

© А. П. АНИСИМОВ, 1999  
УДК 579.842.23:579.26

А.П. Анисимов

## ФАКТОРЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ БЛОКООБРАЗУЮЩУЮ АКТИВНОСТЬ *YERSINIA PESTIS* Российский научно-исследовательский противочумный институт "Микроб", Саратов

В обзоре кратко представлены литературные данные о специфическом механизме передачи *Y. pestis* "блокированными" блохами. Основное внимание уделено обсуждению отдельных фенотипических признаков и генетических детерминант возбудителя чумы, экспрессия которых коррелирует с блокообразующей активностью бактерий.

Еще в конце прошлого века М. Ogata [73] и P.L. Simond [80] показали, что чума передается трансмиссивным путем. Специфический механизм передачи *Y. pestis* описали А.W. Vacot и С.J. Martin [53]. В соответствии с их представлениями, "инфицирование" переносчиков заболевания - блох происходит в процессе кровососания, при наличии бактериемии у теплокровного хозяина (использование термина "инфицирование" не совсем корректно, т.к. до сих пор нет единого мнения о способности *Y. pestis* вызывать инфекционный процесс у блох [25]). Эффективность дальнейшей передачи зависит от феномена блокообразования, заключающегося в закупорке преджелудка блохи конгломератом бактериальных клеток и продуктов переваривания крови. При этом голодная "блокированная" блоха пытается сосать кровь хозяина, но из-за непроницаемости пищеварительного тракта (полная закупорка пищеварительного тракта приводит, в конце концов, к гибели насекомого [75]) поглощенная кровь, омыв стенок микробов, отрыгивается насекомым в кровеносный сосуд. Как правило, содержащихся в этой порции крови бактерий достаточно для развития у чувствительных животных инфекции с преагональной бактериемией.

После проведения экспериментов по изучению роли плазмы, лейкоцитов, эритроцитов, дефибрированной и гемолизированной крови в образовании чумного блока у блох было установлено, что блокообразование зависит от эритроцитов, поступающих в желудочно-кишечный тракт блохи в неразрушенном состоянии [21]. Однако по данным других исследователей, блокообразование отмечалось и при кормлении блох препаратами крови или кровезаменителями, не содержащими форменных элементов. При наличии в них гемоглобина, последний способствовал и образованию конгломератов клеток *Y. pestis* в жидких питательных средах [6]. Блокообразование усиливалось при повышении концентрации сахара в крови животных - прокормителей [19] или увеличении дозы поглощенных бактерий [8]. Интересно, что при питании кровью животных, невосприимчивых к чуме, блохи *Xenopsylla cheopis* быстро освобождались от возбудителя чумы [20]. Большое влияние на блокообразование оказывает и температура окружающей среды. Так, например, при температуре 10 °С – температуре мест обитания блох *Oropsylla silantiewi* и *Rhadinopsylla li ventricosa*, паразитирующих на

высокогорных сурках, блок возникает почти в пять раз чаще, чем при температуре 18-22 °С [10]. Следует отметить, что у выживших насекомых непрерывно идет процесс "самоочищения" от бактерий, скорость которого также возрастает при увеличении температуры [7].

После выявления "детерминант вирулентности" *Y. pestis* на модели изогенных вариантов вирулентного штамма МР6 [59] было рекомендовано определение их у всех свежeweделенных штаммов с целью изучения изменчивости возбудителя чумы в естественных условиях и определения эпизоотологического значения этого феномена [18, 26, 39, 54] (следует отметить, что большинство факторов патогенности *Y. pestis*, как и целый ряд других биомолекул обладают плейотропностью и полифункциональностью действия (таблица) [38, 52]). Значительный объем исследований показал, что в отличие от многих других бактерий чумной микроб весьма однороден как вид, и свойства штаммов, циркулирующих на территории определенных природных очагов высококонсервативны [16, 57, 64]. Но в тоже время описаны случаи выделения штаммов, отличающихся по некоторым признакам от преобладающего типа [16, 18, 30, 39, 83 и др.]. Вопрос об эпизоотологическом значении атипичных штаммов должен решаться с точки зрения наличия у них свойств, определяющих способность возбудителя чумы циркулировать в популяции грызунов по схеме трансмиссивного заболевания. Возможность циркуляции бактерий по схеме **грызун-блоха-грызун** определяется, в конечном счете, их способностью вызывать интенсивную бактериемию в организме носителей и образование блока преджелудка у блох.

