

© 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 1

Государственный научный центр прикладной микробиологии, Оболensk

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. В обзоре рассматриваются не только биомолекулы, органеллы и системы бактерии, обеспечивающие реализацию патогенных свойств, но и другие факторы, необходимые для жизнедеятельности клеток *Y. pestis*, а также связь отдельных факторов патогенности и экспрессии различных генов "домашнего хозяйства" с вирулентностью возбудителя чумы. В первом сообщении рассматриваются вопросы, связанные с адаптационной пластичностью *Y. pestis*, предлагается классификация факторов возбудителя чумы, обеспечивающих его сохранение в природе, а также обсуждаются факторы, обеспечивающие переживание *Y. pestis* в организме хозяина. При составлении обзора использованы не только широко известные публикации, но и работы, опубликованные в малодоступных, особенно для англоязычных специалистов источниках.

Основными процессами жизнедеятельности любых организмов являются рост и размножение, для которых необходимы источники энергии и пластических веществ. Бактерии, возникшие в ходе эволюции органического мира, характеризуются разнообразными типами питания и соответственно способны обитать в различных абиотических (почве, воде, воздухе) и биотических (простейших, растениях, организме животных и человека) экологических нишах. Микроорганизмы - аутоотрофы могут размножаться в неорганической среде. Гетеротрофы требуют для своей жизнедеятельности готовых органических соединений и условно подразделяются на сапрофитов, питающихся за счет органических веществ, находящихся вне живых организмов, и паразитов, обеспечивающих свои потребности за счет питательных соединений "других организмов, в которых они паразитируют" [122]. На самом деле бактерии "могут вести истинно сапрофитическое существование, быть паразитами или вступать в иные симбиотические отношения с фауной и флорой" [87].

Возможные пути эволюции паразитов и формирования паразитизма подробно обсуждались в целом ряде публикаций [17, 27, 58, 61, 87, 96, 113, 150, 181, 202, 214]. В настоящее время общепризнанно, что смена экологической ниши гетеротрофной бактериальной клеткой с переходом от сапрофитизма к паразитизму, при котором организм хозяина используется в качестве источника питания и среды обитания, сопровождается появлением новых биологических свойств, облегчающих адаптацию патогена к изменившимся условиям существования.

Во-первых, доступность целого ряда органических соединений ведет к утрате необходимых для их синтеза ферментных систем и формированию систем, обеспечивающих эффективное поглощение уже готовых органических веществ из организма хозяина; во-вторых, антагонистические взаимоотношения сочленов паразитоценоза предопределяют возникновение у болезнетворных бактерий специализированных механизмов и систем, обеспечивающих их а) проникновение в макроорганизм, б) размножение в нем до уровней и персистенцию в течение сроков, необходимых для эффективной передачи новому хозяину; в-третьих, формируются механизмы, обеспечивающие свойственный данному паразиту путь передачи новому хозяину, что, в конечном счете, и обеспечивает циклический стиль существования патогенных бактерий [26, 27, 48, 54, 61, 96, 150, 181, 186, 202, 214].

Классической моделью при изучении взаимоотношений бактериальных патогенов с организмами хозяина и переносчика является возбудитель чумы – *Y. pestis* [5, 6; 71, 80, 82; 150, 153, 155, 179, 231]. Чума была причиной нескольких пандемий и привела к гибели миллионов людей, опустошению городов и сел, упадку государств и древних цивилизаций. В настоящее время циркуляция *Y. pestis* выявлена в популяциях более 200 видов диких грызунов, обитающих в природных очагах чумы на всех материках, кроме Австралии, а трансмиссивная передача чумы обеспечивается как минимум 80 видами блох. Эпизоотии чумы, во время которых происходит распространение возбудителя на новые территории, чередуются со снижением эпизоотийной активности. При обследовании природных очагов инфекции в межэпизоотические периоды у животных не обнаруживаются антитела к *Y. pestis*, а чумной микроб не выявляется бактериологическим и биологическим методами. Заболевания людей отмечаются, как правило, при обострении эпизоотий и являются следствием укусов заблокированных блох, прямого контакта с инфицированными тканями животных, употребления в пищу подвергнутых недостаточной термической обработке мясных продуктов или вдыхания аэрозолированных респираторных выделений животных с легочной формой инфекции [12, 47, 51, 52, 71, 109, 124, 159, 231, 232].

Чума до настоящего времени остается серьезной проблемой для международного здравоохранения. Недавние эпидемические вспышки заболевания в Индии [209], выделение "природных" штаммов с множественной антибиотикорезистентностью [188] и повышение устойчивости блох к инсектицидам [163] свидетельствуют о веро-

ятности ухудшения в ближайшее время эпидемиологической обстановки по чуме.

Адаптационная пластичность *Y. pestis*

Сохранение и циркуляция *Y. pestis* в экосистемах природных очагов чумы обеспечивается высокой адаптационной пластичностью возбудителя [48, 124], проявляющейся как минимум на трех уровнях:

- 1) макроэволюционная – необратимые изменения генома;
- 2) микроэволюционная или популяционная – частично обратимые изменения генома (в рамках постоянного по хранимой информации генотипа);
- 3) фазная – регуляция экспрессии отдельных или целых групп генов.

Макроэволюционная изменчивость отражает факт дивергенции чумного микроба с энтеропатогенными иерсиниями. Для обеспечения постоянной циркуляции в природных очагах возбудитель чумы в ходе эволюции должен был приобрести факторы, позволяющие ему проникнуть в организм хозяина, противодействовать защитным бактерицидным системам грызуна и размножиться для обеспечения бактериемии, необходимой для дальнейшей передачи блокированными блохами новому хозяину. С описанием возможных "пусковых экологических факторов видообразования" *Y. pestis* можно ознакомиться в публикации В.В. Сунцова и Н.И. Сунцовой [121].

На основании изучения популяционно-генетической структуры пяти генов "домашнего хозяйства" ("housekeeping" genes), а также гена, участвующего в детерминировании биосинтеза липополисахарида (ЛПС), *Y. pestis* и двух других представителей рода *Yersinia*: *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*, M. Achtman *et al.* [138] пришли к заключению, что "*Y. pestis* представляет собой клон, который эволюционировал из *Y. pseudotuberculosis* 1500-20000 лет назад, незадолго до первой известной пандемии чумы".

Наиболее полно вопрос о корреляции фенотипических особенностей уже установленных, а также предполагаемых отличий организации геномов *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis* рассмотрен в on line публикации R.R. Brubaker [150]. Основными "приобретениями" чумного микроба являются плазмиды pPst и pFra (см. разд. 1), а также конститутивная экспрессия гена *hmsT* – составной части оперона *hms*, обеспечивающего образование блока в преджелудке блохи (см. разд. 5). "Потери" более многочисленны: утрата способности синтезировать адгезин YadA и уреазу (сдвиги рамок считывания), аспартазу, инвазины Inv и Ail (вставки IS-элементов), некоторые аминокислоты, ферменты и потеря подвижности (неустановленные механизмы мутаций).

Возбудитель чумы также утратил способность к синтезу О-боковых цепей ЛПС. По данным M. Skurnik *et al.* [255] наиболее вероятным предшественником *Y. pestis* является *Y. pseudotuberculosis* серовара O:1b, нуклеотидная последовательность кластера генов O-антигена которого на 98,9 % гомологична аналогичному, но криптическому кластеру генов чумного микроба. Из 17 "биосинтетических" генов, выявленных у *Y. pseudotuberculosis*, пять – инаktivированы в геноме за счет инсерций или делеций.

Компьютерный анализ полного генома штамма *Y. pestis* CO92 [228] показал наличие 149 псевдогенов. Сравнение выявленных псевдогенов (за исключением таковых в составе IS-элементов и фагов) с известной к моменту анализа нуклеотидной последовательностью генома *Y. pseudotuberculosis* (> 60 %) показало, что > 90 % генов-аналогов возбудителя псевдотуберкулеза не несут мутаций.

Микроэволюционная изменчивость отражает внутривидовое разнообразие штаммов чумного микроба. Эта изменчивость проявляется в существовании внутривидовых популяций, обусловленных географической разобщенностью очагов чумы с выраженными экологическими различиями в условиях существования микроорганизма в них и характеризующихся отличиями некоторых свойств бактерий из разных очагов. Так, штаммы, выделенные в разных очагах, отличаются по степени вирулентности для различных видов диких и лабораторных животных [1, 12, 55, 60, 71, 76, 108, 109, 158, 231], плазмидному составу [15, 127, 130, 185, 231], питательным потребностям и ферментативной активности [12, 109, 114, 173, 231]. Так как фенотипическая изменчивость возникла "эволюционно не как механизм генерации разнообразия и дальнейшей дивергенции, а как способ стабилизации вида", для нее предложено название "метастабильность фенотипа" [22]. К механизмам метастабильности фенотипа отнесены разнообразные обратимые внутригеномные перестройки, включая перемещения IS-элементов, интеграцию в хромосому плазмид и бактериофагов, мутации со сдвигом рамки регуляторного гена и т.д.

На основании различной способности к нитрификации, денитрификации и ферментации глицерина принято подразделять штаммы *Y. pestis* на три биовара: Antiqua, Medievalis и Orientalis (античный, средневековый и восточный) [173]. Определение полиморфизма макрорестрикционных *SpeI* профилей с помощью пульс-электрофореза показало, что, хотя штаммы *Y. pestis* из различных природных очагов и не отличались по размерам хромосом, для каждого из трех биоваров был характерен свой рестрикционный профиль [220]. Изучение полиморфизма размеров рестрикционных *EcoRI* фрагментов, содержащих инсерционный элемент IS100, также подтвердило, что эти биовары представляют собой различные ветви филогенетического дерева [127, 138].

Исследование 70 штаммов *Y. pestis* с помощью 16S-23S рРНК зонда выявило наличие 16 риботипов. Преобладали риботипы В и О, обнаруженные у 65,7 % исследованных штаммов. Штаммы биовара Orientalis были представлены риботипами от А до G, Antiqua – от F до О, а Medievalis отнесены к риботипам О и Р. Наибольшим разнообразием риботипов отличались штаммы, выделенные в Африке. Менее выражена гетерогенность у изолятов из Азии, а штаммы из Южной и Северной Америки были представлены всего одним риботипом [196].

В геноме *Y. pestis* идентифицирована тетра-нуклеотидная повторяющаяся последовательность (CAAA)_N. Этот регион tandemных повторов - VNTR (variable-number tandem repeat) имел - девять аллелей (от 3 до 13

Таксономические признаки штаммов, характеризующие различные подвиды чумного микроба [12] и их соответствие биоварам [173]

Подвиды <i>Yersinia pestis</i> spp.	Ферментация				Денитрификация	Продукция пестицина I	Чувствительность к пестицину I	Фибринолитическая активность	Коагулазная активность	Зависимость от источников питания				Вирулентность для морских свинок	Район циркуляции	Носители	Биовар
	рамынозы	мелибиозы	арабинозы	глицерина						лейцина	метионина	аргинина	тиамина				
<i>pestis</i>	–	–	+	±	+	+	–	+	+	±	+	–	–	+	Природные очаги Азии, Африки и Америки	Грызуны родов: <i>Marmota</i> , <i>Citellus</i> , <i>Meriones</i> , <i>Rattus</i> и др.	<i>Antiqua</i> , <i>Medievalis</i> , <i>Orientalis</i>
<i>altaica</i>	+	+	–	+	–	+	+	+	+	+	–	+	–	–	Горный Алтай	<i>Ochotona pricei</i>	<i>Medievalis</i>
<i>caucasica</i>	+	+	+	+	+	–	+	–	–	±	+	+	+	–	Закавказское нагорье, Горный Дагестан	<i>Microtus arvalis</i>	<i>Antiqua</i>
<i>hissarica</i>	+	+	–	+	–	+	±	+	+	+	+	–	–	–	Гиссарский хребет	<i>Microtus carruthesi</i>	<i>Medievalis</i>
<i>ulegeica</i>	+	+	+	+	–	+	+/-	+	+	–	–	–	–	–	Северо-восточная Монголия, пустыня Гоби	<i>Ochotona pricei</i>	<i>Medievalis</i>

Примечания: "+" – наличие признака; "–" – отсутствие признака; "±" – наличие признака не у всех штаммов; "+/-" – чувствительны к пестицину штаммов подвидов *pestis* и *altaica* и нечувствительны к пестицину штаммов собственного подвида.

повторов) у 35 исследованных штаммов *Y. pestis*, выделенных в различных природных очагах. Каждый из трех классических биоваров *Y. pestis* обладал различными идентифицирующими аллелями, за исключением аллели H, выявляемой у ряда представителей как биовара *Antiqua*, так и – *Orientalis*. Штаммы из биовара *Antiqua* отличались наибольшим разнообразием – у 5 штаммов выявили 4 аллели. У представителей биоваров *Orientalis* и *Medievalis* выявлены 5 аллелей (у 21 штамма) и 3 аллели (у 8 штаммов) соответственно. Установлено, что VNTR (CAAA)_N локализован в непосредственной близости от промоторов транскрипции, фланкирующих открытые рамки считывания, и способен влиять на их активность [139]. Дальнейший анализ генома *Y. pestis* позволил выявить целый ряд участков VNTR. Исследование многообразия аллелей 42 локусов VNTR на хромосоме 24 штаммов *Y. pestis* показало, что этот метод мультилокусного генотипирования – MLVA (multiple-locus VNTR analysis) – позволяет не только группировать штаммы по биоварам и дифференцировать отдельные изоляты, но также определять их филогенетическое родство [208].

На основании 16 различных фенотипических признаков совещание специалистов противочумных учреждений Советского Союза, состоявшееся в Саратове в 1985 г., рекомендовало классифицировать все варианты возбудителя чумы, выделенные на территории СССР и Монголии, на следующие "подвиды": *Y. pestis* subsp. *pestis* ("основной"), *Y. pestis* subsp. *altaica*, *Y. pestis* subsp. *caucasica*, *Y. pestis* subsp. *hissarica* и *Y. pestis* subsp. *ulegeica* [12] (табл. 1). Следует подчеркнуть, что эта классификация является "национальной" и не включена в Международную номенклатуру бактерий. Изучение полиморфизма размеров рестрикционных *EcoRI* фрагментов, содержащих инсерционный элемент *IS100*, в целом подтвердило правомочность подобной внутривидовой дифференци-

ции штаммов, однако, по данным IS-типирования подвиды *altaica* и *ulegeica* были объединены, а основной подвид дополнительно подразделен на три группы штаммов, выделенных от различных грызунов [43]. Однако А.А. Филиппов [127] на основании результатов сравнения хромосомных IS-профилей предлагает разделить все штаммы возбудителя чумы на четыре группы: *Y. pestis* subsp. *caucasica*, а также биовары *Antiqua*, *Medievalis* и *Orientalis*.

На основании данных об эпидемической активности природных очагов бывшего СССР и особенностей выделенных в них штаммов *Y. pestis* А.М. Кокушкин [71] выделил два основных отличающихся по эпидемиологической значимости варианта "глицеринпозитивных бактерий чумы":

- – высоковирулентные для морских свинок, "рамнозонегативные" штаммы, выделенные в очагах с различной эпидемической активностью (*Y. pestis* subsp. *pestis*);
- – слабовирулентные и авирулентные для морских свинок, "рамнозопозитивные" штаммы, являющиеся причиной редких, не сопровождающихся антропонозным распространением среди людей, заболеваний (*Y. pestis* subsp. *altaica*, *Y. pestis* subsp. *caucasica*, *Y. pestis* subsp. *hissarica*, *Y. pestis* subsp. *ulegeica*).

Циркулирующие в популяциях полевок различных видов и монгольских пищух "рамнозопозитивные" штаммы *Y. pestis* subsp. *altaica*, *caucasica*, *hissarica* и *ulegeica* различаются по: 1) плазмидным профилям [15, 127, 130, 185]; 2) геномно-дактилоскопическим картинам, полученным при IS-типировании [19, 43, 127]; 3) продукции пестицина и чувствительности к пестицину; 4) фибринолитической/плазмокоагулазной активностям и 5) зависи-

мости от факторов роста [12, 53]. Но способность к ферментации рамнозы, как правило, сопровождается ферментацией мелибиозы и, что самое интересное, избирательной вирулентностью. "Рамнозопозитивные" штаммы *Y. pestis* вирулентны для белых мышей и отдельных видов диких грызунов, но слабовирулентны для морских свинок [12, 52]. Китайскими исследователями установлено отсутствие у штаммов возбудителя чумы, выделенных от полевок *Microtus brandti* и их блох, 32-40-kDa протеина внешней мембраны, имеющегося "у всех известных вирулентных для морских свинок и человека экотипов *Y. pestis*" [274].

Следует отметить, что большинство из фенотипических признаков используемых для внутривидовой дифференциации возбудителя чумы не абсолютны. Каждый из них может как полностью отсутствовать, так и быть выражен в наивысшей степени [55]. Так, вирулентность полевочьих штаммов для морских свинок колеблется в пределах от полной авирулентности до гибели 50 % взятых в опыт животных при заражающих дозах от 10 КОЕ до 10^9 КОЕ. При исследовании более 40 штаммов, выделенных в разные годы в Закавказском высокогорном очаге, "отмечена более высокая вирулентность для морских свинок штаммов, полученных в Ленинканском мезоочаге, по сравнению со штаммами, выделенными в Зангезуро-Карабахском мезоочаге [60]. Другие исследователи также отмечали высокую вирулентность для морских свинок отдельных штаммов *Y. pestis*, выделенных от обыкновенных полевок на Армянском нагорье [1], в Дагестанском горном очаге [108] и в Монголии [80].

