94. Une T., Brubaker R.R. // Infect. Immun. - 1984. - V. 43. - P. 895-900.
95. Welkos S.L., Davis K.M., Pitt L.M. et al. // Contrib. Microbiol. Immunol. - 1995. - V. 13. - P. 299-305.
96. Williams J.E., Cavanaugh D.C. // Experientia. - 1984. - V. 40. - P. 739-740.
97. Worsham P.L., Stein M.-P., Welkos S.L. // Contrib. Microbiol. Immunol. - 1995. - V. 13. - P. 299-305.

Поступила 19.12.01

## FACTORS OF *YERSINIA PESTIS* PROVING CIRCULATION AND PERSISTENCE OF PLAGUE PATHOGEN IN ECO-SYSTEMS OF NATURAL FOCI. COMMUNICATION 2

A.P. Anisimov

State Research Center for Applied Microbiology, Obolensk

To maintain continuous circulation of plague pathogen in natural foci, the pathogen should be capable of invading host organism, resisting the bactericide protective systems of rodent, and reproducing itself to maintain the content of bacteria at a level sufficient for further transmission by fleas to a new host. Each of these stages of the *Yersinia pestis* circulation is determined by a variety of factors of plague pathogen, which may act either individually or in combination. Each of the factors itself may be involved in the pathological process at different stages of its development or in pathogen transmission. However, it is only the aggregate of the factors (regardless of significant or insignificant individual contribution to the sum effect) that provides persistence of plague pathogen in natural foci. The plague pathogen factors providing its transmission from one host organism to the next as well as correlation of individual factors of pathogenesis and expression of various household genes with plague pathogenesis virulence are considered in the second communication. This review was compiled on the basis of not only well-known works but also some sources of limited availability, particularly, for English-speaking audience.