Существует несколько концепций, объясняющих механизм блокообразования, которые соответственно конкретной роли сочленов эпизоотической триады были подразделены на три группы [36]:

- особенности анатомо-физиологической структуры преджелудка различных видов блох (наличие клапанного аппарата и выростов в преджелудке блохи в виде зубцов или щетинок - акантов [77]),
- особенности биохимического состава крови различных видов грызунов - прокормителей,
- особенности инфицирующего штамма *Y. pestis*.

Необходимо учитывать, что в ходе эволюции произошла адаптация различных популяций *Y. pestis* к определенным видам и даже популяциям основных

**Плейотропность и полифункциональность факторов патогенности возбудителя чумы**  
(В таблице представлены только факторы *Y. pestis*, предположительно участвующие в блокообразовании)

Фактор патогенности	Оптимальная температура экспрессии		Установленные или предполагаемые функции	Ссылка на литературу
	28 °C <sup>1</sup>	37 °C <sup>2</sup>		
Hms <sup>3</sup> (Psb)	+	-	Участие в блокообразовании	[8-10, 19, 67, 68, 72, 75]
			Способность сорбировать на клеточной поверхности гемин крови, гемин и ряд красителей из питательных сред	[74]
			Одна из систем <i>Y. pestis</i> , обеспечивающая поглощение железа	[74]
Антиген рН6	-	+	Участие в блокообразовании	[27]
			Образование пилей адгезии, обладающих гемагглютинирующей активностью и способных связывать фибронектин, муцин и ганглиозид	[11, 12, 55]
			Цитотоксическая активность в отношении моноцитов и альвеолярных макрофагов, вызывает выраженное нарушение переваривающей функции макрофагов	[12, 49, 55]
			Снижает количество антителообразующих клеток, ингибирует реакции митогензависимой бласттрансформации клеток селезенки и реакции смешанной культуры лимфоцитов, подавляет рост клеток в системе интерлейкин-2 зависимой пролиферации Т-бластов	[13]
			Связывает 500-kDa аполипопротеин В100 из неиммунной сыворотки крови человека и животных и реагирует с Fc-субъединицами иммуноглобулинов человека подклассов G1, G2 и G3, что может приводить к образованию капсулоподобного слоя, покрывающего поверхность бактерии	[63, 85]
Протеаза Pla <sup>4</sup>	+	+	Участие в блокообразовании	[24, 72]
			Плазмокоагулирующая способность может являться фактором, который в какой-то мере экранирует клеточную стенку бактерии за счет образования вокруг микробной клетки фибринового сгустка	[16]
			Отвечает за фибринолитическую активность <i>Y. pestis</i> , способен гидролизовать С3 компонент комплемента и пропердин	[81]
			Высказано предположение о его Ig-протеазной активности	[79]
			Фактор инвазии <i>Y. pestis</i>	[16, 81]
			Адгезивная способность в отношении ряда эукариотических клеток	[70]
Мышиный токсин – Ymt <sup>5</sup> (Tox)	+	+	Участие в блокообразовании	[1, 22, 26]
			Оказывает летальное действие на мышей и крыс, но не на других хозяев	[57]
			Угнетает окислительно-восстановительные процессы в митохондриях сердца и печени чувствительных животных, функционируя как адренэргический антагонист	[56, 58]
			Подавляет окислительный взрыв перитонеальных лейкоцитов белых мышей и приводит к снижению эффективности фосфорилирования высокомолекулярных белков в этих эукариотических клетках	[4]
			Обладает фосфолипазной, фосфотазной, аутокиназной, фосфодиэстеразной, дезаминазной и NAD-гликогидразной активностями	[38, 43]
			Его суперантигенные свойства проявляются при низких (10 <sup>-6</sup> г) концентрациях - в условиях резкого снижения синтеза при 37 °C	[38]
Капсульный антиген FI <sup>6</sup>	-	+	Участие в блокообразовании	[1, 22, 26, 69]
			Образует капсулу возбудителя чумы	[62]
			Гемагглютинирующая активность	[47]
			Изменчивость антигенной специфичности	[2, 3]
			Защищает клетки <i>Y. pestis</i> от захвата интактными нейтрофилами хозяина	[58, 59, 61]
			Ингибирует завершенность фагоцитоза чумных бактерий макрофагами. При длительном воздействии антигенов на макрофаги (в течение 36 ч) выявлен выраженный цитопатический эффект, возможно, за счет способности образовывать в двухслойных фосфолипидных мембранах поры проницаемые для воды	[31, 44, 50, 78]
			Истощает систему комплемента за счет избирательной активации C <sup>2</sup> и C <sup>4</sup> компонентов системы комплемента сыворотки человека и таким образом препятствует комплемент-опосредованной опсонизации бактерий	[84]