Способность к микроэволюционной изменчивости чумного микроба в процессе его адаптации к определенному виду носителя была показана в модельных экспериментах по заражению грызунов штаммами *Y. pestis*, выделенными от других носителей. При многократном подкожном пассировании (10-15 пассажей) через организм несвойственного хозяина штаммы в ряде случаев приобретали некоторые из фенотипических признаков, свойственных варианту *Y. pestis*, характерному для данного носителя [66, 69, 115]. Однако в работах других исследователей приводятся данные о неспособности "чужих" штаммов адаптироваться к организму нового носителя и укореняться в его популяциях [3, 55].

При исследовании 187 штаммов *Y. pestis*, выделенных на Мадагаскаре с 1939 по 1996 г., было установлено, что все культуры, выделенные до 1982 г., относились к классическому риботипу В. В 1982 г., 1983 г. и 1994 г. были впервые выделены штаммы новых риботипов R, Q и T соответственно. Новые варианты *Y. pestis* отличались также по профилям рестрикционных фрагментов хромосомы (*NotI*) и плазмид (*EcoRV*). Каждый из новых риботипов имел собственный район распространения, имеющий тенденцию к расширению. Судя по клиническим данным, штаммы риботипа R по сравнению с классическим риботипом В вызывали у людей заболевание, протекающее в более тяжелой форме и с большим уровнем летальности [197].

В 1990 г. в двух кантонах на юге Китая выделили по одной культуре *Y. pestis*, с крипточеской 5919-bp плазмидой pYC. К 1999 г. было выделено уже 230 штаммов возбудителя чумы с плазмидой pYC, причем указанные культуры циркулировали уже в 20 кантонах, для которых ранее было характерно выделение штаммов, лишенных этой плазмиды [174].

Еще одним проявлением микроэволюционной изменчивости является циркуляция в природных очагах так называемых атипичных штаммов, отличающихся по ряду признаков от характерного для данного очага варианта возбудителя чумы. В естественных условиях изменчивость, ведущая к возникновению атипичных штаммов *Y. pestis*, коррелирует с фазами эпизоотического процесса [73, 116, 123, 124]. Интересно, что частота возникновения измененных форм микробов отличается в различных природных очагах чумы. Наиболее низкой была изменчивость в Волго-Уральском степном очаге (1,58 %) и Зауральском степном очаге (3,3 %). В Гиссарском и Среднеазиатском пустынных очагах этот показатель составлял 6,59 % и 6,55 %, соответственно. В Волго-Уральском песчаном очаге измененные формы не были выявлены. В Зауральском степном очаге атипичные культуры выявлялись во все фазы эпизоотического процесса примерно с равной частотой. В Волго-Уральском степном и Гиссарском очагах такие штаммы выявлены только в фазу острой эпизоотии. Материалы по Среднеазиатскому пустынному очагу свидетельствуют об отсутствии различий в частоте находок в фазе начала и в период острой разлитой эпизоотии. В фазу затухания процент измененных культур возрастал [116].

В Урало-Эмбенском очаге наибольшее количество измененных форм (6,5 % от общего числа выделенных штаммов) выявлено в фазу острой эпизоотии: 24,4 % от числа измененных штаммов имели отличия по биохимической активности, 17,6 % - поражение бактериофагами, 13,5 % - изменение потребностей в факторах роста, 14,27 % - преобладание в выделенной культуре клеток с нарушенной пигментсорбцией, 16,75 % - со сниженной вирулентностью, 9,93 % - не продуцировали капсульный антиген, 7,14 % - кальцийнезависимых, 2,36 % - апестигиногенных, 0,4 % - фагоустойчивых вариантов. Наиболее низкая частота изменчивости наблюдалась при практически непрерывном течении эпизоотий [63]. По другим данным [32] штаммы со сниженной вирулентностью в большинстве очагов составляли от 3-7 % до 16-48 % от общего числа выделенных культур, авирулентные - до 3-10 %, лишенные автономной плазмиды pFra - от 0,2 % до 1,2 %, кальцийнезависимые - 0,2-8,4 %.

В серии экспериментов на предварительно иммунизированных морских свинках, белых крысах и диких грызунах (*Rombomys opimus*, *Citellus pigmeus*) было показано, что после их заражения вирулентным штаммом возбудителя чумы в популяции последнего с высокой частотой выявляются ауксотрофные мутанты ($4,2 \times 10^{-3}$ - $5,3 \times 10^{-5}$), варианты с резко сниженной вирулентностью, мутанты, дефектные по пигментсорбции, и клоны, отличающиеся по уровню продукции капсульного антигена. Последующие эксперименты с фагоцитарными клетками иммунных животных *in vitro* позволили предположить, что именно мутагенная активность фагоцитарных клеток в отношении *Y. pestis* является ведущим механизмом изменчивости возбудителя чумы в природе [143].

Фазная изменчивость проявляется в отличиях фенотипических признаков одного и того же штамма при разных условиях его роста и отражает различные фазы циклического стиля существования возбудителя чумы. Общепризнанным является факт существования в природе популяций *Y. pestis* в виде двух частей: гостальной (в организме теплокровного хозяина) и векторной (в организме блохи), которые отличаются по антигенному составу [12]. Однако ряд исследователей полагает, что схема циркуляции *Y. pestis* в природе – грызун-блоха-грызун – является явным упрощением реальных биоценологических связей. Так, рассматривается возможность передачи чумного микроба по цепочке грызун-блоха-грызун-почва-растение-грызун, что подразумевает наличие еще как минимум двух фенотипических фазовых вариантов *Y. pestis*: почвенного и растительного (см. разд. 6.2).

Фазная изменчивость определяется глобальной регуляцией генов. Экспрессия отдельных или целых групп генов *Y. pestis* зависит от целого ряда факторов: температуры [6, 53, 93, 136, 150, 155, 162, 168, 169, 231, 245, 248, 252], pH [6, 148, 167, 231], концентрации в среде органических и неорганических компонентов [150, 168, 169, 226, 231], концентрации бактериальных клеток [203] и т.д., что предопределяет возможность "включения" и "выключения" отдельных генов на различных этапах инфекционного процесса или взаимодействия с организмом переносчика.

Классификация факторов возбудителя чумы, обеспечивающих его сохранение в природе

В представленной на суд читателей классификации факторов возбудителя чумы, отвечающих за его сохранение в природе (табл. 2), предпринята попытка систематизации как уже установленных, так и предполагаемых вариантов "стратегии и тактических приемов", обеспечивающих циклическое существование *Y. pestis* в природных очагах инфекции. В основу этой классификации положено три принципа:

- 1) все бактериальные факторы рассматриваются с антропоцентрических позиций;
- 2) отдельные бактериальные факторы с учетом плейотропности действия и полифункциональности биомолекул, могут быть одновременно представлены в нескольких систематических группах;
- 3) некоторые "стратегические" подходы, в свою очередь, рассматриваются в качестве "тактических" приемов, необходимых для реализации "стратегических" подходов более "высокого" уровня.

Таблица 2

Классификация факторов возбудителя чумы, обеспечивающих его сохранение в природе

Факторы, обеспечивающие переживание <i>Y. pestis</i> в организме хозяина	Факторы, обеспечивающие передачу <i>Y. pestis</i>
1. Факторы патогенности 2. Факторы, обеспечивающие обратимый переход в частично аттенуированные формы, вызывающие хроническое течение инфекции 3. Факторы, обеспечивающие антибиотикоустойчивость 4. Факторы, обеспечивающие питательные потребности	5. Факторы, обеспечивающие трансмиссивную передачу 6. Факторы, обеспечивающие нетрансмиссивные механизмы передачи

Факторы, обеспечивающие переживание в организме хозяина

1. Факторы патогенности

В результате своей жизнедеятельности патогенные бактерии вызывают патофизиологические и патолого-анатомические изменения в организме хозяина. В ряде случаев эти изменения не проявляются клинически, но у значительной части инфицированных животных отмечаются симптомы заболевания, а некоторые особи даже гибнут. Специализированные биомолекулы, механизмы и системы микроорганизма, обеспечивающие патогенез инфекции, действие которых, в конечном счете, и определяет клиническую картину заболевания, принято относить к факторам патогенности [21, 59, 181, 186].

С момента открытия болезнетворных микробов начались дискуссии о том, какую терминологию использовать для описания свойств микроорганизмов, определяющих способность вызывать заболевание. К концу 30-ых годов XX-го века большинству исследователей удалось добиться "консенсуса" по вопросу значения терминов "патогенность" и "вирулентность" [120], хотя надо признать, что и в наше время встречаются отдельные специалисты, полагающие возможным определять вирулентность *in vitro*. Изучение болезнетворных бактерий показало, что факторами, определяющими их патогенность и вирулентность, могут быть: антилизоцимная активность, устойчивость к действию комплемента, О-антигены, капсулы, устойчивость к фагоцитозу, токсины и т.д. Для обеспечения инфекционного процесса несколько факторов патогенности могут функционировать как индивидуально, так и сочетано. "Выключение" любого из этих факторов, в свою очередь, может либо не влиять на вирулентность микроба, либо приводить к его аттенуации [4, 6, 54, 92, 155, 156, 176, 186]. На модели чумного микроба принцип полидетерминированности вирулентности был постулирован в 50-е годы в результате цикла исследований T.W. Burrows [155, 156]. Однако до сих пор нет единого мнения по поводу наименования этих бактериальных факторов. В работах по медицинской и ветеринарной микробиологии можно встретить термины: "детерминанты вирулентности", "эффакторы вирулентности", "детерминанты патогенности", "факторы патогенности", "элементы патогенности", "агрессивные факторы", "маркеры бактериальной персистенции" и т.д. Следует отметить, что в публикациях, посвященных возбудителю чумы, до последнего времени явно лидировали "детерминанты вирулентности". Популярность данного термина может быть объяснена следующими причинами. Важность изучения молекулярных механизмов патогенеза и иммуногенеза чумы в той или иной форме подчеркивается во вводных разделах всеми авторами работ, посвященных микробиологии, биохимии или иммуногенности чумного микроба. Но, увы, в подавляющем большинстве случаев основная часть текста обзоров литературы представляет конгломерат сведений, описывающих, прежде всего, отдельные плазмиды *Y. pestis* и некоторые из кодируемых ими и/или хромосомой факторов патогенности и антигенов (табл. 3). Действительно в

Таблица 3

Расположение некоторых генов на плаزمиде и хромосоме *Y. pestis*
(составлена на основании данных [150, 168, 169, 231, Sanger Centre for Genome Research: http://www.sanger.ac.uk/Projects/Y_pestis])

Гены	Локализация	Кодируемый признак
<i>cafI</i>	плазмида pFra	капсульный антиген FI
<i>ymt</i>	плазмида pFra	"мышинный" токсин
гены вирулона Yop	плазмида pCad	вирулон Yop - единая система, позволяющая внеклеточно расположенным иерсиниям противостоять неспецифическому иммунному ответу за счет нарушения фагоцитарной и сигнальной активности макрофагов и индукции апоптоза фагоцитарных клеток
<i>pla</i>	плазмида pPst	активатор плазмидогена
<i>pst</i> и <i>pim</i>	плазмида pPst	бактериоцин – пестицин (Pst) и иммунитет к нему, обеспечивающие стабильное наследование плазмиды pPst
<i>mob</i>	плазмида pPst	обеспечение мобилизации плазмиды pPst к конъюгационному переносу
<i>psaABE</i>	хромосома	pH6 антиген
гены "домашнего хозяйства"	хромосома	обеспечение жизненно важных функций

ходе эволюции в геноме *Y. pestis* [228], как и в геномах других патогенных бактерий [22], образовались динамические структуры, обеспечивающие обратимые функциональные изменения генома, определяющие регуляцию экспрессии целого ряда генов. При такой постановке вопроса на самом деле справедливо говорить о "детерминантах" или "генах вирулентности". Однако, в отличие от вирусных инфекций, при бактериальных заболеваниях животных с организмом хозяина взаимодействует не непосредственно геном микроба, а кодируемые им продукты. Течение и исход заболевания определяется не местом локализации "генов вирулентности", а их экспрессией. Поэтому корректнее было бы говорить о "факторах вирулентности", подразумевая под этим понятием не только биомолекулы, органеллы и системы бактерии, обеспечивающие реализацию патогенных свойств, но и различные факторы и, прежде всего, иммунный статус макроорганизма, необходимые для реализации этих свойств микроба. Как известно, вирулентность это – лишь степень патогенности конкретного штамма в отношении животных определенного вида (или даже определенной популяции) при стандартных условиях естественного или искусственного заражения. Вирулентность зависит от множества условий: иммунного статуса хозяина, условий содержания и питания животного, от способа (подкожного, накожного, внутримозгового и т.д.) и даже времени заражения [100]. Поэтому к бактериальным "факторам вирулентности" следует отнести любые биомолекулы, органеллы и системы бактерии, повреждение которых приводит к снижению жизнестойкости даже непатогенных микробов. Патогенный микроорганизм включает целый ряд генов, определяющих комплекс свойств, необходимых для инициации и развития инфекционного процесса. Часть этих генов кодирует классические факторы патогенности, такие как адгезины, капсулы, токсины и т.д. Но для полноценного функционирования любой бактериаль-

ной клетки необходима экспрессия так называемых генов "домашнего хозяйства" – генов жизненно важных функций. К ним относят гены, обеспечивающие работу транспортных систем, осуществляющих импорт питательных веществ, таких как микроэлементы, витамины, сахара и т.д., способность синтезировать *de novo* биомолекулы (в том числе пурины и ароматические аминокислоты), необходимые для построения хромосомы и других клеточных органелл, и механизмы, ответственные за дыхание, клеточное деление и репарацию [44, 114, 175, 201, 227, 269]. Полноценная экспрессия генов "домашнего хозяйства" может играть решающую роль в адаптации патогена к организму хозяина и поэтому быть необходимой для выживания и проявления вирулентности. Как справедливо отмечали Л.Н. Классовский и В.С. Петров [70], "любая утрата бактериями способности синтезировать" или получать "необходимое для развития клеток соединение, отсутствующее или имеющееся в недостаточном количестве в организме хозяина, должна или, во всяком случае, может приводить к утрате вирулентности". По мнению В.М. Степанова [114], факторы питания на вирулентность *Y. pestis* "могут действовать двояко: с одной стороны, они обеспечивают условия для синтеза или проявления детерминант вирулентности, а с другой - ограничивая размножение обладающих всеми детерминантами клеток, или, способствуя их размножению, определяют возможность проявления вирулентности возбудителя".

Попытки классификации свойств, определяющих отличия патогенных и неболлезнетворных бактерий, предпринимались неоднократно. И.Н. Моргунов еще в 1964 г. [94] отмечал, что "до недавнего сравнительно времени вирулентность микробов объясняли наличием у них инвазивности, агрессивности и инфекционности. Они отражали свойство проникать в организм, подавлять неспецифические механизмы защиты и развиваться (размножаться) в нем. Но, в сущности, эти понятия ничего не разъясняли". Быстрое развитие методологии молекулярной микробиологии – возможность определения полной нуклеотидной последовательности генома отдельных микроорганизмов, появление технологии ПЦР и биочипов, разработка новых методов клеточной иммунологии, широкое использование физических методов изучения структурно-функциональной организации отдельных биомолекул и т.д., дало возможность по-новому оценить бактериальные факторы патогенности. Полученные с помощью современных подходов экспериментальные данные легли в основу современных классификаций бактериальных факторов, обеспечивающих патогенность микроорганизмов [21, 99, 186], их способность к персистенции в организме хозяина [26, 27, 97] или различные формы адаптации болезнетворных бактерий к экологической нише [48]. С учетом этих классификаций факторы патогенности *Y. pestis* можно разделить как минимум на восемь групп (табл. 4).