Примечания:

<sup>1</sup> - Температура блохи. <sup>2</sup> - Температура теплокровного хозяина. <sup>3</sup> - Hms - (hemin storage) аккумуляция гемина. <sup>4</sup> - Активатор плазминогена. <sup>5</sup> - *Yersinia pestis murine toxin*. <sup>6</sup> - Fraction I (фракция I).

носителей и основных переносчиков [16, 45, 46], что проявляется в "избирательной" вирулентности в отношении теплокровных животных и способности вызывать у них интенсивную бактериемию [30, 32, 40, 60, 86], в различной способности приживаться и образовывать блок в организме блох разных видов [35]. Последнее обстоятельство может объяснить противоречивость данных о значимости отдельных факторов *Y. pestis* для блокообразования.

Более подробно остановимся на связи блокообразования со штаммовыми отличиями возбудителя чумы. В ряде случаев приобретение дополнительной потребности в факторах роста оказывает влияние на реализацию *Y. pestis* блокообразующей способности. Так, ксантин-, гистидин- и особенно урацилзависимые мутанты резко снижали частоту образования блока у блох, причем появление блоков регистрировалось в более поздние сроки [48].

Показано, что варианты *Y. pestis*, несорбирующие гемин, как правило, не вызывают блока преджелудка блох [8-10, 71]. По ряду данных, ответственным за блокообразование и гибель блох является локус *hms* [66, 67]. Высказано предположение, что "одной из ведущих причин блокообразования у блох" являются электростатические и стерические силы "взаимодействия адсорбированного пигмента и некоторых молекул крови" [17]. В то же время описаны и пигментнесорбирующие штаммы, способные к блокообразованию и эффективной трансмиссивной передаче [14, 41], или пигментнесорбирующие варианты, способные к эффективной трансмиссивной передаче без блокообразования [23]. В последнем случае (при трансмиссивной передаче чумы неблокированными блохами) большое значение имела специфичность эктопаразитов для прокормителя. При изучении штаммов *Y. pestis*, выделенных в Кызылкумах, было установлено, что в группе блох, зараженных  $Hms^+$  штаммами образование стойких блоков происходило в 45,3 % случаев, а блоки у насекомых, зараженных  $Hms^-$  культурами *Y. pestis*, наблюдались всего в 2,1 %. При этом блоки были нестойкие и размывались при первом же кормлении [37]. Интересно, что в организме неэффективного переносчика (*Ctenophthalmus teres*) не выявлено селективного преимущества  $Hms^+$  перед  $Hms^-$  клетками, тогда как в эффективном переносчике (*X. cheopis*) происходит накопление  $Hms^+$ -вариантов [5].

Высказано предположение, что "способность колонизации при формировании блока преджелудка у блохи" может быть связана с продукцией антигена рН6 [27], обладающего гемагглютинирующей активностью [55], однако нам не удалось найти публикации, посвященные экспериментальному изучению этого вопроса.

Отсутствие в клетках чумного микроба плазмиды рPst, характерное для вариантов из "полевочьих" очагов [51, 65], коррелирует со снижением частоты блокообразования по сравнению с полноценными штаммами [24]. Возможно, что влияние продуктов этой плазмиды на образование блока преджелудка блохи объясняется адгезивной способностью кодируемого ей активатора плазминогена в отношении ряда эукариотических клеток [70] или его

плазмокоагулирующей активностью [16]. Также показано, что варианты *Y. pestis* с геном *pla*, "выключенным" транспозоном Tn801, через четыре дня после заражения блох вызывали их гибель в 26 % случаев, в то время как варианты *Y. pestis*, несущие инсерции Tn801 в других локусах рPst, приводили к гибели 53-64 % насекомых. Было высказано предположение, что их гибель коррелирует с блокообразованием [72]. Однако в других случаях "апестидиногенные варианты чумы" по блокообразующей способности не отличались от полноценных штаммов, а в ряде случаев превосходили их [23].