1.1. Факторы распространения, обеспечивающие генерализацию инфекции

Ранее для обозначения способности микробов проникать и распространяться в тканях и органах хозяина, пре-

Факторы патогенности возбудителя чумы

1.1. Факторы распространения, обеспечивающие генерализацию инфекции:
Pla, YopM, нейраминидаза, факультативное внутриклеточное паразитирование и устойчивость к бактерицидному действию сыворотки
1.2. Адгезивная активность:
pH6, Pla и FI
1.3. Факторы, предотвращающие иницирование иммунного ответа хозяина и/или препятствующие опсонизации
1.3.1. Экранирование ЛПС:
собственная капсула или образование вокруг клетки капсулоподобного слоя из биомолекул хозяина
1.3.2. Антигенная мимикрия
1.3.3. Образование L-форм
1.3.4. Факторы, способные инактивировать клеточные элементы или гуморальные факторы иммунной системы:
FI, CafIA, Ymt, V, Yops, Pla, pH6, нейраминидаза и иерсиниа-бактин
1.4. Защита бактерий от захвата интактными фагоцитами хозяина:
капсула, адгезины, Yops, нейраминидаза, pH6, FI
1.5. Внутриклеточное паразитирование
1.5.1. Переживание внутри макрофагов:
каталаза, супероксиддисмутаза, пероксидаза, FI, Ymt, аденилат-циклаза, pH6, белки S-слоя, R форма ЛПС
1.5.2. Проникновение в клетки, не способные к фагоцитозу
1.6. Устойчивость к бактерицидному действию сыворотки
ЛПС
1.7. Антигенная изменчивость:
капсула, V
1.8. Отвлечение иммунного ответа на "ложную" цель:
FI, Pla, pH6
1.9. Факторы, определяющие развитие инфекционно-токсического шока:
ЛПС, Ymt

Примечания: CafI (FI, F1, FI, FI) – капсульный антиген - "фракция I" (capsular antigen fraction I; fraction I) основной компонент образующейся при температуре 37 °C капсулы; CafIA – белок "usher" (привратник) капсульного антигена (capsular antigen fraction I assembly); pH6 (PsaA) – антиген, формирующий пили адгезии возбудителя чумы (pH six antigen) при температуре 37 °C и значениях pH ≤ 6; Pla – обладающий протеолитическими свойствами активатор плазминогена, определяющий фибринолитическую (37 °C) и плазмокоагулязную (28 °C) активности возбудителя чумы (plasminogen activator, Pla protease); V (LcrV) – V антиген (low-calcium response V antigen) – полифункциональный регуляторный и эффекторный белок, образующийся при температуре 37 °C в условиях отсутствия в питательной среде ионов кальция или нуклеотидов; Ymt (Tox, FII) – "мышинный" токсин (Yersinia murine toxin, "fraction II"), максимальная продукция отмечается при температуре 28 °C; Yops – белки внешних мембран иерсиний (Yersinia outer membrane proteins), образующиеся при температуре 37 °C в условиях отсутствия в питательной среде ионов кальция или нуклеотидов.

одолевая защитные механизмы макроорганизма, использовали термин "инвазивность". Способность же проникать в нефагоцитирующие и, в частности, эпителиальные клетки рассматривали как частный случай инвазивности и чаще именовали "пенетрацией" [92, 100]. Однако в последнее время в микробиологии под инвазивностью большинство ученых подразумевает именно способность проникновения в эпителиальные и эндотелиальные клетки, обеспечиваемую специализированными бактериальными инвазинами энтеропатогенных представителей рода *Yersinia* (Inv), *Escherichia coli* (Inv), *Listeria monocytogenes* (InlA), *Shigella flexneri* (IpaB-D)

и *Salmonella typhimurium* (SipB-D) [186]. Поэтому для обозначения способности проникать и распространяться в тканях и органах хозяина в контексте настоящей публикации используется словосочетание – способность к обеспечению генерализации инфекции.

В качестве основного фактора *Y. pestis*, обеспечивающего генерализацию инфекционного процесса после трансмиссивной передачи блокированными блохами или подкожного заражения, принято рассматривать протеазу Pla, определяющую способность чумного микроба лизировать фибриновые сгустки, препятствующие его распространению [150, 152, 153, 257, 263]. При патолого-анатомических исследованиях в органах погибших от чумы животных и людей отмечается "полное или почти полное отсутствие фибрина". Это и позволило сделать предположение о том, что активатор плазминогена "не только участвует в локальном фибринолизе в очагах воспаления, но играет также роль "фактора распространения" [51].

Белок YopM нарушает взаимодействие тромбина с тромбоцитами и мешает их агрегации, необходимой для образования кровяного сгустка; ингибирует активацию тромбоцитов, что ведет к прекращению образования медиаторов воспаления и препятствует развитию местной воспалительной реакции [215, 238, 258].

Выявленная у *Y. pestis* нейраминидаза является общепризнанным фактором распространения [33, 92].

Факультативное внутриклеточное паразитирование (см. раздел 1.5) и устойчивость к бактерицидному действию сыворотки (см. раздел 1.6) способствуют распространению бактерий *Y. pestis* с током лимфы и крови.

1.2. Адгезивная активность

Пили адгезии *Y. pestis* [36, 37] образованы pH6 антигеном [219] и отвечают за агглютинацию эритроцитов [148]. Эти пили способны связывать фибронектин, муцин и ганглиозид [35]. Выделенный в чистом виде из клеток *E. coli*, содержащих клонированные гены *psa*, pH6 антиген связывался с ганглиотетраозилцерамидом (GM1A), ганглиотриаозилцерамидом (GM2A) и лактозилцерамидом (LC), а также проявлял способность к прикреплению к гидроксильной галактозилцерамидазе. Антиген pH6, находящийся на поверхности неповрежденных клеток *E. coli*, обладал теми же свойствами, что и очищенный антиген, за исключением связывания с негидроксилированным галактозилцерамидом. Наблюдаемый профиль связывания указывал на то, что наличие β 1-связанных остатков галактозила в гликофинголипидах является необходимым минимумом для связывания pH6 антигена [229].

Высокомолекулярный капсульный антиген обладал геммагглютинирующей активностью за счет способности специфически связываться с D-галактозамином-HCl и глюкуроновой кислотой [111]; образовывал непрочную связь с фибриногеном и фибрином [57].

Анализ полного генома *Y. pestis* выявил наличие еще восьми организованных подобно *psa* и *cafI* оперонам систем, каждая из которых потенциально способна обеспечивать биогенез пилевых адгезинов [228].

Передача *pla* локуса, кодирующего продукцию активатора плазминогена, в клетки кишечной палочки придавала последним адгезивную активность в отношении ряда эукариотических клеток [207] за счет способности активатора плазминогена связываться с экстрацеллюлярным матриксом [212, 213].

Белок S-слоя в концентрации 8-16 мкг/мл агглютинировал эритроциты кролика, причем эта агглютинация тормозилась 0,1 М сахарами – рамнозой (в 4 раза) и дульцитом (в 8 раз). С эритроцитами человека, барана и морской свинки он не реагировал. S⁺-клетки имели индекс специфического связывания с фибриногеном в 3-4 раза выше, чем S⁻-клетки [56].

До недавнего времени было принято считать, что у чумного микроба утрачена способность к синтезу адгезина/инвазина Ail за счет вставки IS285 [150], однако в геноме вирулентного штамма CO92 этот ген не поврежден [228].

1.3. Факторы, предотвращающие иницирование иммунного ответа хозяина и/или препятствующие опсонизации

Принято считать, что пептидогликан клеточной стенки бактерий должен быть экранирован, либо "сброшен", чтобы не индуцировать иммунный ответ хозяина. Это связано с тем, что пептидогликан является иммунологической мишенью, так как отсутствует у эукариот. Следует отметить, что у грамотрицательных бактерий пептидогликан "прикрыт" наружной мембраной, в верхнем слое которой находится такой сложный амфипатический биополимер, как ЛПС, который, как и пептидогликан, обладает выраженной способностью индуцировать альтернативный путь активации комплемента [44, 59].

Поэтому, патогенная бактерия может удержаться в организме хозяина, лишь осуществив защиту ЛПС и (или) пептидогликана за счет дополнительных экранирующих структур или путем продукции специализированных факторов, направленных против механизмов защиты организма, либо посредством "антигенной мимикрии". Наконец, возможна просто утрата бактерией этих компонентов клеточной стенки при образовании L-форм [26]:

1.3.1. Экранирование ЛПС

Клетки *Y. pestis* при температуре 37 °C способны формировать капсулу [245, 252], образованную при значениях pH от 7,0 до 8,0 капсульным антигеном FI [6, 165]. В исследованиях с применением сканирующей электронной микроскопии Т.Н. Chen и S.S. Elberg [165] показали, что капсульный антиген образует на поверхности бактерий грануляционный слой, который постепенно диффундирует в окружающую среду. Совместное использование иммуноферритинового метода и электронной микроскопии позволило А.Г. Золотареву и соавт. [64] подтвердить эти данные. Капсула на электронных микрофотографиях представлена в виде обрывков фибриллярного материала (диаметр отдельных фибрилл около 3 нм) [68] или внеклеточного фибриллярного матрикса [74, 165]. Однако в большинстве случаев капсула *Y. pestis* определялась как аморфное вещество, и только при достаточном увеличении на снимках можно было видеть элементы ячеистой структуры и отдельные "фимбриеподобные тяжи" длиной порядка 0,25-15 нм, расходящиеся в разные стороны от поверхности бактерии [74, 111]. Интересно, что капсулы некоторых энтеротоксигенных или способных вызывать септице-

мию штаммов *E. coli* образованы белковым антигеном CS31A, представляющим собой фимбрии диаметром 2 нм [191], а структурная субъединица этих пилей - CfpG филогенетически родственна структурной субъединице капсульного антигена CafI [147].

Плазмокоагулирующая способность может являться фактором, который в какой-то мере экранирует клеточную стенку бактерии за счет образования вокруг микробной клетки фибринового сгустка [50, 51, 178].

pH6 антиген (I антиген, антиген 4, PsaA или пили адгезии) связывает 500-kDa аполипопротеин B100 из неиммунной сыворотки крови человека и животных [166] и реагирует с Fc субъединицами иммуноглобулинов человека подклассов G1, G2 и G3 [137, 271], что может приводить к образованию капсулоподобного слоя, покрывающего поверхность бактерии. Передача кодирующего его образование оперона *psa* в клетки кишечной палочки придавала последним способность к образованию капсулы, состоящей из антигена pH6 [6, 133]. По данным иммуноэлектронной микроскопии клетки возбудителя чумы, выращенные при температуре 37 °C и значениях pH среды около 6,0, были покрыты капсулоподобной полимерной структурой сходной с капсулой, образованной капсульным антигеном FI [6, 167], причем антиген FI в составе подобных капсул присутствовал лишь в следовых количествах [6, 9].

Анализ капсулообразующей способности при температуре 37 °C и значениях pH от 7,0 до 8,0 *in vitro* 16-ти природных FI⁻ и FI⁺ изолятов *Y. pestis* показал, что все эти штаммы содержали в своих популяциях от 10 % до 97 % клеток с отчетливо видимыми под световым микроскопом капсулами. По данным иммуноэлектронной микроскопии в состав вещества подобных атипичных капсул не входили антигены FI и pH6, но в ряде штаммов одним из мажорных компонентов были белки S-слоя. Эти данные были подтверждены электрофорезом суммарных белков атипичных капсул в полиакриламидном геле с 0,1 % SDS и проведением иммуноблоттинга с использованием кроличьих поликлональных моноспецифичных антител к антигенам FI, pH6 и белкам S-слоя. "Протеинограммы" белков атипичных капсул различных штаммов чумного микроба, выращенных в одинаковых условиях, заметно отличались друг от друга. Большая часть мажорных и минорных белков, входящих в состав атипичных капсул, не идентифицирована [6, 9].

Установлена способность белков S-слоя защищать бактерию от действия комплемента [56].

1.3.2. Антигенная мимикрия

Выявлено антигенное сходство клеток *Y. pestis* с эритроцитами [23, 42, 62] и тканями сердца человека [42], селезенки и печени морской свинки [62]. 45-kDa и, по-видимому, 14-kDa белки *Y. pestis*, кодируемые плазмидой pCad, являются перекрестно-реагирующими антигенами, общими для возбудителя чумы и клеток печени и селезенки человека [34]. В тканях грызунов с различной естественной резистентностью к чуме в ряде иммунных реакций выявлены отличающиеся спектры антигенов мимикрии с *Y. pestis* [18].

1.3.3. Образование L-форм

Показана возможность выделения *Y. pestis* в L-форме в природных очагах чумы от грызунов [65], а также переход в L-формы в процессе длительного лабораторного хранения [79].

1.3.4. Факторы, способные инактивировать клеточные элементы или гуморальные факторы иммунной системы

Капсульный или оболочечный антиген "фракция I" истощает систему комплемента за счет избирательной активации C'2 и C'4 компонентов системы комплемента сыворотки человека и таким образом препятствует комплемент-опосредованной опсонизации бактерий [267]. При его длительном воздействии на макрофаги (в течение 36 ч) выявлен выраженный цитопатический эффект [118], возможно, за счет способности образовывать в двухслойных фосфолипидных мембранах последних поры проницаемые для воды [240]. Капсульный антиген способен угнетать активность рецепторного аппарата Т-хелперов морских свинок, предположительно оказывая иммунопаралитическое действие [30, 31]. Установлено, что в организме мышей при парентеральном введении производных аттенуированного штамма *S. typhimurium* SL3261, несущих рекомбинантные плазмиды с полным *cafI* опероном, которые неспособны стабильно наследоваться *in vitro*, происходит селекция клеток, сохраняющих и экспрессирующих гены, ответственные за продукцию FI. Из печени и селезенки умерщвленных на первые-седьмые сутки с момента заражения животных удавалось высевать только FI⁺ рекомбинантные клетки [192, 260].

Состояние функциональной активности перитонеальных лейкоцитов различных видов песчанок, подвергнутых действию FI, коррелировало с чувствительностью этих животных к чумной инфекции [67].

В.П. Завьяловым с соавт. [272] выявлен высокий аффинитет молекулярного ашера CafIA, являющегося компонентом секреторного аппарата структурных субъединиц капсульного антигена FI – CafI и обеспечивающего закрепление на клеточной поверхности сформированной из них капсулы, не только к структурной субъединице капсульного антигена, но и к человеческому интерлейкину 1 β . На основании этих экспериментальных данных сделано предположение, что FI может вступать в конкуренцию с интерлейкинами 1 α , 1 β и 1 γ за связывание с рецепторами на лимфоидных клетках, препятствуя развитию адекватного иммунного ответа. В свою очередь молекулярный ашер CafIA, по их мнению, может сорбировать интерлейкины, препятствуя контакту последних с макрофагами. На модели клеток перевиваемой линии фибробластов мыши NIH 3T3 показано, что димер капсульного белка CafI *Y. pestis* конкурирует с интерлейкином gHuIL-1 β за общие рецепторы на иммунокомпетентных клетках [2].

Ymt оказывает летальное действие на мышей и крыс, но не на других хозяев [153]; угнетает окислительно-восстановительные процессы в митохондриях сердца и печени чувствительных животных [155], функционируя, как ад-ренэргический антагонист [149]; приводит к снижению эффективности фосфорилирования высокомолекулярных белков в перитонеальных лейкоцитах белых мышей [14]; обладает фосфолипазной [93, 103, 177, 246] фосфотазной, ауто-

киназной, фосфодиэстеразной, дезаминазной и NAD-гликогидразной активностями [93]; проявляет цитокининдуцирующую активность [29]; его суперантигенные свойства проявляются при низких (10⁻⁶ г/мл) концентрациях - в условиях резкого снижения синтеза при температуре 37 °C [93].

Y антиген ингибирует хемотаксис нейтрофилов [264], супрессирует синтез γ -интерферона и фактора некроза опухолей α – цитокинов, обязательных для неспецифической активации профессиональных фагоцитов и формирования продуктивных гранул [223], за счет стимуляции продукции интерлейкина 10 - репрессора указанных выше цитокинов [225].

Белки внешней мембраны (Yops) кодируются плазмидой pCad, наличие которой в клетке необходимо для проявления вирулентности возбудителя чумы [72, 234]. В настоящее время комплекс признаков, кодируемых плазмидой pCad, рассматривают как вирулон Yop (инжектосому) – единую систему, позволяющую внеклеточно расположенным бактериям обезвреживать клетки, участвующие в иммунном ответе хозяина, разрушать их связи и вызывать их апоптоз путем инъекции бактериальных эффекторных протеинов. Эта система состоит из белков Yops и аппарата их секреции III типа, названного Ysc. Аппарат Ysc состоит из 25 белков, включая секретин. По своим функциям большая часть белков Yops может быть разделена на две группы. Некоторые из них являются внутриклеточными эффекторами (YopE, YopN, YpkA/YopO, YopP/YopJ, YopM, YopT), тогда как другие (YopB, YopD, LcrV) формируют аппарат транслокации, который разворачивается на поверхности бактерии для доставки эффекторов внутрь эукариотических клеток через плазматическую мембрану. Секреция белков Yops запускается при контакте с эукариотическими клетками и контролируется белками вирулона, включая YopN, YteA, LcrG, которые закрывают бактериальный секреторный канал предположительно в виде затвора. Для точного функционирования системы необходимы также шапероны, названные белками Ysc, которые находятся в бактериальном цитозоле. Транскрипция генов контролируется температурой и активностью аппарата секреции [168, 169].

Полагают, что YopM способен влиять на воспалительный процесс, уменьшая количество тромбина и препятствуя агрегации тромбоцитов [215, 238, 258]. YpkA/YopO обладает Ser/Thr-фосфокиназной активностью [189]. YopN и YopE ингибируют фагоцитоз [242, 244]. YopN дефосфорилирует клеточные структуры хозяина за счет тирозинфосфотазной активности [194], а YopE обладает цитотоксичностью за счет способности деполимеризовать сеть актиновых микрофиламентов фагоцитарной клетки [243]. Высказано предположение, что антифагоцитарная активность YopE связана с его лектиновыми свойствами, а именно со способностью специфически связываться с N-ацетилглюкозамином, предотвращая тем самым взаимодействие лизоцима с олигосахаридным остатком на поверхности *Y. pestis* и лизис клеточной стенки бактерии [182].