Показано, что низкая способность к блокообразованию характерна для штаммов *Y. pestis*, утративших плазмиду рFra или несущих мутацию *fra* оперона [1, 23, 24]. Известно, что в организме блох *Y. pestis* не синтезирует капсульный антиген FI [61], что связано с пойкилотермностью блох - их температура ниже 37 °С. Тем не менее, было высказано предположение об участии капсульного антигена в образовании клейких скоплений микробов и образовании блока в преджелудке блохи [69]. Это можно объяснить тем, что высокомолекулярный капсульный антиген обладает гемагглютинирующей активностью за счет своей способности специфически связываться с D-галактозамином-НС1 и глюкуроновой кислотой [47]. Позднее было показано, что синтез капсульного антигена при переходе в организм блохи прекращается не сразу. С помощью люминесцентных антител к антигену FI, последний удавалось обнаруживать в блохах в течение пяти-десяти дней после их заражения. Такого срока, по-видимому, вполне достаточно, чтобы капсульный антиген обеспечил первоначальное закрепление микроба в пищеварительном тракте блохи [15, 68]. Интересно, что в организме эффективного переносчика (*X. cheopis*) при температуре 20-22 °С чумной микроб сусликовой разновидности быстро терял FI, а бактерии полевочьей разновидности сохраняли дольше (9-10 дней). Снижение температуры содержания блох увеличивало сроки сохранения FI. В неэффективном переносчике (*Ct. teres*) FI *Y. pestis* обеих разновидностей сохранялась 13-35 дней (в зависимости от температуры) и исчезала в одни и те же сроки [5]. Тот факт, что бескапсульные штаммы не стали повсеместно доминировать в Или-Каратальском междуречье, где они циркулируют в популяциях больших песчанок [30], объясняют ограничением их циркуляции за счет снижения блокообразующей активности по сравнению с полноценными штаммами [26].

Следует отметить, что во время выступления на 7<sup>ом</sup> международном конгрессе по иерсиниям (Nijmegen, the Netherlands, 1998) А. Forsberg сообщил, что по его данным способность к блокообразованию была связана лишь с продукцией Ymt, а другие и, в том числе, такой общепризнанный фактор как Hms не влияли на этот процесс. Косвенно, об участии "мышинного" ток-

сина в блокообразовании свидетельствуют более ранние эксперименты, в которых было показано, что только штаммы с  $Fra^{-}Tox^{-}$  фенотипом (но не  $Fra^{-}Tox^{+}$ ) не обеспечивали блокирования насекомых [1, 22, 26].

Однако в ряде других исследований с использованием генетически неохарактеризованных вариантов *Y. pestis* с фенотипом  $Fra^{-}Tox^{+}$  или  $Fra^{-}Tox^{-}$  было показано, что по способности вызывать блокообразование они не отличались от типичных штаммов [28, 29, 34]. Отсутствие же трансмиссивной передачи бескапсульных вариантов штамма 231 находилось в явной связи с величинами  $LD_{50}$  для использованных в опыте серых крыс. Блохи были неспособны передать достаточного для инфицирования животных количества клеток  $Fra^{-}$  вариантов *Y. pestis*, вирулентность которых для крыс была в 100 и более раз ниже, чем у исходного  $Fra^{+}$  штамма [34, 82]. Использование же высоковирулентного природного "бескапсульного" штамма М-493 [28] (в целом ряде публикаций он описан как  $Fra^{\pm}$ , т.е. способный синтезировать, но не способный секретировать капсульный антиген и, соответственно, образовывать капсулу [42, 76], но на самом деле этот штамм обладает атипичной капсулой [3], невыявляемой коммерческими иммунодиагностикумами [2]), или  $Fra^{\pm}$  штамма 825 [33] в опытах на больших песчанках показало, что подобные варианты возбудителя чумы могут циркулировать в природе за счет трансмиссивной передачи.

Известно, что ценность и убедительность экспериментальных данных возрастает, если они воспроизводятся в независимых опытах, выполняемых на разных моделях. Противоречивость результатов исследований о роли отдельных факторов возбудителя чумы в процессе блокообразования свидетельствует о необходимости проведения дополнительных экспериментов с использованием различных видов блох и генетически определенных изогенных мутантов разных экотипов *Y. pestis* для окончательного решения этого вопроса.