Активатор плазминогена отвечает за фибринолитическую активность *Y. pestis*, способен гидролизовать С3 компонент комплемента [257] и такие цитокины как фактор некроза опухолей α , интерферон γ , интерлейкин 8 и протеин 1 хемотаксиса моноцитов [251]; высказано предположение о его Ig-протеазной активности [248]. Также установлено, что Pla обеспечивает посттрансляционную деградацию белков Yops [256]. Эта функция активатора плазминогена, по мнению В. Кутырева с соавт. [210], может быть ответственной за способность *Y. pestis* вызывать острое заболевание путем очищения некротических повреждений тканей макроорганизма от белков Yops, попавших не в эукариотические клетки, а в межклеточное пространство, где они могут быть распознаны как инородные белки. В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные о том, что патоморфологические изменения в органах мышей, инфицированных филогенетически родственным чумному микробу возбудителем псевдотуберкулеза, не продуцирующим протеазу Pla, проявлялись в виде абсцессов, окруженных профессиональными фагоцитами. Бактерии *Y. pestis* напротив вызвали образование некротических узелков, полностью лишенных признаков воспаления [224, 261]. Как известно, существует гипотеза, что именно приобретение плазмиды pPst, кодирующей продукцию активатора плазминогена, стало основным этапом эволюционирования *Y. pseudotuberculosis* в *Y. pestis* [257]. О.А. Sodeinde *et al.* [257] также отмечали незначительные признаки воспаления в месте введения штамма *Y. pestis* KIM-10 "дикого" типа по сравнению с выраженной инфильтрацией нейтрофилами в ответ на инфицирование его изогенным *pla* мутантом. Однако следует отметить, что передача производных плазмиды pPst с интактным геном *pla* в клетки *Y. pseudotuberculosis* приводила к 6,4-31,3-кратному снижению вирулентности [210], а штамм *Y. pestis* CO92 "дикого" типа и его pPst⁻ вариант вызвали одинаково выраженную воспалительную реакцию [263].

pH6 антиген обладает цитотоксичностью в отношении перитонеальных [148] и альвеолярных макрофагов [117], приводит к снижению количества антителообразующих клеток, ингибирует реакцию митогензависимой бласттрансформации клеток селезенки и реакцию смешанной культуры лимфоцитов, подавляет рост клеток в системе интерлейкин 2 зависимой пролиферации Т-бластов [40].

Нейраминидаза обладает выраженной цитотоксичностью в отношении перитонеальных макрофагов белых мышей и морских свинок [92].

Высказано предположение, что сидерофор – иерсиниабактин может регулировать активность клеток иммунной системы хозяина [144, 180].

1.4. Защита бактерий от захвата интактными фагоцитами хозяина

Для защиты от захвата профессиональными фагоцитами хозяина патогенные бактерии используют четыре различных механизма. Три из них – подвижность, образование капсул и адгезия к поверхностям в местах, мало доступных лейкоцитам хозяина, направлены на уклонение от контакта с фагоцитарными клетками. Четвертый, напротив, – наступательный. Он заключается в продукции цитотоксинов, обеспечивающих быструю гибель фагоцитов хозяина [154]. В связи с от-

сутствием подвижности возбудитель чумы использует только три из указанных подходов.

Капсула, образованная из FI, защищает клетки *Y. pestis* от захвата интактными фагоцитами макроорганизма [155, 162, 171, 205]. Рекомбинантные клетки *E. coli*, способные образовывать капсулу *Y. pestis*, были устойчивы к фагоцитозу мышинными перитонеальными макрофагами [187].

Факторы, обеспечивающие адгезивную активность *Y. pestis*, рассмотрены в разделе 1.2.

При контакте бактерии с фагоцитарными клетками "включается" вирулон Yop, что приводит к транслокации эффекторных белков Yops в цитоплазму эукариотических клеток и гибели последних [168, 169]. Цитотоксическая активность выявлена также у нейраминидазы [92], pH6 [117, 148] и FI антигенов [240].

Более подробно ознакомиться с антифагоцитарными свойствами патогенных иерсиний можно в обзорной публикации Л.М. Куклевой с соавт. [77].

1.5. Внутриклеточное паразитирование

внутриклеточная локализация препятствует контакту микробов с клеточными элементами и гуморальными факторами иммунной системы хозяина [222].

1.5.1. Переживание внутри макрофагов

Клетки *Y. pestis* способны переживать и размножаться в моноцитах чувствительных животных [162]. За инактивацию компонентов кислородзависимой системы бактерицидности [151] могут отвечать различные ферменты. Так, у возбудителя чумы выявлен антиген 5, отвечающий за каталазную активность [152, 153, 155], превышающую таковую у целого ряда других бактерий [157]. Показано, что высокая каталазная активность *Y. pestis* может коррелировать с вирулентностью [239], но есть и данные, противоречащие этому наблюдению [45, 157]. Супероксиддисмутазная активность *Y. pestis* при температуре хозяина (37 °C) была в 2-10 раз выше, чем при 28 °C [53, 136]. Выявлена и охарактеризована пероксидаза чумного микроба [89]. В недавней публикации Е. Garcia *et al.* [190] описано клонирование и секвенирование гена *katY*, а также выделение, очистка и изучение физико-химических свойств продукта этого гена - KatY (антиген 5), обладающего значительной гомологией с каталазами-пероксидазами других энтеробактерий.

За обеспечение внутриклеточного переживания возбудителя чумы отвечают и другие факторы. Так, высокоочищенные препараты FI ингибируют завершенность фагоцитоза чумных бактерий макрофагами [78, 107]. Одинаковый ингибирующий эффект проявляется у препаратов FI, выделенных из клеток *Y. pestis* и рекомбинантного штамма *E. coli* HB101pFS2, при фагоцитозе как зимозана, так и вакцинного штамма EV [118]. Препараты очищенного антигена FI в широком диапазоне доз (от 10 до 100 мкг/мл) значительно подавляли хемилюминисценцию перитонеальных макрофагов мышей при фагоцитозе различных частиц: латекса, зимозана или убитых формалином стафилококков. Чем активнее были макрофаги, тем сильнее подавлялся их кислородный метабо-

лизм. Такой же эффект этот антиген оказывал и на нейтрофилы и моноциты человека [39, 119]. Также показано, что антиген F1 усиливал окислительный взрыв перитонеальных лейкоцитов белых мышей, но подавлял активность лейкоцитов морских свинок [14].

Ymt подавлял бактерицидный окислительный взрыв перитонеальных лейкоцитов белых мышей [14].

Внеклеточная форма аденилатциклазы возбудителя чумы участвовала в изменении характера метаболического окислительного взрыва на первых этапах взаимодействия фагоцита и бактерии [92].

pH6 антиген вызывал нарушение переваривающей функции макрофагов [37].

Наличие на поверхности клеток возбудителя чумы белка, образующего S-слой, коррелировало с устойчивостью бактерий к переваривающей активности фагоцитарных клеток [56].

YopE может вступать в конкуренцию с лизоцимом за связывание с рецептором (N-ацетилглюкозамином) на поверхности клеток *Y. pestis*, препятствуя, таким образом, перевариванию бактерий внутри фаголизосом [182].

Известно, что размножение клеток *Y. pestis* внутри макрофагов является обязательным этапом патогенеза чумы [162]. Вирулентность чумного микроба коррелирует не с устойчивостью к захвату фагоцитами [205], а со способностью выживать и размножаться в фаголизосомах фагоцитарных клеток за счет подавления их антибактериальных функций [30, 31, 75, 78, 134, 164]. Косвенным свидетельством облигатного внутриклеточного паразитирования возбудителя чумы является и предполагаемый механизм устойчивости F1-вариантов *Y. pestis* к ряду антибиотиков *in vivo* [142], обсуждаемый в разделе 3.2. При гистологических исследованиях тканей трупов животных и людей, погибших от чумы, выявляются клетки *Y. pestis*, расположенные внутри фагоцитов хозяина [88, 171]. Также показано, что ЛПС *Y. pestis* является слабым индуктором интерлейкина 6 и фактора некроза опухолей α [235], что характерно и для других внутриклеточных паразитов [160, 273]. Установлено, что *Y. pestis* превосходит *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* по устойчивости к действию бактерицидных катионных пептидов, являющихся одним из компонентов бактерицидной системы фагоцитарных клеток позвоночных животных. Возрастание устойчивости коррелировало с увеличением степени редуцированности ЛПС. Полное отсутствие в структуре ЛПС *Y. pestis* отрицательно заряженных О-боковых полисахаридных цепей сопровождалось минимальной способностью бактерий сорбировать катионные пептиды [146].

В последнее время некоторые исследователи под впечатлением от успехов в изучении кодируемой плазмидой pCad системы секреции III-го типа, обеспечивающей агрессию внеклеточно расположенных бактерий *Y. pestis* в отношении макрофагов, склонны если не полностью отрицать значимость внутриклеточной стадии развития возбудителя чумы, то ограничивать ее лишь начальным этапом инфекционного процесса при бубонной форме чумы [168, 169]. При этом они игнорируют цитированные выше исследования, проведенные на модели *Y. pestis*, опираясь на электронно-микроскопическое изучение патоморфологии эксперимен-

тального псевдотуберкулеза [253] и кишечного иерсиниоза [198, 199, 216]. На наш взгляд, чумной микроб способен как к вне-, так и к внутриклеточному существованию. Выбор же конкретного "сценария" зависит от ситуационных условий, сложившихся во взаимоотношениях паразита и хозяина. С максимальной скоростью происходит размножение той части популяции возбудителя, которая оказалась в наиболее выгодных условиях, причем в ходе инфекционного процесса возможно перераспределение бактерий между клетками и межклеточной средой хозяина.

1.5.2. Проникновение в клетки, не способные к фагоцитозу

Долгое время считали, что возбудитель чумы неинвазивен для эпителиальных клеток, но недавно С. Cowan *et al.* [170] установили, что наличие в клетках *Y. pestis* плазмиды pPst, детерминирующей образование активатора плазминогена, обеспечивает бактериям высокую инвазивность в отношении клеток HeLa. По мнению авторов публикации именно эта способность при попадании в организм теплокровного хозяина респираторным или алиментарным путем дает возможность *Y. pestis* проникать в клетки слизистых оболочек пищеварительного тракта и дыхательных путей, размножаться в них и затем вызывать генерализованную инфекцию. Косвенно в пользу этого предположения свидетельствует факт снижения вирулентности pPst⁻ вариантов возбудителя чумы по сравнению с исходными штаммами при алиментарном заражении белых мышей [71] или респираторном инфицировании морских свинок [6, 248].

При температуре 37 °С инвазивная активность клеток *Y. pestis* резко снижалась, что, по мнению С. Cowan *et al.* [170], может быть связано с образованием при этой температуре капсулы, состоящей из субъединиц Caf1.

К. Lähdenmäki *et al.* [212] показали, что передача в клетки *E. coli* XL1 гена *pla* придавала бактериям способность к инвазии человеческих эндотелиальных клеток ECV304. Инвазивная активность Pla не изменялась при заменах аминокислотных остатков S99 и D206, необходимых для проявления протеолитической активности.

В геноме вирулентного штамма *Y. pestis* CO92 показано наличие интактного гена инвазина *ail* и трех других генов, кодирующих Ail-подобные белки (YPO1850, YPO2190, YPO2506) [228].

1.6. Устойчивость к бактерицидному действию сыворотки

У подавляющего большинства вирулентных и авирулентных штаммов чумного микроба ЛПС присутствует в R форме [12] и определяет устойчивость к бактерицидному действию сыворотки, т.е. к лизису бактериальных клеток системой комплемента, причем, как и у других патогенных бактерий [233], "безотносительно к тому, зависит ли эта бактерицидность от нормальных или от иммунных антител" [54].

По данным Н.А. Гвозденко с соавт. [41], штаммы *Y. pestis* subsp. *caucasica*, в отличие от "основного подвида", оказались высоко чувствительны к действию "нормальной" человеческой сыворотки. Внесение в сыворотку препаратов железа (гемоглобина или ферритина) снижало бактерицидный эффект.

1.7. Антигенная изменчивость

Одним из наиболее лабильных свойств возбудителя чумы является синтез капсульного антигена FI. Данный признак находится в прямой зависимости от характера эпизоотийного процесса: по мере угасания эпизоотий происходит увеличение числа культур со сниженной способностью синтезировать капсульный антиген, вплоть до полной его утраты. Это коррелирует с нарастанием числа серопозитивных в отношении FI животных, [105, 110, 123]. Широкая "проиммунизация" чувствительных животных в ходе эпизоотии чумы приводит к формированию у них длительного бактерионосительства, способного вызывать в отдаленные сроки острый инфекционный процесс [102, 123]. В таблице 5 представлены сводные данные о выделении подобных штаммов в различных природных очагах чумы СНГ.

Как известно естественная вариабельность циркулирующих в природе возбудителей инфекционных заболеваний и, в первую очередь, взаимосвязь изменения антигенной структуры патогенов и их способности преодолевать коллективный популяционный иммунитет хозяев лежит в основе саморегуляции паразитарных систем [16]. Даже беглый анализ литературных данных показывает, что изменчивость по одному определенному антигену неравнозначна для развития эпидемического процесса у различных носителей и, соответственно, в различных природных очагах.

Так, иммунизация больших песчанок FI⁺ штаммами *Y. pestis* создавала у них стойкий иммунитет к заражению FI⁺ и слабый – к заражению FI⁻ бактериями. Иммунизация FI⁻ вариантами повышала устойчивость больших песчанок к заражению FI⁻, не влияя на их чувствительность к FI⁺ штаммам [76]. При заражении интактных больших песчанок FI⁺ штаммами на 5-9-е сутки животные гибли от генерализованной инфекции с выделением FI⁺ культур. Гибель в сроки позже одного месяца или умерщвление животных в эти же сроки,

Таблица 5

Природные очаги чумы СНГ, в которых были выделены FI⁻ штаммы *Y. pestis*

(составлена на основании подлинников паспортов штаммов из Российской коллекции патогенных бактерий "Микроб" и доступных нам литературных источников; эпидемическая значимость очагов указана по данным А.М. Кокушкина [71])

Название региона	Источники выделения	Эпидемическая значимость очагов
Кавказский	норовые блохи <i>Ceratophyllus tesquorum</i> , блохи обыкновенной полевки	низкая
Очаги Северного Прикаспия	малый суслик, большой суслик, блохи	высокая
Среднеазиатский пустынный	большая песчанка, полуденная песчанка, блохи, степной хорь	средняя
Среднеазиатские горные и Сибирские	нет данных о выделении	средняя

как правило, вели к выявлению FI⁻ форм возбудителя чумы в абсцессах, сформировавшихся в местах введения исходной FI⁺ культуры [106]. Выделение FI⁺ или FI⁻ бактерий чередовалось в зависимости от фазы эпизоотии и коррелировало, в первую очередь, с колебаниями в популяции процента серопозитивных в отношении FI⁺ больших песчанок [105].

В опытах по заражению вирулентными неизогенными FI⁺ и FI⁻ штаммами *Y. pestis* серых сурков, выживших после предварительного заражения этими же штаммами, было показано, что "от гибели в результате заражения капсульным штаммом" их "практически не защищали бескапсульные микробы, а капсульные защищали слабо. По отношению к бескапсульному штамму ... как капсульные, так и бескапсульные микробы обладали выраженными иммуногенными свойствами" [28]. Следует отметить, что в доступной нам литературе нет сведений о выделении FI⁻ штаммов от сурков и их эктопаразитов.

Локализованный мутагенез *cafI* оперона *Y. pestis* в сочетании с комплексным использованием набора иммунохимических, биохимических, биофизических методов, световой и электронной микроскопии позволили установить, что в клетках дефектных по синтезу шаперона CafIM, происходит образование атипичной капсулы, отличающейся от органеллы "дикого" типа по антигенности, протективности, гидрофобности и электрокинетическому потенциалу [6-8, 10, 11] и подобной атипичным капсулам природных FI⁻ и FI[±] изолятов *Y. pestis* (см. раздел 1.3.1). Штаммы *Y. pestis* с атипичными капсулами обладали селективными преимуществами в организмах белых мышей, предварительно иммунизированных штаммами "дикого" типа или "классическим" капсульным антигеном. Препараты белков атипичной капсулы обладали слабой протективной активностью в отношении гомологичных штаммов возбудителя чумы. При патоморфологическом исследовании внутренних органов интактных и иммунных белых мышей, павших в результате заражения штаммами возбудителя чумы с атипичной капсулой, выявлены морфологические признаки острого инфекционного процесса, соответствующие таковым при заражении исходным штаммом "дикого" типа [6, 10, 91].

До последнего времени было принято считать, что антигенная изменчивость *Y. pestis* связана лишь с различной степенью экспрессии иммуногенных факторов (в первую очередь антигена FI), но не с изменчивостью собственно антигенных эпитопов протективных белков. Однако недавно было показано, что в "полевочных" штаммах *Y. pestis* V антиген представлен вариантом характерным для *Y. enterocolitica* O:3 серовара [268]. Оба выявленных у возбудителя чумы серовара V антигена обладали выраженной протективной активностью в отношении штаммов с гомологичным вариантом V антигена, но не обеспечивали защиты животных при заражении штаммами *Y. pestis* другого серовара [193, 241].