## ЛИТЕРАТУРА

- Акимович В.В., Кондрашкина К.И., Лапина Н.Ф. и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - 1969. - Вып. 3 (7). - С. 149-155.
- Анисимов А.П., Захарова Н.М. // Молекул. генетика. - 1992. - № 9-10. - С. 26-29.
- Анисимов А.П., Маркова В.Ю. // Материалы VII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (28-31 января 1997 г., Москва). - Т. 1. - Москва, 1997. - С. 173-174.
- Асеева Л.Е., Мишанькин М.Б., Гончаров Е.К. и др. // БЭБМ. - 1995. - № 2. - С. 193-195.
- Бейер А.П. К характеристике фенотипической изменчивости чумного микроба в блохе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Саратов, 1979. - 18 с.
- Бейер А.П., Брюханова Г.Д., Грижебовский Г.М. и др. // Диагностика, лечение и профилактика опасных инфекционных болезней. Биотехнология. Ветеринария: Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 70-летию НИИ микробиологии МО РФ (Киров, 30 ноября-1 декабря 1998 г.). Киров, 1998. - С. 354-356.
- Бибиков Д.И., Берендяев С.А., Пейсахис Л.А. и др. Природные очаги чумы сурков в СССР. М.: Медицина, 1973. - С. 45-48.
- Бибикова В.А., Алексеев А.Н. // Паразитология. - 1969. - Т. 8. - С. 196-202.
- Бибикова В.А., Класовский Л.Н. // Паразитология. - 1972. - Т. 6. - № 3. - С. 229-234.
- Бибикова В.А., Сахарова В.В. // Труды Среднеазиатского противочумного института. Вып. 2. - Алма-Ата, 1956. - С. 41-47.
- Водопьянов С.О., Атарова Г.Т., Олейников И.П. и др. // Журн. микробиол. - 1993. - № 3. - С. 6-12.
- Водопьянов С.О., Попова Г.О., Васильева Г.И. и др. // Журн. микробиол. - 1990. - № 3. - С. 3-6.
- 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.
- Голковский Г.М., Загнородова Е.Н., Бахаева А.В. // Вопросы микробиологии и лабораторной диагностики особо опасных инфекций. - Саратов, 1965. - С. 121-124.
- Дертнева И.И., Кондрашкина К.И., Веренков М.С. // Проблемы особо опасных инфекций. - 1970. - Вып. 3 (13). - С. 143-147.
- Домарадский И.В. Чума: современное состояние, гипотезы, проблемы. Саратов: Саратовский медицинский институт, 1993.
- Дятлов И.А., Кутырев В.В. // Генетика и биохимия вирулентности возбудителей особо опасных инфекций. Материалы Российской научной конференции: Тез. докл. (Волгоград, 21-22 октября 1992 г.). - Волгоград, 1992. - С. 37.
- Класовский Л.Н., Степанов В.М., Мартиневский И.Л. и др. Наставление по изучению свежeweделенных штаммов возбудителя чумы. - Алма-Ата, 1972. - 36 с.
- Класовский Л.Н., Бибикова В.А. // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов, 1970. - Вып. 2 (12). - С. 220-222.
- Козлов М.П., Розанова Г.Н. // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов, 1976. - Вып. 5 (51). - С. 53-57.
- Козлов М.П., Розанова Г.Н., Савельев В.Н. и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - Саратов, 1975. - Вып. 5 (45). - С. 29-33.
- Кокушкин А.М. Социальные и биологические аспекты эпидемиологии чумы: Дисс. ... докт. мед. наук. - Саратов, 1995. - 392 с.
- Кокушкин А.М., Величко Л.Н., Князева Т.В. и др. // Природно-очаговые инфекции и их профилактика / Под ред. Г.А. Корнеева. - Саратов, 1991. - С. 110-118.
- Кокушкин А.М., Величко Л.Н., Князева Т.В. и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - 1993. - Вып. 1-2 (71-72). - С. 45-50.
- Кондрашкина К.И. // Проблемы особо опасных инфекций. - 1969. - Вып. 5 (9). - С. 212-223.
- Кондрашкина К.И., Николаев Н.И., Гольдфарб Л.М. и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - 1971. - Вып. 4 (20). - С. 5-17.
- Коннов Н.П. Ультраструктурно-функциональный анализ чумного микроба и его взаимоотношения с организмом блохи: Дисс. ... д-ра. биол. наук. Саратов, 1990. - 316 с.
- Кочкарева А.В., Голковский Г.М. // Проблемы особо опасных инфекций. - 1977. - Вып. 2 (54). - С. 56-58.
- Кочкарева А.В., Кочетов А.Х., Левина А.А. // Проблемы особо опасных инфекций. - 1972. - Вып. 2 (24). - С. 25-31.
- 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.
- Куклева Л.М., Проценко О.А. // Иммуноморфология, аллергология и иммунология особо опасных инфекций. - Саратов, 1985. - С. 33-40.
- Кутырев В.В., Е.Г. Булакова, Филиппов А.А. и др. // Проблемы санитарно-эпидемиологической охраны территории стран Содружества Независимых Государств. Саратов, 1998. - С. 139-140.
- Ларионов Г.М., Пейсахис Л.А. // Проблемы особо опасных инфекций. - 1972. - Вып. 1 (23). - С. 23-28.
- Ларионов Г.М., Погасий Н.И. // Природная очаговость, микробиология и профилактика зоонозов. - Саратов, 1989. - С. 103-108.
- Лухнова Л.Ю., Казакбаева Р.А. // 12-я межреспубликанская научно-практическая конференция противочумных учреждений Средней Азии и Казахстана по профилактике чумы. - Алма-Ата, 1985. - С. 69-71.
- Матаков М.И. // Проблемы особо опасных инфекций. - 1979. - Вып. 4 (68). - С. 61-63.
- Мельников И.Ф. Характеристика штаммов чумного микроба, выделенных в Кызылкумах, и взаимоотношения  $R^{+}$  и  $R^{-}$  форм бактерий чумы с организмами носителей и переносчиков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Саратов, 1971. - 16 с.
- 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.
- Николаев Н.И., Гольдфарб Л.М., Земцова И.Н. и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - 1969. - Вып. 5 (9). - С. 5-8.

40. Олькова Н.В. // Проблемы особо опасных инфекций. - 1978. - Вып. 6 (34). - С. 22-27.
41. Пейсахис Л.А., Ларионов Г.М. // Журн. микробиол. - 1971. - № 12. - С. 67-70.
42. Проценко О.А., Анисимов П.И., Можаров О.Т. и др. // Генетика. - 1983. - Т. 19. - № 7. - С. 1081-1090.
43. Проценко О.А., Кузьмиченко И.А., Кутырев В.В. и др. // Генетика. - 1994. - Т. 30. - Приложение. - С. 128.
44. Пустовалов В.Л., Васильева Г.И., Киселева А.К. // Патологическая физиология, иммунология и аллергология особо опасных инфекций. - Саратов, 1984. - С. 8-12.
45. Руководство по профилактике чумы / Под ред. А.В. Наумова, Л.В. Самойловой. - Саратов, 1992. - 278 с.
46. Руководство по профилактике чумы / Под ред. Н.И. Николаева. - Саратов: ВНИПЧИ "Микроб", 1972. - 200 с.
47. Сердобинцев Л.Н., Карпунина Л.В., Коннов Н.П. и др. // Биотехнология, иммунология и биохимия особо опасных инфекций. - Саратов, 1989. - С. 25-31.
48. Степанов В.М., Хрущевская Н.М. // Эпидемиология и эпизоотология чумы. - Саратов, 1980. - С. 44-48.
49. Степанишина В.Н., Гремякова Т.А., Анисимов А.П. и др. // Журн. микробиол. - 1993. - № 3. - С. 12-17.
50. Степанишина 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.
51. Филиппов А.А., Солодовников Н.С., Куклева Л.М. и др. // Журн. микробиол. - 1992. - № 3. - С. 10-13.
52. Anisimov A.P. // Medische Microbiologie (Nederlands Tijdschrift voor). - 1998. - V. 6 (Suppl. II). - P. S4.
53. Vacot A.W., Martin C.J. // J. Hyg., Plague Suppl. - 1914. - V. 3. - P. 423-439.
54. Bahmanyar M., Cavanaugh D.C. Plague Manual. - Geneva: World Health Organization, 1976.
55. Bichowsky-Slomnicki L., Ben-Efraim S. // J. Bacteriol. - 1963. - V. 86. - P. 101-111.
56. Brown S.D., Montie T.C. // Infect. Immun. - 1977. - V. 18. - P. 85-93.
57. Brubaker R.R. // Current Top. Microbiol. Immunol. Berlin-Heidelberg. - 1972. - V. 57. - P. 111-158.
58. Burrows T.W. // Ergeb. Mikrobiol. Immun. Exp. Ther. - 1963. - V. 37. - P. 59-113.
59. Burrows T.W. // Nature. - 1957. - V. 179. - P. 1246-1247.
60. Burrows T.W., Gillett W.A. // Nature. - 1971. - V. 229. - P. 51-52.
61. Cavanaugh D.C., Randall R. // J. Immunol. - 1959. - V. 83. - P. 348-371.
62. Chen T.H., Elberg S.S., Boyles J. et al. // Infect. Immun. - 1975. - V. 11. - P. 1382-1390.
63. Cherepanov P.A., Forsberg A. // Medische Microbiologie (Nederlands Tijdschrift voor). - 1998. - V. 6 (Suppl. II). - P. S20.
64. Devignat R. // Bull. OMS. - 1951- V. 4. - P. 247-263.
65. Filippov A.A., Solodovnikov N.S., Kookleva L.M. et al. // FEMS Microb. Lett. - 1990. - V. 67. - P. 45-48.