1.8. Отвлечение иммунного ответа на "ложную" цель

G.P. Andrews *et al.* [141] для объяснения гибели отдельных иммунизированных животных, обладающих высокими титрами антител к FI, предположили, что секретируемый бактериями в окружающую среду FI антиген связывает значительные количества иммуноглобулинов, препятствуя таким образом опсонизации бактерий. По их мнению, возможно также и "слушивание" с фрагментами капсулы уже прикрепившихся к ней антител.

Установлено, что Pla обеспечивает посттрансляционную деградацию белков Yops [256]. "Отщепленные" от бактерии фрагменты белков Yops могут связывать большую часть антител, предотвращая их взаимодействие непосредственно с клетками *Y. pestis*.

Эксперименты по активной иммунизации лабораторных животных препаратами рН6 антигена свидетельствуют об отсутствии у него протективных свойств при наличии выраженной способности индуцировать антителообразование [38, 117, 132]. Вероятно, что отсутствие протективности связано с особенностями рН регуляции этого антигена. Образование PsaA клетками *Y. pestis* внутри фаголизосом макрофагов или в центре некротизированных тканей абсцессов [37, 218, 219] делает PsaA⁺ клетки бактерий недоступными для контакта с антителами и иммунокомпетентными клетками. Соответственно индукция иммунного ответа на PsaA – "холостой выстрел", отвлекающий иммунную систему на недоступную цель и истощающий ее ресурсы.

1.9. Факторы, определяющие развитие инфекционно-токсического шока

Общепризнанно, что "основа патогенеза чумы – это действие липополисахарида возбудителя на полиморфноядерные лейкоциты. При активации эндотоксином и последующей дегрануляции нейтрофилов выделяется ряд биологически активных веществ, обуславливающих запуск системной постагрессионной колебательной реакции, дисгармонизацию ее и развитие" инфекционно-токсического шока, а "сам патогенез чумы в любой ее форме представляет собой собственно стадии развития" инфекционно-токсического шока [46]. В клетках *Y. pestis* помимо эндотоксина образуется белковый экзотоксин Ymt, обладающий избирательной токсичностью в отношении мышей и крыс (*Muridae*), но не морских свинок [153, 231]. Однако, по мнению В.И. Тыняновой с соавт. [125], "бактерии возбудителя чумы имеют один токсин, который относится к классу сложных токсинов и представляет собой гликолипопротеиновый комплекс. В его состав входят как минимум две функциональные единицы: Ymt и ЛПС. Образование токсического комплекса происходит под воздействием присутствующего в организме хозяина низкомолекулярного гликолипида "с выраженной полярностью", причем нелетальные дозы этих токсинов, введенные белым мышам или морским свинкам совместно, приводили к гибели биопробных животных.

2. Факторы, обеспечивающие обратимый переход в частично аттенуированные формы, вызывающие хроническое течение инфекции

Адаптационная изменчивость бактерий наиболее заметно проявляется на уровне популяций. Одной из основных характеристик природных популяций микроорганизмов является их гетерогенность и динамическая изменчивость. Популяция, существующая в изменяющейся среде, должна реагировать на нее, нейтрализовать ее воздействия и, таким образом, обеспечить выживание своим составляющим элементам. Степень гетерогенности популяции микроорганизмов, скорость и диапазон изменений в ее структуре зависят от вида микроба, изолированности от других популяций, давления факторов отбора [16]. Как было отмечено выше, "выключение" любого из факторов патогенности или нарушение экспрессии генов "домашнего хозяйства" может либо не влиять на вирулентность микроба, либо приводить к его аттенуации [4, 6, 54, 92, 155, 156, 176, 186, 227]. В случае если подобная аттенуация является обратимой и сопровождается изменением антигенного состава бактерии (см. разд. 1.7), переходом клеток *Y. pestis* в L-формы (см. разд. 1.3) или некультивируемые формы (см. разд. 6.2.3), то инфекция может длительное время протекать в персистентной форме, переходя в отдаленные сроки в генерализованное заболевание, обеспечивающее дальнейшую передачу возбудителя чумы новым хозяевам.

Так, в подавляющем большинстве публикаций описано резкое снижение вирулентности FГ штаммов *Y. pestis* в отношении морских свинок [28, 80, 82, 84, 90, 110, 123, 155, 156, 262] и крыс [85, 265]. Т.П. Кудиновой [76] в Южном Прибалхашье в 1963-1964 гг. были выделены и охарактеризованы FГ штаммы *Y. pestis* – авирулентные для белых мышей, крыс и морских свинок, слабо вирулентные для полуденных, краснохвостых и гребенщикковых, но вирулентные для больших песчанок. В 1964-1965 гг. Н.К. Куница [79] проверил их вирулентность для белых мышей и морских свинок и установил, что "они были высоковирулентными и вызывали гибель животных от доз 10 м. т. и выше в сроки от 60-90 суток с выделением бактериальной формы чумы", сохраняя при этом FГ фенотип. В процессе последующего 30-летнего хранения указанные выше штаммы перешли в L-формы, вызывающие развитие персистирующей инфекции, приводящей к гибели белых мышей в сроки от 8 до 291 сут.

Какие же факторы возбудителя чумы могут определять обратимый переход в частично аттенуированные формы, вызывающие хроническое течение инфекции? Как известно, популяция бактерий подвергается изменениям, вызванным действием внешних и внутренних факторов, влияющих на скорость популяционной изменчивости. К внутренним факторам относят частоту образования мутаций, а также скорость роста и жизнеспособность в конкретных условиях клеток мутантов и родительского штамма [24]. Кроме обычных относительно редких и случайных мутаций, "значительная доля наследственной изменчивости вызывается особыми генетическими структурами - перемещающимися элементами": транспо-

зонами, IS-элементами, некоторыми бактериофагами и плазмидами, способными к самостоятельной репликации и к интеграции в хромосому [131]. Мобильные генетические элементы способны встраиваться в различные гены или близлежащие области и точно вырезаться из них, принимая активное участие в негативной и позитивной регуляции вирулентности патогенных бактерий за счет образования терминаторных и промоторных последовательностей, приводящих к включению, выключению или изменению экспрессии генов-мишеней, а также за счет индуцируемых этими элементами инсерционных мутаций и вторичных перестроек типа делеций [221].

2.1. Внутригеномные перестройки, обусловленные IS-элементами или бактериофагами

Установлено, что 3,7 % генома возбудителя чумы приходится на IS-элементы [228]: IS100 [127, 184, 234], IS285 [127, 129, 184] и IS200-подобный элемент (IS1541) [254], причем количество их копий и локализация в хромосоме и плазмидах различных штаммов варьируют [20, 234, 254]. В хромосоме штамма CO92 выявлено 66 полных или частичных копий IS1541, 44 - IS100, 21 - IS285 и 9 - IS1661 [228]. Показано, что эти IS-элементы способны вызывать мутации кальцийнезависимости [184, 234]. В плазмидах rFra из штаммов "дикого" типа *Y. pestis* 231 и 358, а также вакцинного штамма EV резидентные копии IS285 были локализованы в непосредственной близости от оперона капсулообразования (281 пн от стоп-кодона гена *cafIR*) [19]. Выявлены IS-опосредованные перестройки *cafI* оперона, приводящие к FI[±] фенотипу [20]. Установлено, что FI[±] штамм М-493 несет делецию в 9-ом *Hind*III фрагменте плазмиды rFra длиной около 2 тпн, включающую уникальный *Bam*HI сайт рестрикции, расположенный в составе гена *cafIM* [127, 236]. Эта делеция "стартует" на конце IS285 и захватывает гены *cafIR* и *cafIM* [127, 128]. Вопросы, связанные со структурой IS-элементов патогенных иерсиний, их распространенностью, локализацией в геномах, а также участием в регуляции вирулентности, в образовании более крупных потенциально мобильных структур – транспозонов и островов патогенности, детально рассматриваются в обзорной статье А.А. Филиппова [126].

Специфичные в отношении *Y. pestis* вирулентные и умеренные фаги выделены из чумного микроба, из органов грызунов - носителей чумы, от блох, от зараженных чумой лабораторных животных, от переболевших чумой людей [135, 232]. Показано их влияние на изменчивость возбудителя чумы и высказано предположение об их роли в саморегулирующейся системе энзоотии чумы [86, 98].

2.2. Обратимая интеграция плазмид с хромосомой

Способность *Y. pestis* вызывать острое летальное заболевание резко отличает этот микроб от родственных ему энтеропатогенных иерсиний – *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*, являющихся причиной подострых или хронических процессов, как правило, заканчивающихся выздоровлением. По-видимому, эти отличия определяются, прежде всего, тем, что в процессе эволюции возбудитель чумы приобрел две дополнительные плазмиды (pPst и rFra), а также утратил способность к продукции ряда метаболитических фер-

ментов, адгезина YadA, инвазина Inv и др. [150, 152, 228]. Из различных природных очагов наряду с типичными штаммами возбудителя чумы, несущими плазмиды pPst, pCad и rFra, выделены штаммы, как лишенные отдельных плазмид, так и несущие дополнительные репликоны или плазмиды с измененной молекулярной массой [15, 71, 127, 130, 185]. Показана возможность обратимой интеграции плазмиды rFra в различные участки хромосомы *Y. pestis*. По мнению А.А. Филиппова [127], в коинтеграции репликонов *Y. pestis* принимают участие IS-элементы. В ряде случаев интеграция плазмид может сопровождаться прекращением экспрессии расположенных на этих плазмидах генов и снижением вирулентности бактерий [71, 104, 187, 231, 236, 262]. В природных очагах Северного Прикаспия выделено до 10 % штаммов, у которых одна или несколько плазмид интегрированы в хромосому, что в ряде случаев сопровождалось утратой экспрессии локализованных на них генов. Эти данные послужили основой для предположения, что "механизм интеграции собственных плазмид в хромосому и их выход в автономное состояние может служить регулятором активности эпизоотических проявлений" [71]. По мнению А.М. Friedlander *et al.* [187], снижение в ряде случаев вирулентности FI[±] штаммов, несущих плазмиду rFra в интегрированном состоянии, может быть связано с тем, что эта интеграция оказывает влияние на экспрессию других факторов патогенности. Анализ клонов из лиофилизированных культур и культур, хранящихся на агаре Хоттингера, показал, что в 10-30 % случаев появлялись клоны с утраченной плазмидой rFra, в 8-25 % клонов выявлялось увеличение молекулярной массы этой плазмиды, а 8-10 % клонов имели помимо трех плазмид репликон с молекулярной массой большей, чем у плазмиды rFra "дикого" типа. Пассажи гетерогенной агаровой культуры через организм белой мыши приводили к элиминации атипичных клонов из популяции изолятов чумного микроба [104].

3. Факторы, обеспечивающие антибиотикостойчивость

Описано несколько случаев выделения антибиотикорезистентных штаммов *Y. pestis* в природных очагах Монголии, Мадагаскара и Южного Вьетнама [12, 188, 266]. Казуистичность выделения подобных вариантов возбудителя чумы в природных очагах И.В. Домарадский [52] объясняет двумя причинами. Во-первых, чума у людей встречается в настоящее время относительно редко и, как правило, протекает в острой форме. Во-вторых, чума относится к "кровяным" инфекциям, при которых заражение человека происходит преимущественно трансмиссивным путем, снижающим вероятность контакта возбудителя чумы с природным резервуаром R плазмид.

3.1. Конъюгативные R плазмиды

Впервые природный изолят *Y. pestis* 17/95, несущий конъюгативную плазмиду pIP1202, определяющую устойчивость к восьми антибактериальным препаратам,

рекомендуемым для терапии и экстренной профилактики чумы, был выделен в 1995 г. на Мадагаскаре от 16-летнего мальчика с бубонной формой заболевания [188]. Обсуждая этот случай, D.T. Dennis, J.M. Hughes [172] поднимают целый ряд вопросов.

Является ли эта находка единичным случаем или выявленный феномен множественной лекарственной устойчивости имеет определенное распространение в природных популяциях возбудителя чумы? В большинстве диагностических лабораторий, по их данным, обычно не проводится определение чувствительности свежевыделенных штаммов *Y. pestis* к антибактериальным препаратам, что может быть причиной отсутствия других сообщений о выделении полирезистентных штаммов возбудителя чумы. Произошел ли перенос конъюгативной плазмиды в клетки *Y. pestis* от полирезистентного микроорганизма в кишечном тракте пациента в ходе заболевания? Проводится ли определение лекарственной устойчивости у штаммов *Y. pestis*, выделяемых от блох и грызунов? Циркулируют ли полирезистентные штаммы энтеробактерий в популяциях крыс на Мадагаскаре? Крысы всеядны, следовательно, высока вероятность приобретения R плазмиды клетками *Y. pestis* в популяции крыс обитающих в окружении контаминированном полирезистентной фекальной микрофлорой человека. Имеют ли какие-нибудь селективные преимущества штаммы *Y. pestis* с множественной лекарственной устойчивостью в природных очагах чумы?

Выяснение механизмов возникновения и эволюции выявленной полирезистентности, а также вероятности распространения подобных штаммов в природе определяют, по справедливому мнению D.T. Dennis, J.M. Hughes [172], эпидемиологическую значимость "мадагаскарской находки".

3.2. Отсутствие продукции FI

Е.Д. Самоходкиной с соавт. [249, 250] было показано, что лечение экспериментальной чумы, вызванной бескапсульными штаммами *Y. pestis*, оказалось неэффективным при использовании тетрациклина, беталактамовых антибиотиков и хинолонов в средних терапевтических дозах, оказывающих выраженный лечебный эффект в отношении инфекции, вызванной штаммами "дикого" типа. Аналогичная антибиотикорезистентность выявлялась и *in vitro* в культуре макрофагов, но не на питательных средах. Объяснение данного феномена в указанных публикациях не приводится.

Показано, что клетки *Y. pestis* способны переживать и размножаться в фаголизосомах макрофагов [162]. В то же время известно, что указанные выше антибиотики не способны проникать в фагоциты в активной форме [247]. Похоже, что капсула *Y. pestis* может влиять на уровень проницаемости этих антибиотиков через плазматическую мембрану макрофагов.

Антиген FI, образующий капсулу *Y. pestis*, способен встраиваться в двухслойные фосфолипидные мембраны, образуя в них поры, проницаемые для воды. Это, по мнению C.G. Rodrigues *et al.* [240], лежит в основе цитопатического действия *Y. pestis* на фагоцитарные клетки. Также известно, что после обработки канал-формирующими токсинами мембраны клеток становятся проницаемыми для целого ряда молекул [206]. Учитывая все вышеизложенное, мы можем предположить *a priori*, что *in vivo* индуцированные FI "водя-

ные" поры могут быть основной причиной проникновения антибиотиков в макрофаг и его фаголизосомы и, таким образом, обеспечивать чувствительность к антибиотикам клеток *Y. pestis* "дикого" типа [142].

4. Факторы, обеспечивающие питательные потребности

Для роста и размножения микроорганизмов необходимы питательные субстанции – источники энергии и пластических веществ. В зависимости от роли в метаболических процессах питательные вещества принято подразделять на: доноры водорода, акцепторы водорода, источники углерода, источники азота и минеральные вещества. Часть микробов, получив эти питательные компоненты, способны самостоятельно синтезировать все органические составные элементы бактериальной клетки. Бактерии же, у которых отсутствуют какие-либо биосинтетические процессы, должны получать конечные продукты этих процессов – "факторы роста", необходимые для синтеза более сложных органических соединений, извне в готовом виде. К факторам роста относятся витамины, аминокислоты, пуриновые и пиримидиновые основания и т.д. Отсутствие или дефицит в среде фактора роста тормозит рост и размножение микроорганизмов. Если же микроорганизмы способны синтезировать конечные продукты, но могут получать их из окружающей среды, они, как правило, используют экзогенные факторы роста, а эндогенный синтез репрессируется [195].

T.S. Lucier и R.R. Brubaker [220] отметили, что размеры хромосомы общепризнанного облигатного паразита – *Y. pestis*, состоящей из 4208,4 тысяч пар нуклеотидов, составляют 89,5 % от величины генома *Escherichia coli*, обладающей значительно большей метаболической активностью, и лишь 71,3 % от – *Pseudomonas aeruginosa* – сапрофита, способного к существованию в различных экологических нишах. Следует отметить, что по данным сиквенса хромосома штамма *Y. pestis* CO92 состоит из ~ 4653,7 тысяч пар нуклеотидов, а три резидентные плазмиды – из 96,2, 70,3 и 9,6 тысяч пар нуклеотидов [228].

Остановимся более подробно на некоторых особенностях питания возбудителя чумы, акцентируя внимание на том, что системы, обеспечивающие питательные потребности микроорганизмов необходимо дифференцировать от собственно факторов патогенности. Следует отметить, что уже T.W. Burrows [155] выделял факторы питания в отдельную группу факторов вирулентности *Y. pestis*. Подробно метаболизм чумного микроба рассматривается в обзорных публикациях [51, 52, 150, 152].