66. Hinnebusch J., Lillard J.W., Jr., Perry R.D. et al. // Abstracts of the 95<sup>th</sup> General Meeting of the American Society for Microbiology (Washington, DC, 21-25 May 1995). - Washington, DC, 1995. - P. 213.
67. Hinnebusch J., Perry R.D., Schwan T.G. // Science. - 1996. - V. 273. - P. 367-370.
68. Hudson B.W., Kartman L., Prince F.M. // Bull. Wld Hlth Org. - 1966. - V. 34. - P. 709-714.
69. Kartman L., Quan S.F. // Frans Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. - 1964. - V. 58. - P. 363-365.
70. Kienle Z., Emody L., Svanborg C. et al. // J. Gen. Microbiol. - 1992. - V. 138. - P. 1679-1687.
71. Kutyrev V.V., Filippov A.A., Oparina O.S. et al. // Microb. Pathog. - 1992. - V. 12. - P. 177-186.
72. McDonough K.A., Barnes A.M., Quan T.J. et al. // J. Med. Entomol. - 1993. - V. 30. - P. 772-780.
73. Ogata M. // Zbl. Bakt. - 1897. - V. 21. - P. 769-777.
74. Perry R.D., Fetherston J.D. // Clin. Microbiol. Rev. - 1997. - V. 10. - P. 35-66.
75. Pollitzer R. Plague. - Geneva: World Health Organization, 1954. - 698 p.
76. Protsenko O.A., Filippov A.A., Kutyrev V.V. // Microb. Pathogen. - 1991. - V. 11. - P. 123-128.
77. Richards P.A., Richards A.G. // Zool. J. Anat. - 1969. - V. 86. - P. 158-176.
78. Rodrigues C.G., Carneiro C.M., Barbosa C.T. et al. // Braz. J. Med. Biol. Res. - 1992. - V. 25. - P. 75-79.
79. Samoilova S.V., Samoilova L.V., Yezhov I.N. et al. // J. Med. Microbiol. - 1996. - V. 45. - P. 440-444.
80. Simond P.L. // Ann. Inst. Past. - 1898 - V. 12. - P. 625-687.
81. Sodeinde O.A., Subrahmanyam Y.V., Stark K. et al. // Science. - 1992. - V. 258. - P. 1004-1007.
82. Williams J.E., Cavanaugh D.C. // Experientia. - 1984. - V. 40. - P. 739-740.
83. Williams J.E., Harrison D.N., Quan Th.J. et al. // Amer. J. Public Health. - 1978. - V. 68. - P. 262-264.
84. Williams R.C., Gewurz H., Quie P.G. // J. Infect. Dis. - 1972. - V. 126. - P. 235-241.
85. Zav'yalov V.P., Abramov V.M., Cherepanov P.A. et al. // FEMS Immunol. Med. Microbiol. - 1996. - V. 14. - P. 53-57.
86. Zhenya F., Xiang Z., Yunheng L. et al. // Medische Microbiologie (Nederlands Tijdschrift voor). - 1998. - V. 6 (Suppl. II). - P. S42.

Поступила 29.01.99

## FACTORS PROVIDING THE BLOCKING ACTIVITY OF *YERSINIA PESTIS*

A.P. Anisimov

Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov

Discusses published data on the specific mechanism of *Y. pestis* transfer by "blocked" fleas. Special attention is paid to individual phenotypical signs and genetic determinants of *Y. pestis* whose expression correlates with the blocking activity of bacteria. Prospects for further research are outlined.