4.1. Цитотоксины, обеспечивающие доступ внеклеточно расположенных бактерий к богатой питательными веществами цитоплазме разрушенных эукариотических клеток

Этот способ обеспечения питательных потребностей, прежде всего, реализуется за счет действия эффекторных белков Yops [154]. Цитотоксическая активность выявлена также у нейраминидазы [92], pH6 [117, 148] и FI антигенов [240].

Чумной микроб обладает гемолитическими свойствами и лизирует эритроциты некоторых видов животных (лошади, кролика и морской свинки) [109]. Гемолитическая активность обеспечивает бактериям *Y. pestis* дополнительный источник железа в виде гемоглобина из разрушенных эритроцитов. Она проявляется при температуре 37 °C и выше, но не при 28 °C и определяется геном *pla* плазмиды pPst [25].

4.2. Системы, обеспечивающие накопление и поглощение клетками *Y. pestis* железа и марганца

До последнего времени в целом ряде публикаций [71, 80, 101, 112, 181, 200] к "обязательным" факторам патогенности возбудителя чумы, как впрочем, и других представителей рода *Yersinia*, относят продукты хромосомного локуса, обозначенного - HPI (high-pathogenicity island). Полная потеря этого "острова" ведет к значительному снижению вирулентности HPI-мутантов в отношении мышей [204]. Экспрессия, локализованных здесь генов, проявляется в Pgm⁺ фенотипе, отвечающем за удовлетворение питательных потребностей клеток *Y. pestis* в железе за счет двух различных механизмов [231].

Первый из них определяется сидерофором - "иерсиниабактином" (yersiniabactin). Основанием для ошибочного, на наш взгляд, признания его одним из основных факторов патогенности послужил тот факт, что мутации по генам *irp2*, *psn* и *ybtE*, приводящие к нарушению биосинтеза или транспорта иерсиниабактина, сопровождаются утратой вирулентности [231]. Однако железо в одинаковой степени является необходимым питательным компонентом для всех про- и эукариотических клеток, а при физиологических значениях "рН соли железа (Fe³⁺) образуют почти нерастворимую гидроокись железа Fe(OH₃)" [112]. Для усваивания той незначительной части железа, которая все же находится в растворенном состоянии, как в организме млекопитающих, так и в микроорганизмах синтезируются специальные железосвязывающие белки – сидерофоры. Они не являются уникальными для патогенных бактерий, т.к. найдены практически у всех исследованных представителей царства прокариот [112, 186]. Следует отметить, что сидерофорная активность выявлена только у "высоко патогенных" иерсиний, способных вызывать гибель мышей, инфицированных низкими заражающими дозами: *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* биотипа IV (штаммы "Нового Света"), но не определялась у "низко патогенных" биоваров II-V *Y. enterocolitica* (штаммы "Старого Света") [161]. Но с другой стороны HPI выявлены и у других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, причем часто HPI⁺ штаммы *E. coli* выделяют из испражнений здоровых людей, а составляют они около 20 % изолятов из внешней среды [237]. На наш взгляд, продукция сидерофоров не может рассматриваться в качестве фактора патогенности, а кодирующие их образование гены должны быть отнесены к разряду генов "домашнего хозяйства". Аналогичной точки зрения придерживаются А. Ракин с соавт. [237]. Они отмечают, что хотя HPI содержит кластер генов ассоциированных с "высокой летальностью" для мышей штаммов "высоко патогенных" иерсиний, содержащих этот локус, на "острове" не выявлено ни одной детерминанты напрямую связанной с патогенностью. Гены же, расположенные на HPI, скорее отвечают за размножение патогенов в макроорганизме, чем за

прямое повреждение эукариотических клеток, т.е. являются фактором, обеспечивающим адаптацию бактерий к организму теплокровного хозяина.

Второй механизм определяется кластером генов *hms* и обеспечивает сорбцию гемина на поверхности микробной клетки. Следует подчеркнуть, что у других микроорганизмов (за исключением *Y. pseudotuberculosis*) пока не выявлено структурных аналогов ни одного из четырех кодируемых этим локусом белков [231], а функционально аналогичные железосвязывающие белки выявлены и у ряда других патогенных бактерий [186]. Показано, что избирательное отсутствие экспрессии только генов, отвечающих за признак пигментсорбции и локализованных в составе этого "острова", не приводит к снижению вирулентности Hms⁻ мутантов возбудителя чумы [80, 81, 83, 211, 217].

Интересно, что "необходима для полной вирулентности" и еще одна недавно выявленная транспортная система, обеспечивающая поступление в клетки *Y. pestis* железа и марганца [145]. С другой стороны, HmuTUV система, необходимая для использования в качестве источников железа гемина, гемин-альбумина и миоглобина, но не гемоглобина, гемоглобин-гаптоглобина или гем-гемопексина, не играет существенной роли в развитии инфекции у мышей [259].

Анализ генома штамма *Y. pestis* CO92 выявил еще несколько систем поглощения железа: три частично функциональных оперона биосинтеза сидерофоров, пять систем поглощения сидерофоров, одну сидерофор-независимую систему поглощения гема [228].

4.3. Пестицин обеспечивает селективные преимущества клеткам *Y. pestis* в конкуренции с другими патогенными иерсиниями, обладающими сходными механизмами поглощения неорганического железа и гемина

Y. pestis продуцирует бактериоцин - пестицин, гидролизующий пептидогликан чувствительных бактерий [183]. Спектр его активности ограничивается несколькими атипичными штаммами *E. coli*, сероварами IA и IB *Yersinia pseudotuberculosis*, сероваром O:8 *Y. enterocolitica* и непестициногенными, но Pgm⁺ вариантами *Y. pestis* [152]. Связь между чувствительностью к пестицину и Pgm⁺ фенотипом объясняется тем, что поверхностный рецептор пестицина Psn является одновременно рецептором комплекса железо-иерсиниабактин, т.е. компонентом системы сидерофор-зависимого поглощения железа [231]. По-видимому, пестицин обеспечивает селективные преимущества клеткам *Y. pestis* в конкуренции с другими патогенными представителями рода *Yersinia*, обладающими аналогичными HPI [237] и соответственно сходными механизмами поглощения неорганического железа и гемина [230].

4.4. Способность прекращать при температуре 37 °C эндогенный синтез ряда аминокислот и значительно увеличивать их поглощение из среды культивирования

К факторам, обеспечивающим питательные потребности *Y. pestis* в организме теплокровного хозяина, помимо системы поглощения железа следует отнести способ-

ность чумного микроба при температуре 37 °С прекращать эндогенный синтез ряда аминокислот (валина, изолейцина, цистеина) [13, 49] и значительно увеличивать поглощение аминокислот из среды культивирования [95]. Это должно существенно сокращать его энергетические затраты, т.к. на модели кишечной палочки показано, что синтез одной молекулы гистидина требует 41 молекулу АТФ, а транспорт в клетку уже готовой аминокислоты - только 1-2 молекулы АТФ [140]. К этой же категории факторов следует отнести и способность к синтезу ароматических аминокислот, т.к. они в клетках млекопитающих не синтезируются [101]. Интересно, что авирулентные для морских свинок *aroA* мутанты возбудителя чумы сохраняли вирулентность для мышей на уровне исходного штамма, хотя сроки жизни погибших животных увеличивались примерно на двое суток [227].

Завершая раздел, посвященный факторам *Y. pestis*, обеспечивающим переживание в организме хозяина следует процитировать R.R. Brubaker [150]. Он отмечает, что с момента открытия А. Yersin в 1894 г. возбудителя чумы [270] до 80-х годов это острое инфекционное заболевание обычно рассматривалось как следствие непрерывного и бескомпромиссного конфликта между хозяином и паразитом. Однако, по его мнению, результаты последних исследований свидетельствуют о том, что симптомы заболевания в большей степени отражают использование тактики "уловок" (stealth) и "обмана" (deception), побуждающей хозяина игнорировать смертельную опасность развивающейся генерализованной инфекции. В этом контексте термин "уловки" обозначает способность иерсиний, вступивших в контакт с эукариотическими клетками, к прямому переносу в цитоплазму клеток хозяина цитотоксинов с помощью системы секреции белков III-го типа, что позволяет избегать взаимодействия этих белков с иммунной системой. Под дефиницией "обман" подразумевается способность *Y. pestis* подавлять воспалительную реакцию за счет угнетения продукции иницирующих ее цитокинов. Следует отметить, что при рассмотрении факторов *Y. pestis*, обеспечивающих переживание в организме хозяина, R.R. Brubaker делит их всего на две группы "факторов вирулентности": 1) "необходимых для диссеминации" и 2) "необходимых для вегетативного роста во внутренних органах".

С наиболее интересными, на наш взгляд, попытками воспроизведения возможных сценариев патогенетического процесса при чуме на основе современных представлений о *Y. pestis*, можно ознакомиться в обзорных публикациях [77, 150, 231].

Благодарности

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Абгарян Г.П. Характеристика некоторых штаммов чумного микроба, выделенных на Армянском нагорье от обыкновенных полевых: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Саратов, 1966. - 16 с.
2. Абрамов В.М., Косарев И.В., Васильев А.М. и др. // Проблемы биологической и экологической безопасности: Международная конференция (Оболенск, 22-25 мая 2000 г.). Оболенск, 2000. - С. 10.
3. Айкимбаев А.М., Темиралиева Г.А., Казакбаева Р.А. // Профилактика природноочаговых инфекций. - Ставрополь, 1983. - С. 366-367.
4. Анисимов А.П. // Военно-медицинский журнал. - 1993. - № 11. - С. 47.
5. Анисимов А.П. // Молекул. генетика. - 1999. - № 4. - С. 11-15.
6. Анисимов А.П. Молекулярно-генетические механизмы образования и функциональная значимость капсулы *Yersinia pestis*: Дисс. ... докт. мед. наук. - Саратов, Оболенск, 1999. - 326 с.
7. Анисимов А.П., Гремякова Т.А., Андрющенко Б.Н. и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов, 1994. - Вып. 4 (74). - С. 210-218.
8. Анисимов А.П., Захарова Н.М. // Молекул. генетика. - 1992. - № 9-10. - С. 26-29.
9. Анисимов А.П., Малахаева А.Н., Черновская Т.В. и др. // Эрдем шинжилгээний бУтээл (Байгалийн голомтот халдварт Өвчнийг эсэргүүцэн судлах тӨв). Улаанбаатар, 1999. - Дугаар 7. - С. 169-171.
10. Анисимов А.П., Маркова В.Ю. // Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане. - Вып. 1, юбилейный. Алматы, 1999. - С. 13-18.
11. Анисимов А.П., Фомченков В.М., Фурсова Н.К. и др. // Генетика. - 1994. - Т. 30. - № 9. - С. 1160-1165.
12. Апарин Г.П., Голубинский Е.П. Микробиология чумы. Руководство. - Иркутск: Иркутский государственный университет, 1989. - 92 с.
13. Арынкаева У.Т. Особенности питания возбудителя чумы из разных природных очагов в условиях культивирования при 37°C: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Саратов, 1980. - 22 с.
14. Асеева Л.Е., Мишанькин М.Б., Гончаров Е.К. и др. // БЭБМ. - 1995. - № 2. - С. 193-195.
15. Балахонов С.В., Цэнджав С., Эрдэнэбат А. // Молекул. генетика. - 1991. - № 11. - С. 22-29.
16. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В. Саморегуляция паразитарных систем (молекулярно-генетические механизмы). Л.: Медицина, 1987. - 240 с.
17. Беляков В.Д., Ряпис Л.А. // Экология возбудителей сапронозов. - М., 1988. - С. 7-20.
18. Белякова Н.И., Шанина Л.Н., Пономарев Н.Г. и др. // Микробиология, биохимия и специфическая профилактика карантинных инфекций. - Саратов, Коммунист, 1990. - С. 96-99.
19. Бобров А.Г. Изучение распространенности и локализации мобильных элементов IS100 и IS285 в геномах иерсиний: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Саратов, 1995. - 18 с.
20. Бобров А.Г., Филиппов А.А., Проценко О.А. и др. // Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию образования противочумной службы России (16-18 сентября 1997 г.). - Саратов, 1997. - Т. 2. - С. 15.
21. Бондаренко М.М. // Журн. микробиол. - 1999. - № 5. - С. 34-39.
22. Боринская С.А., Янковский Н.К. // Молекулярная биология. - 1999. - Т. 33. - С. 941-952.
23. Бочко Г.М., Гончарова Н.С., Некляев В.Н. и др. // Иммунол. и иммунопрофилактика чумы и холеры: Тезисы докладов на Всесоюзной конференции. - Саратов, 1980. - С. 28-29.
24. Браун В. Генетика бактерий. - М.: Наука, 1968. - 445 с.
25. Булгакова Е.Г. // Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию образования противочумной службы России (16-18 сентября 1997 г.). - Саратов, 1997. - Т. 2. - С. 17-19.
26. Бухарин О.В. // Журн. микробиол. - 1994. - Приложение. - С. 4-13.
27. Бухарин О.В. // Журн. микробиол. - 1997. - № 4. - С. 3-9.
28. Вариводина Т.А., Кудинова Т.П., Кузнецова К.А. и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов, 1969. - Вып. 6 (10). - С. 51-54.
29. Васильева Г.И., Мишанькин М.Б., Козловский В.Н. и др. // Журн. микробиол. - 1998. - № 1. - С. 61-64.
30. Васильева Г.И., Пустовалов В.Л., Дорошенко Е.П. // Проблемы медицинской и санитарной микробиологии города: Тез. докл. областной конференции (Ростов-н/Д, 4 мая 1987 г.). - Ростов-н/Д, 1987. - С. 39-40.
31. Васильева Г.И., Пустовалов В.Л., Киселева А.К. и др. // Журн. микробиол. - 1987. - № 6. - С. 117.
32. 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.
33. Вертнев Ю.В. // Факторы патогенности микроорганизмов: химическая природа, биологические функции и генетический контроль: Тезисы второго Всесоюзного симпозиума (22-23 октября 1974 г.). - М., 1974. - С. 9-10.
34. Видяева Н.А., Кутырев В.В., Шанина Л.Н. и др. // Генетика и биохимия вирулентности возбудителей особо опасных инфекций. Материалы Российской научной конференции: Тезисы докладов. (Волгоград, 21-22 октября 1992 г.). - Волгоград, 1992. - С. 80.

35. Водопьянов С.О., Атарова Г.Т., Олейников И.П. и др. // Журн. микробиол. - 1993. - № 3. - С. 6-12.
36. Водопьянов С.О., Мишанькин Б.Н. // Журн. микробиол. - 1985. - № 6. - С. 13-17.
37. Водопьянов С.О., Попова Г.О., Васильева Г.И. и др. // Журн. микробиол. - 1990. - № 3. - С. 3-6.
38. Водопьянов С.О., Рыбняц А.А., Веркина Л.М. и др. // Журн. микробиол. - 1995. - № 5. - С. 26-29.
39. Воронцов Е.Д., Барсуков А.А., Годков М.А. и др. // II Всесоюзная конференция "Актуальные вопросы теоретической и прикладной инфекционной иммунологии; механизмы противинфекционного иммунитета" (Саратов, 27-28 октября 1987 г.): Тез. докл. - М., 1987. - С. 36.
40. Галактионов В.Г., Хромых Л.М., Василенко Р.Н. и др. // Генетика и биохимия вирулентности возбудителей особо опасных инфекций. Материалы Российской научной конференции: Тезисы докладов. (Волгоград, 21-22 октября 1992 г.). - Волгоград, 1992. - С. 85.
41. Гвозденко Н.А., Валенцев В.Е., Рублев Б.Д. и др. // Журн. микробиол. - 1992. - № 11-12. - С. 8-10.
42. Гончарова Н.С., Анисимов П.И., Шанина Л.Н. и др. // Профилактика особо опасных инфекций. - Вып. 3. - Саратов, 1977. - С. 85-90.
43. Горишова О.В. Геномный полиморфизм коллекционных штаммов *Yersinia pestis*: Дисс. ... канд. биол. наук. - Саратов, 2000. - 136 с.
44. Громов Б.В. Строение бактерий. Л.: Издательство Ленинградского университета, 1985. - 190 с.
45. Джапаридзе М.Н. Каталазная и пероксидазная активность чумного и псевдотуберкулезного микробов: Дисс. ... канд. мед. наук. - Саратов, 1953. - 205 с.
46. Дмитриевский А.М. // Профилактика и меры борьбы с чумой. Материалы межгосударственной научной конференции, посвященной 100-летию открытия возбудителя чумы (6-7 сентября 1994 г., Алматы). Алматы, 1994. - С. 15-16.
47. Дмитриевский А.М. // Профилактика и меры борьбы с чумой. Материалы межгосударственной научной конференции, посвященной 100-летию открытия возбудителя чумы. (6-7 сентября 1994 г., Алматы). - Алматы, 1994. - С. 13-15.
48. Домадский И.В. // Журн. микробиол. - 1997. - № 4. - С. 16-20.
49. Домадский И.В. Возбудители пастереллезов и близких к ним заболеваний. М.: Медицина, 1971. - 288 с.
50. Домадский И.В. Очерки патогенеза чумы. М.: Медицина, 1966. - 272 с.
51. Домадский И.В. Чума. - М.: Медицина, 1998. - 176 с.
52. Домадский И.В. Чума: современное состояние, гипотезы, проблемы. Саратов: Саратовский медицинский институт, 1993. - 130 с.
53. Дробков В.И., Позорельский И.П., Дармов И.В. // Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию образования противочумной службы России (16-18 сентября 1997 г.). - Саратов, 1997. - Т. 2. - С. 37-38.
54. Дюбо Р.Ж. Бактериальная клетка в связи с проблемами вирулентности, иммунитета и химиотерапии / Пер. с англ. М.Г. Бражниковой. - М.: Государственное издательство иностранной литературы, 1948. - 459 с.
55. Дятлов А.И. Эволюционные аспекты в природной очаговости чумы. - Ставрополь: Ставропольское книжное издательство, 1989. - 197 с.
56. Дятлов И.А., Антонова О.А. // Журн. микробиол. - 1999. - № 4. - С. 90-91.
57. Дятлов И.А., Филиппов А.Ф. // Микробиология, биохимия и специфическая профилактика карантинных инфекций. - Саратов, 1990. - С. 9-16.
58. Езепчук Ю.В. // Факторы патогенности микроорганизмов: химическая природа, биологические функции и генетический контроль: Тезисы второго Всесоюзного симпозиума (22-23 октября 1974 г.). - М., 1974. - С. 1-2.
59. Езепчук Ю.В. Патогенность как функция биомолекул. - М.: Медицина, 1985. - 238 с.
60. Елкин Ю.М., Петров П.А. // Особо опасные инфекции на Кавказе: Тез. докл. III научно-практической конф. противочум. учрежд. Кавказа по природной очаговости, эпидемиол. и профилакт. особо опасных инфекций (14-16 мая 1974 г.). - Ставрополь, 1974. - С. 43-45.
61. Жданов В.М., Львов Д.К. Эволюция возбудителей инфекционных болезней / АМН СССР. - М.: Медицина, 1984. - 272 с.
62. Жуков-Вережников Н.Н., Адамов А.К., Анисимов П.И. и др. // БЭБМ. - 1972. - № 4. - С. 63-65.
63. Захаров А.И. // 12 межреспубликанская научно-практическая конференция противочумных учреждений Средней Азии и Казахстана по профилактике чумы. - Алма-Ата, 1985. - С. 16-18.
64. Золотарев А.Г., Кедров В.А., Паутов В.Н. // Журн. микробиол. - 1983. - № 7. - С. 62-64.
65. Зыкин Л.Ф. // Журн. микробиол. - 1994. - Приложение. - С. 68-71.
66. Иннокентьева Т.И. Повышение вирулентности и изменение других свойств чумного микроба при пассировании его через организм монгольских пищух: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Иркутск, 1969. - 22 с.
67. Казраманов В.С., Асеева Л.У., Варивода Т.Ю. // Журн. микробиол. - 1999. - № 3. - С. 13-16.
68. Кац Л.Н. // Журн. микробиол. - 1966. - № 7. - С. 84-86.
69. Классовский Л.Н., Мартиневский И.Л., Степанов В.М. // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов, 1972. - Вып. 1 (23). - С. 186-188.
70. Классовский Л.Н., Петров В.С. // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов, 1968. - Вып. 4 (4). - С. 172-179.
71. Кокушкин А.М. Социальные и биологические аспекты эпидемиологии чумы: Дисс. ... докт. мед. наук. - Саратов, 1995. - 392 с.
72. Кокушкин А.М. Трансформирующая активность плазмид чумного микроба: Дисс. ... канд. мед. наук. - Саратов, 1983. - 183 с.
73. Кондрашкина К.И., Николаев Н.И., Гольдфарб Л.М. и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов, 1971. - Вып. 4 (20). - С. 5-17.
74. Коннов Н.П. Ультраструктурно-функциональный анализ чумного микроба и его взаимоотношения с организмом блохи: Дисс. ... д-ра. биол. наук. Саратов, 1990. - 316 с.
75. Коробков Г.Г. // Доклады Иркутского противочумного института: Материалы научной конф. посвященной 50-летию Читинской противочумной станции. - Вып. 6, Чита, 1963. - С. 94-95.
76. Кудинова Т.П. Свойства штаммов чумного микроба, выделенных осенью 1963 года в Или-Каратальском междуречье: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Алма-Ата, 1968. - 18 с.
77. Куклева Л.М., Кутырев В.В., Проценко О.А. // Молекул. генетика. - 1996. - № 1. - С. 11-16.
78. Куклева Л.М., Проценко О.А. // Иммуноморфология, аллергология и иммунология особо опасных инфекций. Саратов, 1985. - С. 33-40.
79. Куница Н.К. // Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане. - Вып. 1, юбилейный. Алматы, 1999. - С. 201-202.
80. Кутырев В.В. Генетический анализ факторов вирулентности возбудителя чумы: Дисс. ... д-ра. мед. наук. Саратов, 1992. - 332 с.
81. Кутырев В.В., Куличенко А.Н., Проценко О.А. // Профилактика природноочаговых инфекций. - Ставрополь, 1983. - С. 304.
82. Кутырев В.В., Филиппов А.А., Шавина Н.Ю. и др. // Молекул. генетика. - 1989. - № 8. - С. 42-47.
83. Лалазарова И.Г., Розанова Г.Н., Елкин Ю.М. // Особо опасные инфекции на Кавказе. - Вып. 1. - Ставрополь, 1974. - С. 91-93.
84. Ларионов Г.М., Пейсахис Л.А. // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов, 1971. - Вып. 4 (20). - С. 22-27.
85. Ларионов Г.М., Позасий Н.И. // Природная очаговость, микробиология и профилактика зоонозов. - Саратов, Коммунист, 1989. - С. 103-108.
86. Лебедева С.А. // Журн. микробиол. - 2000. - № 3. - С. 99-104.
87. Литвин В.Ю. // Журн. микробиол. - 1999. - № 5. - С. 26-33.
88. Лобанов В.Н. Патологическая анатомия и патогенез чумы у человека. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1956. - 175 с.
89. Мартиневский И.Л. Биология и генетические особенности чумного и близкородственных ему микробов. - М.: Медицина, 1969. - 295 с.
90. Метлин В.Н. Роль мышинового токсина в вирулентности и иммуногенности чумного микроба: Дисс. ... канд. мед. наук. - Саратов, 1968. - 265 с.
91. Михина Л.В., Анисимов А.П., Андриященко Б.Н. и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов, 1994. - Вып. 5 (75). - С. 107-112.
92. Мишанькин Б.Н. // Журн. микробиол. - 1987. - № 2. - С. 102-108.
93. Мишанькин М.Б., Васильева Г.И., Козловский В.Н. 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. 171-172.
94. Моргунов И.Н. // Многоотомное руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. - М.: Медицина, 1964. - Т. 3. - С. 297-317.
95. Наумов А.В., Кондрашкин Ю.И. // Иммунология и иммунопрофилактика чумы и холеры: Тез. докл. на Всесоюзной конференции. - Саратов, 1980. - С. 3-6.
96. Николь Ш. Эволюция заразных болезней / Пер. с франц. - М.-Л.: Биомедгиз, 1937. - 138 с.
97. Оболько А.А. // Журн. микробиол. - 1992. - № 4. - С. 70-76.
98. Пак Г.Ю., Степанов В.М., Сатыбалдиев Н.А. и др. // Журн. микробиол. - 1990. - № 9. - С. 97-100.
99. Петровская В.Г. // Факторы патогенности микроорганизмов: химическая природа, биологические функции и генетический контроль: Тезисы второго Всесоюзного симпозиума (22-23 октября 1974 г.). - М., 1974. - С. 2-4.
100. Петровская В.Г. Проблема вирулентности бактерий. - Л.: Медицина, 1967. - 264 с.

101. Петровская В.Г., Бондаренко М.М. // Молекул. генетика. - 1994. - № 5. - С. 3-8.
102. Пилипенко В.Г., Тарасова В.В., Попов В.А. // Профилактика природноочаговых инфекций. - Ставрополь, 1983. - С. 129-131.
103. Проценко О.А., Кузьмиченко И.А., Кутырев В.В. и др. // Генетика. - 1994. - Т. 30. - Приложение. - С. 128.
104. Проценко О.А., Филиппов А.А., Кутырев В.В. // Молекул. генетика. - 1992. - № 3-4. - С. 20-24.
105. Пунский Е.Е., Адаменко Н.И. // Медико-географические проблемы аридной зоны. - Ашхабад, 1982. - С. 36-38.
106. Пунский Е.Е., Левина А.А., Вологина И.И. и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов, 1972. - Вып. 2 (24). - С. 20-24.
107. Пустовалов В.Л., Васильева Г.И., Киселева А.К. // Патологическая физиология, иммунол. и аллергол. ООИ. - Саратов, 1984. - С. 8-12.
108. Розанова Г.Н., Грамотина Л.И., Сучков Ю.Г. и др. // Селекция и генетика возбудителей особо опасных инфекций. - Саратов, ВНИПЧИ "Микроб", 1982. - С. 73-76.
109. Руководство по профилактике чумы / Под ред. Н.И. Николаева. - Саратов, 1972. - 200 с.
110. Сазимбеков У.А., Пошевина Г.О., Красноусова Н.В. // Патологическая физиология особо опасных инфекций. - Саратов, 1981. - С. 82-86.
111. Сердобинцев Л.Н., Карпунина Л.В., Коннов Н.П. и др. // Биотехнология, иммунология и биохимия особо опасных инфекций. - Саратов, Коммунист, 1989. - С. 25-31.
112. Смирнов Г.Б. // Молекул. генетика. - 1986. - № 7. - С. 3-14.
113. Сомов Г.П., Литвин В.Ю. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий: Экологические аспекты. - Новосибирск: Наука, 1988. - 207 с.
114. Степанов В.М. Факторы питания и их роль в проявлении вирулентности и иммуногенности возбудителя чумы: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - Саратов, 1975. - 39 с.
115. Степанов В.М., Классовский Л.Н., Мартиневский И.Л. // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов, 1972. - Вып. 5 (27). - С. 143-146.
116. Степанов В.М., Классовский Л.Н., Пак Г.Ю. и др. // 11 межреспубликанская научно-практическая конференция противочумных учреждений Средней Азии и Казахстана по профилактике чумы. - Алма-Ата, 1981. - С. 110-112.
117. Степаншина В.Н., Гремякова Т.А., Анисимов А.П. и др. // Журн. микробиол. - 1993. - № 3. - С. 12-17.
118. Степаншина В.Н., Кудрявцева Т.Ю., Негрий В.Ф. и др. // Генетика, микробиология и совершенствование методов лабораторной диагностики особо опасных инфекций. - Саратов, 1991. - С. 65-68.
119. Стукова Н.Ю., Леваков М.Ю., Шведун Г.П. и др. // 2-ая Всесоюз. конфер. "Бактериальные токсины" (27-30 ноября 1989 г.): Тез. докл. - Юрмала, 1989. - С. 124.
120. Сукнев В.В. // Вестник микробиологии, эпидемиологии и паразитологии. - Саратов: Саратовское областное государственное издательство, 1933. - Т. XII. - С. 243-255.
121. Сунцов В.В., Сунцова Н.И. // Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане. - Алматы, 2000. - Вып. 2. - С. 201-208.
122. Тимаков В.Д. Микробиология. - М.: Медицина, 1973. - 431 с.
123. Топорков В.П., Леви М.И., Белобородов Р.А. и др. // Совершенствование методов диагностики и профилактики чумы и холеры. - Саратов, 1987. - С. 23-29.
124. Топорков В.П., Подсвилов А.В., Яикулов К.Б. Эколого-эпидемиологический мониторинг за предикторами экстремальных эпидемических ситуаций в природно-очаговом по чуме регионе Северо-западного Прикаспия. - Элиста, 1999. - 126 с.
125. Тянянова В.И., Демидова Г.В., Зюзина В.П. и др. // Занимательные очерки о деятельности и деятелях противочумной системы России и Советского Союза. М.: Информатика, 1998. - Вып. 8. - С. 177-206.
126. Филиппов А.А. // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов: Слово, 2000. - Вып. 80. - С. 71-88.
127. Филиппов А.А. Мобильные генетические элементы патогенных иерсиний: Дисс. ... д-ра. мед. наук. Саратов, 2001. - 370 с.
128. Филиппов А.А., Бобров А.Г., Кутырев В.В. и др. // Материалы VII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Москва, 28-31 января 1997). - Т. 1. - Москва, 1997. - С. 315-316.
129. Филиппов А.А., Олейников П.Н., Дроздов А.В. и др. // Генетика. - 1990. - Т. 26. - С. 1740-1748.
130. Филиппов А.А., Солодовников Н.С., Куклева Л.М. и др. // Журн. микробиол. - 1992. - № 3. - С. 10-13.
131. Хесин Р.Б. Непостоянство генома. - М.: Наука, 1984. - 472 с.
132. 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.
133. Черепанов П.А., Каримова Г.А., Михайлова Т.Г. и др. // Новые технологии и биосистемы. Достижения и перспективы. Материалы XIV научно-практической конференции: Тез. докл. (21-23 мая 1991 г., Оболенск). - Оболенск, 1991. - С. 20-22.
134. Шанина Л.Н. Характеристика вариантов чумного микроба, не продуцирующих капсульного антигена и "мышинного" токсина: Дисс. ... канд. мед. наук. - Саратов, 1967. - 199 с.
135. Шааиев М.А. // Профилактика природноочаговых инфекций. - Ставрополь, 1983. - С. - 328-329.
136. Шиманюк Н.Я., Асеева Л.Е., Мишанькин Б.Н. // Иерсиниозы: микробиология, эпидемиология, клиника, патогенез, иммунология: Тез. Всесоюзной научно-практической конференции (Владивосток, 28-29 августа 1986 г.). - Владивосток, 1986. - С. 83-84.
137. Яканкин В.Г., Спирина Г.В., Черновская Т.В. и др. // Генетика и биохимия вирулентности возбудителей особо опасных инфекций. Материалы Российской научной конференции: Тезисы докладов. (Волгоград, 21-22 октября 1992 г.). - Волгоград, 1992. - С. 175.
138. Achtman M., Zurth K., Morelli G. et al. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1999. - V. 96. - P. 14043-14048.
139. Adair D.M., Worsham P.L., Hill K.K. et al. // J. Clin. Microbiol. - 2000. - V. 38. - P. 1516-1519.
140. Ames G.F.-L. // Annu. Rev. Biochem. - 1986. - V. 55. - P. 397-425.
141. Andrews G.P., Heath D.G., Anderson G.W., Jr. et al. // Infect. Immun. - 1996. - V. 64. - P. 2180-2187.
142. Anisimov A. P., Dyatlov I. A. // J. Med. Microbiol. - 1997. - V. 46. - P. 887-889.
143. Atshabar B., Suleimenov B.M., Tugambaev T.I. et al. // Medische Microbiologie (Nederlands Tijdschrift voor). - 1998. - V. 6 (Suppl. II). - P. S29.
144. Autenrieth I.B., Bohn E., Ewald J.H. et al. // J. Infect. Dis. - 1995. - V. 172. - P. 490-496.
145. Bearden S.W., Perry R.D. // Mol. Microbiol. - 1999. - V. 32. - P. 403-414.
146. Bengoechea J.-A., Lindner B., Seydel U. et al. // Microbiology. - 1998. - V. 144. - P. 1509-1515.
147. Bertin Y., Girardeau J.-P., Der Vartanian M. et al. // FEMS Microbiol. Lett. - 1993. - V. 108. - P. 59-68.
148. Bichowsky-Slomnicki L., Ben-Efraim S. // J. Bacteriol. - 1963. - V. 86. - P. 101-111.
149. Brown S.D., Montie T.C. // Infect. Immun. - 1977. - V. 18. - P. 85-93.
150. 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.
151. Brubaker R.R. // Annu. Rev. Microbiol. - 1985. - V. 39. - P. 21-50.
152. Brubaker R.R. // Clin. Microbiol. Rev. - 1991. - V. 4. - P. 309-324.
153. Brubaker R.R. // Current Top. Microbiol. Immunol. Berlin-Heidelberg. - 1972. - V. 57. - P. 111-158.
154. Brubaker R.R. // Nat. Med. - 1999. - V. 5. - P. 378-379.
155. Burrows T.W. // Ergeb. Mikrobiol. Immun. Exp. Ther. - 1963. - V. 37. - P. 59-113.
156. Burrows T.W. // Nature. - 1957. - V. 179. - P. 1246-1247.
157. Burrows T.W., Farrell J.M.F., Gillett W.A. // Brit. J. Exp. Pathol. - 1964. - V. 45. - P. 579-588.
158. Burrows T.W., Gillett W.A. // Nature. - 1971. - V. 229. - P. 51-52.
159. Butler T. Plague and other yersinia infections. - New York, 1983.
160. Caron E., Peyrard T., Kohler S. et al. // Infect. Immun. - 1994. - V. 62. - P. 5267-5274.
161. Carter P.B. // Infect. Immun. - 1975. - V. 11. - P. 164-170.
162. Cavanaugh D.C., Randall R. // J. Immunol. - 1959. - V. 83. - P. 348-371.
163. Chanteau S., Ratsifasoamanana L., Rasoamanana B. et al. // Emerg. Infect. Dis. - 1998. - V. 4. - P. 101-104.
164. Charnetzky W.T., Shuford W.W. // J. Infect. Immun. - 1985. - V. 47. - P. 234-241.
165. Chen T.H., Elberg S.S., Boyles J. et al. // Infect. Immun. - 1975. - V. 11. - P. 1382-1390.
166. Cherepanov P.A., Forsberg A. // Medische Microbiologie (Nederlands Tijdschrift voor). - 1998. - V. 6 (Suppl. II). - P. S20.
167. Cherepanov P.A., Rosqvist R., Forsberg A. // Ibid. - P. S8.
168. Cornelis G.R. // J. Bacteriol. - 1998. - V. 180. - P. 5495-5504.
169. Cornelis G.R., Boland A., Boyd A.P. et al. // Microbiol. Mol. Biol. Rev. - 1998. - V. 62. - P. 1315-1352.
170. Cowan K., Jones H.A., Kaya Y.H. et al. // Infect. Immun. - 2000. - V. 68. - P. 4523-4530.
171. Davis K.J., Fritz D.L., Pitt M.L. et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. - 1996. - V. 120. - P. 156-163.

172. Dennis D.T., Hughes J.M. // N. Engl. J. Med. - 1997. - V. 337. - P. 702-704.
173. Devignat R. // Bull. Wld Hlth Org. - 1951. - V. 4. - P. 247-263.
174. Dong X.Q., Lindler L.E., Chu M.C. // Plasmid. - 2000. - V. 43. - P. 144-148.
175. Dougan G. // Microbiology. - 1994. - V. 140. - P. 215-224.
176. Drozdov I.G., Anisimov A.P., Samoilova S.V. et al. // J. Med. Microbiol. - 1995. - V. 42. - P. 264-268.
177. Du Y., Cherepanov P., Forsberg A. // Medische Microbiologie (Nederlands Tijdschrift voor). - 1998. - V. 6 (Suppl. II). - P. S9.
178. Eisler D.M. // J. Bacteriol. - 1961. - V. 81. - P. 241-245.
179. Engelthaler D.M., Hinnebusch B.J., Rittner C.M. et al. // Am. J. Trop. Med. Hyg. - 2000. - V. 62. - P. 552-560.
180. Ewald J.H., Heesemann J., Rüdiger H. et al. // J. Infect. Dis. - 1994. - V. 170. - P. 140-150.
181. Falkow S. // ASM News. - 1997. - V. 63. - P. 359-365.
182. Feodorova V.A., Devdariani Z.L. // J. Med. Microbiol. - 2001. - V. 50. - P. 13-22.
183. Ferber D.M., Brubaker R.R. // J. Bacteriol. - 1979. - V. 139. - P. 495-501.
184. Filippov A.A., Oleinikov P.N., Motin V.L. et al. // Contrib. Microbiol. Immunol. - 1995. - V. 13. - P. 306-309.
185. Filippov A.A., Solodovnikov N.S., Kookleva L.M. et al. // FEMS Microb. Lett. - 1990. - V. 67. - P. 45-48.
186. Finlay B.B., Falkow S. // Microbiol. Mol. Biol. Rev. - 1997. - V. 61. - P. 136-169.
187. Friedlander A.M., Welkos S.L., Worsham P.L. et al. // Clin. Inf. Dis. - 1995. - V. 21 (Suppl. 2). - P. S178-S181.
188. Galimand M., Guiyoule A., Gerbaud G. et al. // N. Engl. J. Med. - 1997. - V. 337. - P. 677-680.
189. Galyov E.E., Hakansson S., Forsberg A. et al. // Nature. - 1993. - V. 361. - P. 730-732.
190. Garcia E., Nedialkov Y.A., Elliott J. et al. // J. Bacteriol. - 1999. - V. 181. - P. 3114-3122.
191. Girardeau J.P., Der Vartanian M., Ollier J.L. et al. // Infect. Immun. - 1988. - V. 56. - P. 2180-2188.
192. Gremyakova T.A., Titareva G.M., Bakhteeva I.V. et al. // Medische Microbiologie (Nederlands Tijdschrift voor). - 1998. - V. 6 (Suppl. II). - P. S17.
193. Griffin K.F., Hill J., Murray K. et al. // Medische Microbiologie (Nederlands Tijdschrift voor). - 1998. - V. 6 (Suppl. II). - P. S35.
194. Guan K., Dixon J.E. // Science. - 1990. - V. 249. - P. 553-556.
195. Guirard B.M., Snell E.E. // The bacteria. - V. 3. Physiology of growth / I.C. Gunsalus, R.Y. Stanier (eds.). - Acad. Press, 1962. - P. 33-93.
196. Guiyoule A., Grimont F., Iteman I. et al. // J. Clin. Microbiol. - 1994. - V. 32. - P. 634-641.
197. Guiyoule A., Rasoamanana B., Buchrieser C. et al. // J. Clin. Microbiol. - 1997. - V. 35. - P. 2826-2833.
198. Hanski C., Kutschka U., Schmoranzler H.P. et al. // Infect. Immun. - 1989. - V. 57. - P. 673-678.
199. Hanski C., Naumann M., Grutzkau A. et al. // Infect. Immun. - 1991. - V. 59. - P. 1106-1111.
200. Heesemann J. // FEMS Microbiol. Lett. - 1987. - V. 48. - P. 229-233.
201. Higgins C.F. // Annu. Rev. Cell. Biol. - 1992. - V. 8. - P. 67-113.
202. Hinnebusch B.J. // J. Mol. Med. - 1997. - V. 75. - P. 645-652.
203. Isherwood K.E., Oyston P.C.F., Atkinson S. et al. // Medische Microbiologie (Nederlands Tijdschrift voor). - 1998. - V. 6 (Suppl. II). - P. S16.
204. Jackson S., Burrows T.W. // Br. J. Exp. Pathol. - 1956. - V. 37. - P. 577-583.
205. Janssen W.A., Lawton W.D., Fukui G.M. et al. // J. Infect. Dis. - 1963. - V. 113. - P. 139-143.
206. Kagan B.L., Selsted M.E., Ganz T. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1990. - V. 87. - P. 210-214.
207. Kienle Z., Emody L., Svanborg C. et al. // J. Gen. Microbiol. - 1992. - V. 138. - P. 1679-1687.
208. Klevytska A.M., Price L.B., Schupp J.M. et al. // J. Clin. Microbiol. - 2001. - V. 39. - P. 3179-3185.
209. Kumar K., Sharma S.K., Gill K.S. et al. // Jpn. J. Med. Sci. Biol. - 1997. - V. 50. - P. 219-226.
210. Kuttyrev V., Mehig R.J., Motin V.L. et al. // Infect. Immun. - 1999. - V. 67. - P. 1359-1367.
211. Kuttyrev V.V., Filippov A.A., Oparina O.S. et al. // Microb. Pathog. - 1992. - V. 12. - P. 177-186.
212. Lähteenmäki K., Kukkonen M., Korhonen T.K. // FEBS Lett. - 2001. - V. 504. - P. 69-72.
213. Lähteenmäki K., Virkola R., Saren A. et al. // Infect. Immun. - 1998. - V. 66. - P. 5755-5762.
214. Lenski R.E. // Nature. - 1988. - V. 334. - P. 473-474.
215. Leung K.Y., Straley S.C. // J. Bacteriol. - 1989. - V. 174. - P. 4623-4632.
216. Lian C.J., Hwang W.S., Pai C.H. // Infect. Immun. - 1987. - V. 55. - P. 1176-1183.
217. Lillard J.W. Jr., Bearden S.W., Fetherston J.D. et al. // Microbiology. - 1999. - V. 145. - P. 197-209.
218. Lindler L.E., Klempner M.S., Straley S.C. // Infect. Immun. - 1990. - V. 58. - P. 2569-2577.
219. Lindler L.E., Tall B.D. // Mol. Microbiol. - 1993. - V. 8. - P. 311-324.
220. Lucier T.S., Brubaker R.R. // J. Bacteriol. - 1992. - V. 174. - P. 2078-2086.
221. Mobile genetic elements / D. Sherratt (ed.). - New York: IRL Press, 1995. - 179 p.
222. Moulder J.W. // J. Infect. Dis. - 1974. - V. 130. - P. 300-306.
223. Nakajima R., Brubaker R.R. // Infect. Immun. - 1993. - V. 61. - P. 23-31.
224. Nakajima R., Motin V.L., Brubaker R.R. // Infect. Immun. - 1995. - V. 63. - P. 3021-3029.
225. Nedialkov Yu.A., Motin V.L., Brubaker R.R. // Infect. Immun. - 1997. - V. 65. - P. 1196-1203.
226. Oyston P.C., Dorrell N., Williams K. et al. // Infect. Immun. - 2000. - V. 68. - P. 3419-3425.
227. Oyston P.C.F., Russell P., Williamson E.D. et al. // Microbiology. - 1996. - V. 142. - P. 1847-1853.
228. Parkhill J., Wren B.W., Thomson N.R. et al. // Nature. - 2001. - V. 413. - P. 523-527.
229. Payne D., Tatham D., Williamson E.D. et al. // Infect. Immun. - 1998. - V. 66. - P. 4545-4548.
230. Perry R.D. // Trends Microbiol. - 1993. - V. 1. - P. 142-147.
231. Perry R.D., Fetherston J.D. // Clin. Microbiol. Rev. - 1997. - V. 10. - P. 35-66.
232. Pollitzer R. Plague. - Geneva: World Health Organization, 1954. - 698 p.
233. Porat R., McCabe W.R., Brubaker R.R. // J. Endotoxin Res. - 1995. - V. 2. - P. 91-97.
234. Portnoy D.A., Falkow S. // J. Bacteriol. - 1981. - V. 148. - P. 877-883.
235. Prior J.L., Parkhill J., Hitchen P.G. et al. // FEMS Microbiol. Lett. - 2001. - V. 197. - P. 229-233.
236. Protzenko O.A., Filippov A.A., Kuttyrev V.V. // Microb. Pathogen. - 1991. - V. 11. - P. 123-128.
237. Rakin A., Schubert S., Pelludat C. et al. // Pathogenicity islands and other mobile virulence elements / J.B. Kaper, J. Hacker (eds.). - American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1999. - P. 77-90.
238. Reisner B.S., Straley S.C. // Infect. Immun. - 1992. - V. 60. - P. 5242-5252.
239. Rockenmacher M. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1949. - V. 71. - P. 99-101.
240. Rodrigues C.G., Carneiro C.M., Barbosa C.T. et al. // Braz. J. Med. Biol. Res. - 1992. - V. 25. - P. 75-79.
241. Roggenkamp A., Geiger A.M., Leitritz L. et al. // Infect. Immun. - 1997. - V. 65. - P. 446-451.
242. Rosqvist R., Bolin I., Wolf-Watz H. // Infect. Immun. - 1988. - V. 56. - P. 2139-2143.
243. Rosqvist R., Forsberg A., Wolf-Watz H. // Infect. Immun. - 1991. - V. 59. - P. 4562-4569.
244. Rosqvist R., Forsberg A., Wolf-Watz H. // Mol. Microbiol. - 1990. - V. 4. - P. 657-667.
245. Rowland S. // J. Hyg. - 1914. - V. 13 (Plague, Suppl. 3). - P. 418-422.
246. Rudolph A.E., Stuckey J.A., Zhao Yi et al. // J. Biol. Chem. - 1999. - V. 274. - P. 11824-11831.
247. Russell A.D., Furr J.R., Maillard J.-Y. // ASM News. - 1997. - V. 63. - P. 481-487.
248. Samoilova S.V., Samoilova L.V., Yezhov I.N. et al. // J. Med. Microbiol. - 1996. - V. 45. - P. 440-444.
249. Samokhodkina E.D., Ryzhko I.V., Shcherbaniuk A.I. et al. // Antibiot. Khimioter. - 1992. - V. 37. - P. 26-28.
250. Samokhodkina E.D., Ryzhko I.V., Tsurava R.I. et al. // Antibiot. Khimioter. - 1994. - V. 39. - P. 20-23.
251. Sample A.K., Friedlander A.M. // Abstracts of the 96th General Meeting of the American Society for Microbiology (New Orleans, Calif., 19-23 May 1996). - New Orleans, Calif., 1996. - P. 191.
252. Schütze H. // Br. J. Exp. Pathol. - 1932. - V. 13. - P. 284-288.
253. Simonet M., Richard S., Berche P. // Infect. Immun. - 1990. - V. 58. - P. 841-845.
254. Simonet M., Riot B., Fortineau N. et al. // Infect. Immun. - 1996. - V. 64. - P. 375-379.
255. Skurnik M., Peippo A., Ervelä E. // Mol. Microbiol. - 2000. - V. 37. - P. 316-330.
256. Sodeinde O.A., Sample A.K., Brubaker R.R. et al. // Infect. Immun. - 1988. - V. 56. - P. 2749-2752.
257. Sodeinde O.A., Subrahmanyam Y.V., Stark K. et al. // Science. - 1992. - V. 258. - P. 1004-1007.

258. Straley S.C., Skrzypek E., Plano G.V. et al. // Infect. Immun. - 1993. - V. 61. - P. 3105-3110.
259. Thompson J.M., Jones H.A., Perry R.D. // Infect. Immun. - 1999. - V. 67. - P. 3879-3892.
260. Titball R.W., Howells A.M., Oyston P.C.F. et al. // Infect. Immun. - 1997. - V. 65. - P. 1926-1930.
261. Une T., Nakajima R., Brubaker R.R. // Contrib. Microbiol. Immunol. - 1986. - V. 9. - P. 179-185.
262. Welkos S.L., Davis K.M., Pitt L.M. et al. // Contrib. Microbiol. Immunol. - 1995. - V. 13. - P. 299-305.
263. Welkos S.L., Friedlander A.M., Davis K.J. // Microb. Pathog. - 1997. - V. 23. - P. 211-223.
264. Welkos S.L., Friedlander A.M., McDowell D. et al. // Microb. Pathogen. - 1998. - V. 24. - P. 185-196.
265. Williams J.E., Cavanaugh D.C. // Experientia. - 1984. - V. 40. - P. 739-740.
266. Williams J.E., Harrison D.N., Quan Th.J. et al. // Amer. J. Public Health. - 1978. - V. 68. - P. 262-264.
267. Williams R.C., Gewurz H., Quie P.G. // J. Infect. Dis. - 1972. - V. 126. - P. 235-241.
268. Worsham P.L., Hunter M. // Medische Microbiologie (Nederlands Tijdschrift voor). - 1998. - V. 6 (Suppl. II). - P. S34-35.
269. Wren B.W., Olsen A.L., Stabler R. et al. // Program and Abstracts of 6th International Symposium on *Yersinia* (26-28 September 1994). - Rome, Italy, 1994. - P. 114.
270. Yersin A. // Ann. Inst. Pasteur. - 1894. - V. 8. - P. 666.
271. Zav'yalov V.P., Abramov V.M., Cherepanov P.A. et al. // FEMS Immunol. Med. Microbiol. - 1996. - V. 14. - P. 53-57.
272. Zav'yalov V.P., Chernovskaya T.V., Navolotskaya E.V. et al. // FEBS Lett. - 1995. - V. 371. - P. 65-68.
273. Zhan Y., Cheers C. // Infect. Immun. - 1995. - V. 63. - P. 969-995.
274. Zhenya F., Xiang Z., Yunheng L. et al. // Medische Microbiologie (Nederlands Tijdschrift voor). - 1998. - V. 6 (Suppl. II). - P. S42.

Поступила 19.12.01

THE *YERSINIA PESTIS* FACTORS MAINTAINING THE REPRODUCTION AND THE PERPETUATION OF THE PLAGUE BACILLUS IN THE ECOSYSTEMS OF NATURAL PESTHOLES. COMMUNICATION I

A.P. Anisimov

State Research Center for Applied Microbiology, Obolensk

Everlasting reproduction of *Yersinia pestis*, plague bacillus in natural pestholes needs virulent causative agent to invade into the host entity, be potent to overcome protection powers of the rodent organism and to pullulate to entail bacteriemia for subsequent conveyance the plague bacillus to the new host by fleas. All of legs of life cyclic patterns of *Yersinia pestis* are maintained by a number of plague bacillus factors acting jointly or separately, participating at the different stages of infectious process or conveyance. However these factors provide the perpetuation of the plague bacillus in the ecosystems of natural pestholes only acting in conjunction independently on their distinct contributions. Not only biomolecules, organellas and bacteria systems ensured the pursuance of virulent properties, but other factors, essential for survival of *Yersinia pestis* and the relationship between separate virulence factors and expression of the different genes of housekeeping and virulence of plague bacillus are considered in this review. The report I covers the problems concerned with adaptational plasticity of *Yersinia pestis*, it represents the classification of plague causative factors, securing its perpetuation in the environmental space, and discussion the factors promoting plague bacillus survival in the host entity. Not only wellknown publications, but papers in out-of-the-way or hard-to-reach, especially for English-reading experts, editions, also were used to compile this communication. The English version of this review may be requested from Alerton Press (<http://www.allertonpress.com/journals/mgv.htm>).